

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол.
Врожденная дисфункция
коры надпочечников**

**Роль пациента в
менеджменте сахарного
диабета и его осложнений**

**Развитие нарушений
углеводного обмена
с позиций хронобиологии**

**Пазл управления
сахарным диабетом:
что является ключевым
фрагментом?**

**Облитерирующий
атеросклероз артерий
нижних конечностей –
неоцененная опасность
при сахарном диабете**



№ 13 (108), 2018

**Эндокринология
Тиреодология**



ГЛЮКОФАЖ® XR

Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название

Глюкофаж® XR

Международное непатентованное

название:

Метформин

Лекарственная форма:

Таблетки пролонгированного действия 750 мг и 1000 мг

Показания к применению

- Снижение риска и профилактика сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с избыточным весом, с нарушением толерантности к глюкозе и/или нарушенной гликемией натощак и/или повышенным уровнем гликированного гемоглобина, у которых: высокий риск развития сахарного диабета 2 типа; прогрессирует сахарный диабет 2 типа, несмотря на активное изменение образа жизни в течение 3–6 месяцев.
- Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов, особенно у пациентов с избыточным весом, когда диетотерапия и физические нагрузки не приводят к надлежащему гликемическому контролю.

Глюкофаж® XR может применяться в форме монотерапии, или в сочетании с другими оральными противодиабетическими средствами, или с инсулином.

Способ применения и дозы

Взрослые пациенты с нормальной функцией почек (СКФ ≥ 90 мл/мин.)

Снижение риска развития сахарного диабета

- лечение должно быть начато с дозы 500 мг 1 раз в сутки во время ужина
- через 10–15 дней от начала терапии рекомендовано провести оценку уровня гликемии (глюкозотолерантный тест и/или уровень гликемии натощак и/или гликированный гемоглобин должны быть в пределах нормы). Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 4 таблетки (2000 мг) в сутки во время ужина
- рекомендован регулярный мониторинг (каждые 3–6 месяцев) гликемического статуса (оценка глюкозотолерантного теста, гликемии натощак, гликированного гемоглобина)
- решение о повторной оценке продолжения терапии может быть принято в случае, если пациент успешно модифицировал образ жизни и питания

Монотерапия и сочетание с другими оральными противодиабетическими средствами

Таблетки пролонгированного действия 750 мг:

Глюкофаж® XR 750 мг предназначен для пациентов, которые уже получали таблетки метформина (длительного или немедленного высвобождения). Доза Глюкофаж® XR 750 мг должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток метформина (длительного или немедленного высвобождения), до 1500 мг максимум, следует принимать с вечерним приемом пищи.

После 10–15 дней лечения рекомендуется проверить при помощи измерения глюкозы в крови, что доза Глюкофаж® XR 750 мг достаточна. Таблетки пролонгированного действия 1000 мг:

Глюкофаж® XR 1000 мг следует принимать один раз в день с вечерним приемом пищи, при этом максимальная рекомендуемая доза составляет 2 таблетки в день.

Глюкофаж® XR 1000 мг предусмотрен для поддерживающей терапии у пациентов, в данное время принимающих либо 1000 мг, либо 2000 мг метформина гидрохлорида. При переходе с точная доза Глюкофаж® XR должна быть экви-

валентна текущей суточной дозе метформина гидрохлорида.

Для пациентов, получающих метформин гидрохлорид в дозе более 2000 мг в день, переход на Глюкофаж® XR не рекомендован.

Если гликемического контроля не удается достичь при приеме максимальной дозы Глюкофаж® XR в 2000 мг один раз в день, то следует рассматривать режим приема два раза в день, при котором обе дозы принимаются с пищей, во время утреннего и вечернего приема пищи. Если гликемического контроля все же достичь не удается, пациентов можно перевести на стандартные таблетки метформина гидрохлорида с максимальной суточной дозой 3000 мг в день.

Побочные действия

Во время начала лечения наиболее частыми нежелательными реакциями является тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, которые в большинстве случаев проходят самопроизвольно.

Расстройство нервной системы: искажение вкусовых ощущений

Желудочно-кишечные расстройства: тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита. Переносимость для желудочно-кишечного тракта можно повысить путем медленного увеличения дозы.

Противопоказания:

гиперчувствительность к метформину или любым вспомогательным веществам; любой вид метаболического ацидоза (лактатацидоз, диабетический кетоацидоз); диабетическая прекома; тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин.); почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин.); острые заболевания с потенциалом изменения функции почек, такие как: обезвоживание, тяжелая инфекция, шок. Острое или хроническое заболевание, которое может приводить к гипоксии тканей, такое как: сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок. Печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм.

Лекарственные взаимодействия

Нерекомендуемые сочетания

Алкоголь

Острая алкогольная интоксикация ассоциирована с повышенным риском кислomолочного ацидоза при острой алкогольной интоксикации. **Йодсодержащие контрастные средства:** Применение метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования с применением йодсодержащих контрастных средств и возобновлять не ранее, чем через 48 часов после исследования и только после того, как функция почек была повторно проанализирована и не было выявлено последующих ухудшений. **Сочетания, требующие мер предосторожности при их применении** Некоторые лекарственные средства, такие как НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, особенно петлевые, могут повышать риск возникновения лактатацидоза вследствие их потенциального отрицательного влияния на функцию почек.

Лекарственные препараты с присущей гипергликемической активностью

Например, глюкокортикоиды (при системном и местном пути введения) и симпатомиметики. Может потребоваться более частый мониторинг уровня глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости следует скорректировать дозировку метформина при лечении другим препаратом и при прекращении его приема. При совместном применении метформина с дру-

гими лекарственными средствами необходимо соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью из-за возможного повышения концентрации метформина в плазме.

Особые указания

Беременность и лактация

Неконтролируемый диабет во время беременности (диабет при беременности или постоянный) ассоциирован с повышенным риском врожденных пороков и перинатальной смертности. Ограниченное количество данных о применении метформина у беременных женщин не свидетельствует о повышенном риске развития врожденных пороков. Исследования на животных не свидетельствуют о неблагоприятном влиянии на беременность, развитие эмбриона или плода, роды или постнатальное развитие.

Когда пациентка планирует забеременеть, и во время беременности, рекомендуется не проводить лечение диабета метформином, а применять инсулин для поддержания уровня глюкозы в крови настолько близким к нормальному, насколько это возможно, чтобы снизить риск пороков развития у плода. Метформин экскретируется в грудное молоко человека. У вскармливаемых грудью новорожденных/младенцев никаких нежелательных явлений не выявлялось. Однако, поскольку имеются лишь ограниченные данные, грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения метформином. Решение о прекращении грудного вскармливания должно приниматься с учетом оценки пользы грудного вскармливания и потенциального риска нежелательного влияния на человека.

Детородная функция

Метформин не влиял на детородную функцию самок и самцов крыс, когда его вводили в дозах до 600 мг/кг/день, что приблизительно втрое больше максимальной рекомендуемой дозы для человека на основании сравнения площади поверхности тела.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Монотерапия метформином не вызывает гипокалиемии и, следовательно, не оказывает действия на способность управлять автомобилем и механизмами.

Однако пациентам следует проявлять бдительность в отношении риска гипокалиемии, когда метформин применяется в сочетании с другими противодиабетическими средствами (например, производными сульфонилмочевины, инсулином или меглитинидами).

Условия отпуска из аптек:

По рецепту

Производитель Мерк КГаА, Германия

Держатель регистрационного удостоверения

Мерк Сероно Лтд, Фелтем, Великобритания

Наименование и страна предприятия-упаковщика

Мерк Сантэ с.а.с., Франция

Наименование, адрес и контактные

данные организации на территории

Республики Казахстан, принимающей

претензии (предложения) по

качеству лекарственных средств от

потребителей и ответственной за

пострегистрационное наблюдение за

безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Ацино Каз»

г. Алматы, ул. Бегалина, 136 «А»

Номер телефона: +7 (727) 291-61-51

Адрес электронной почты: PV-KAZ@acino.swiss

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусупов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изагуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургушаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина
Технический редактор:
Канахина Оксана
Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна
Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судяков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сәт», офис 31А
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Geropa»
г. Алматы, ул. Сагпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 13 (108), 2018

Эндокринология. Тиреодология

Уважаемые читатели!

Перед вами очередной выпуск журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный эндокринологии и тиреодологии.

Проблема, касающаяся сахарного диабета, рассматривается уже не один десяток лет. В последние годы большое внимание уделяется СД как социальной, экономической проблеме, приводящей к ранней инвалидизации людей трудоспособного возраста и сопровождающейся развитием сосудистых осложнений. Помимо стремительных темпов роста заболеваемости СД2, его характеризуют: тенденция к омоложению возраста дебюта, относительно поздняя диагностика как самого заболевания, так и его осложнений в связи с длительным бессимптомным течением, полиморбидность (особенно при сочетании с ССЗ и ожирением). И с течением времени достижение адекватного контроля становится все более сложным.

Известно, что сахарный диабет является тяжелым хроническим прогрессирующим заболеванием, распространенность которого неуклонно растет во всем мире. Управление этим заболеванием на протяжении многих лет направлено на профилактику как острых, так и хронических осложнений и предусматривает коррекцию метаболических, гемодинамических, неврологических нарушений и снижение веса, что требует многофакторной терапии. В этом номере мы представляем статьи, в которых нашли отражение передовые научные достижения в лечении как самого сахарного диабета, так и его осложнений.

Не секрет, что повышение уровня повседневной физической нагрузки положительно влияет на качество жизни больного сахарным диабетом. И мы доказываем это в статье, что обучение пациентов с акцентом на повышение физической активности способно повысить качество жизни и переносимость физической нагрузки больных сахарным диабетом.

Также представлен ряд статей, в которых подробно описан опыт применения различных препаратов, основанный на результатах клинических исследований.

Абсолютным приоритетом при выборе тактики ведения на любом этапе является формирование индивидуального подхода к каждому пациенту, обеспечивающее эффективность и безопасность сахароснижающего лечения, реализующее принцип – лечить больного, а не болезнь.

Все эти вопросы мы рассматриваем на страницах журнала и, надеемся, что они окажут неоценимую помощь в вашей благородной профессии

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz.

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол. Врожденная дисфункция коры надпочечников.....6

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИЙ

Совет экспертов по результатам исследования DEVOTE 14

Научный семинар по вопросам современных подходов к выбору сахароснижающих препаратов с кардиопротективным действием – «CVOT (CardioVascular Outcomes Trial) исследования при СД2: изменение подхода к многофакторному управлению заболеванием» 21

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Влияние альфа-липовоевой кислоты на гормональный статус и функции вегетативной нервной системы у больных гипотиреозом. *Г.К. Молдабек* 26

Развитие нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии.
А.Е. Южакова, А.А. Нелаева, Ю.В. Хасанова 31

Современные возможности терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Эффективность и кардиобезопасность алоглиптина с точки зрения доказательной медицины. *А.С. Аметов, Е.В. Доскина* 38

ОБЗОРЫ

Роль пациента в менеджменте сахарного диабета и его осложнений. *Ж.А. Аканов, Н.П. Ахетова* 46

Влияние физической нагрузки на обменные процессы у пациентов с метаболическим синдромом (лекция). *И.В. Мисникова, Ю.А. Ковалева* 51

Пазл управления сахарным диабетом: что является ключевым фрагментом? 56

КЛУБ ЭНДОКРИНОЛОГОВ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина 60

Проблемы поддержания метаболической компенсации сахарного диабета 1 типа у подростков. *Е.Б. Башнина, И.М. Царгасова*..... 70

Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа. *Г.Р. Галстян, Е.А. Каратаева, Е.А. Юдович* 74

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей – неочевидная опасность при сахарном диабете. *О.В. Прибила, О.В. Зинич, Г.А. Мелуа* 89

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Современный взгляд на лечение акромегалии аналогами соматостатина. *И.А. Иловайская* 94

Опыт применения инсулина Хумалог Микс 50 у больных сахарным диабетом 2 типа.
Р.Б. Базарбекова, А.К. Досанова, Р.Х. Караев, С.У. Казарян, Л.Г. Сичинава, М.А. Полатова, Н.Ж. Алифтеннова, М.С. Баймуханова, Ж.К. Турлыбаева, Г.К. Уржанова, К.Ю. Рахимова, Г.О. Орынбек..... 101

НОВОСТИ 104

РОО «Казахстанский Альянс Медицинских Организаций»
Казахский медицинский университет непрерывного образования
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

XII Международный Конгресс 2019 «Человек и Лекарство – Казахстан»



3 апреля

Кызылорда



5 апреля

Атырау



10 апреля

Семей



12 апреля

Павлодар



17 апреля

Петропавловск



19 апреля

Костанай



24 апреля

Усть-Каменогорск



26 апреля

Караганда



15 мая

Уральск



17 мая

Актобе

**Направления
Конгресса:**
кардиология,
пульмонология,
эндокринология,
гастроэнтерология,
неврология, терапия,
гинекология, педиатрия

Конгресс-оператор:



В датах могут быть изменения.
Следите за нашими обновлениями
на сайте

www.chil.kz

Клинический протокол. Врожденная дисфункция коры надпочечников

Одобрено
Объединенной комиссией По качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 18 августа 2017 года.
Протокол №26

Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола [1, 2].

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
E25.0	Врожденные адреногенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

АРП – активность ренина плазмы

ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников

ДГЭА – дегидроэпиандростерон

ППР – преждевременное половое развитие

17-ОН П – 17-оксипрогестерон

1.4. Пользователи протокола: эндокринологи, педиатры, врачи общей практики, инфекционисты.

1.5. Категория пациентов: дети и взрослые.

1.6. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортных или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.8. Классификация:

- простая вирильная форма (BW 51);
- сольтеряющая вирилизирующая форма (BW 47);
- отсроченная вирильная (неклассическая, поздняя) форма (BW 14);
- гипертоническая форма.

Причины врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН):

- мутации гена, кодирующего белок StAR (липоидная гиперплазия коры надпочечников);
- дефицит 20,22-десмолазы (11β-гидроксилазы);
- дефицит 17β-гидроксилазы/17,20-лиазы;
- дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы;
- дефицит 21-гидроксилазы; дефицит 11β-гидроксилазы;
- дефицит оксидоредуктазы.

NB! Появление того или иного дефекта ферментов, отвечающих за биосинтез стероидных гормонов, связано с мутациями, обусловленными патологией HLA-системы (BW 51, BW 47, BW 14).

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1. Жалобы и анамнез

Возможные жалобы:

- неправильное строение наружных гениталий;
- ускоренное физическое и раннее половое развитие по мужскому типу;
- грубый голос;
- раннее появление acne vulgaris;
- высокая потребность в соли;
- повторные рвота и понос;
- бесплодие.

В анамнезе:

- случаи подобного заболевания у родственников;
- рождение в семье крупных детей;
- повторные рвота и понос с госпитализацией в инфекционные стационары;

- случаи смерти детей в семье в первые месяцы жизни на фоне частой рвоты и срыгиваний;
- необычно тяжелое течение любых заболеваний.

Физикальное обследование:

Существует четкая связь фенотипических проявлений дефицита ферментов, ответственных за биосинтез стероидов в коре надпочечников, с типом мутации.

При неглубоком дефекте 21-гидроксилазы, повреждающем лишь биосинтез глюкокортикоидов (простая вирильная форма), при рождении:

- большой вес;
- у девочек – синдром ложного женского гермафродитизма;
- у мальчиков – макрогенитосомия (большие размеры полового члена и мошонки) при наличии уменьшенных в размерах тестис.

В последующем у детей обоего пола:

- ускорение темпов физического развития;
- ускорение темпов окостенения;
- преждевременное половое развитие (ППР):
 - у девочек – по гетеросексуальному,
 - у мальчиков – по изосексуальному типу;
- гиперпигментация кожных покровов, особенно в области наружных гениталий;
- в пубертатном периоде: гипогонадизм, иногда – истинное (гонадотропинзависимое) ППР.

Во взрослом состоянии в нелеченных случаях отмечается низкорослость, у мужчин – гипоплазия яичек, бесплодие; у женщин – признаки гиперандрогении (гипертрихоз разной степени выраженности, грубый голос, нарушение менструального цикла вплоть до аменореи, бесплодие, чрезмерно развитая мускулатура).

При глубоком дефекте 21-гидроксилазы, повреждающем, наряду с биосинтезом глюкокортикоидов, образование минералокортикоидов (**сольтеряющая вирильная форма**), происходит снижение выработки не только кортизола, но и альдостерона.

Клинически у детей определяется «синдром потери соли» (рвота, понос, признаки обезвоживания, снижение ОЦК и АД), обусловленный снижением реабсорбции натрия, повышенная потребность в поваренной соли.

Кроме того:

- у девочек – синдром ложного женского гермафродитизма;
- у мальчиков – макрогенитосомия при наличии уменьшенных в размерах тестис;
- преждевременное половое развитие (ППР):
 - у девочек – по гетеросексуальному,
 - у мальчиков – по изосексуальному типу.

Неклассическая форма ВДКН

Характерны: ускорение роста у детей раннего возраста, ранний пубертат с появлением у девочек вирилизации наружных половых органов разной степени выраженности, обильных юношеских угрей. Во взрослом состоянии: низкий рост, у женщин признаки гирсутизма, в т.ч. фронтальное облысение, нерегулярные менструации, бесплодие; у мужчин гипоплазия яичек.

При дефекте 11 β -гидроксилазы, приводящем к повышенному образованию 11-дезоксикортикостерона и вследствие этого – избыточному синтезу альдостерона, формируется **гипертоническая форма ВДКН**.

Помимо артериальной гипертонии, у детей отмечаются симптомы гипокалиемии – мышечная слабость, полиурия, полидипсия.

Лабораторные исследования:

Генетическое обследование для выявления типа мутации (см. таблицу 1).

Таблица 1. Соответствие генетического дефекта клинической картине дефицита 21-гидроксилазы

Мутация	Клиническая форма
Del/large conversion	СТ
I2splice	СТ/ПВ
R356W	СТ/ПВ
Q318W	СТ
I172N	ПВ
V281L	НК
P30L	НК/ПВ

СТ – сольтеряющая форма, ПВ – простая вирильная форма, НК – неклассическая форма.

Кариотипирование: обнаружение кариотипа 46.XX указывает на генетический женский пол и исключает у ребенка наличие тестис.

Биохимический анализ крови:

- гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, повышение активности ренина плазмы (АРП) – при сольтеряющей форме;
- гипернатриемия, гипокалиемия, повышение активности АРП – при гипертонической форме.

Гормональный профиль*:

- для ранней диагностики ВДКН – неонатальный скрининг в родильном доме путем определения 17-ОН прогестерона в сухих пятнах крови новорожденного;
- у детей и взрослых с ранее недиагностированным заболеванием – определение в крови уровня кортизола, АКТГ, 17-ОН прогестерона, дигидроэпиандростерона (ДГЭА). При простой вирильной и сольтеряющей вирильной формах наблюдается: сниженный или нормальный уровень кортизола, повышенный уровень АКТГ, 17-ОН прогестерона, ДГЭА.

* Пренатальная диагностика ВДКН не получила широкого клинического применения. Тем не менее доказано, что назначение дексаметазона беременной женщине при положительном результате теста на ВДКН приводит к уменьшению или даже предотвращению вирилизации наружных половых органов у плода.

Инструментальные исследования:

- УЗИ органов малого таза: при кариотипе 46.XX обнаруживаются яичники и матка;
- КТ надпочечников: двусторонняя гиперплазия коры;
- рентгенография левой кисти: опережение темпов окостенения при простой вирильной и сольтеряющей

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

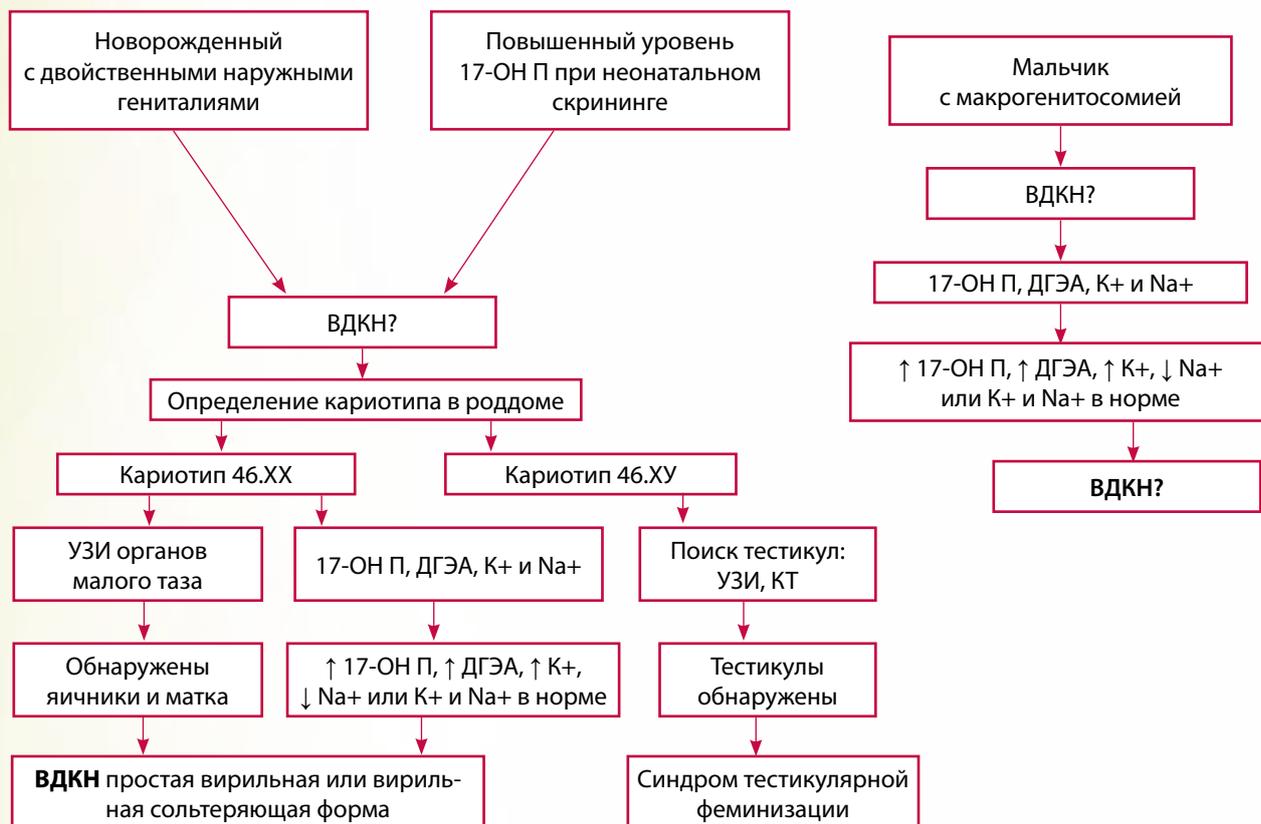


Схема 1. Диагностический алгоритм ВДКН в периоде новорожденности

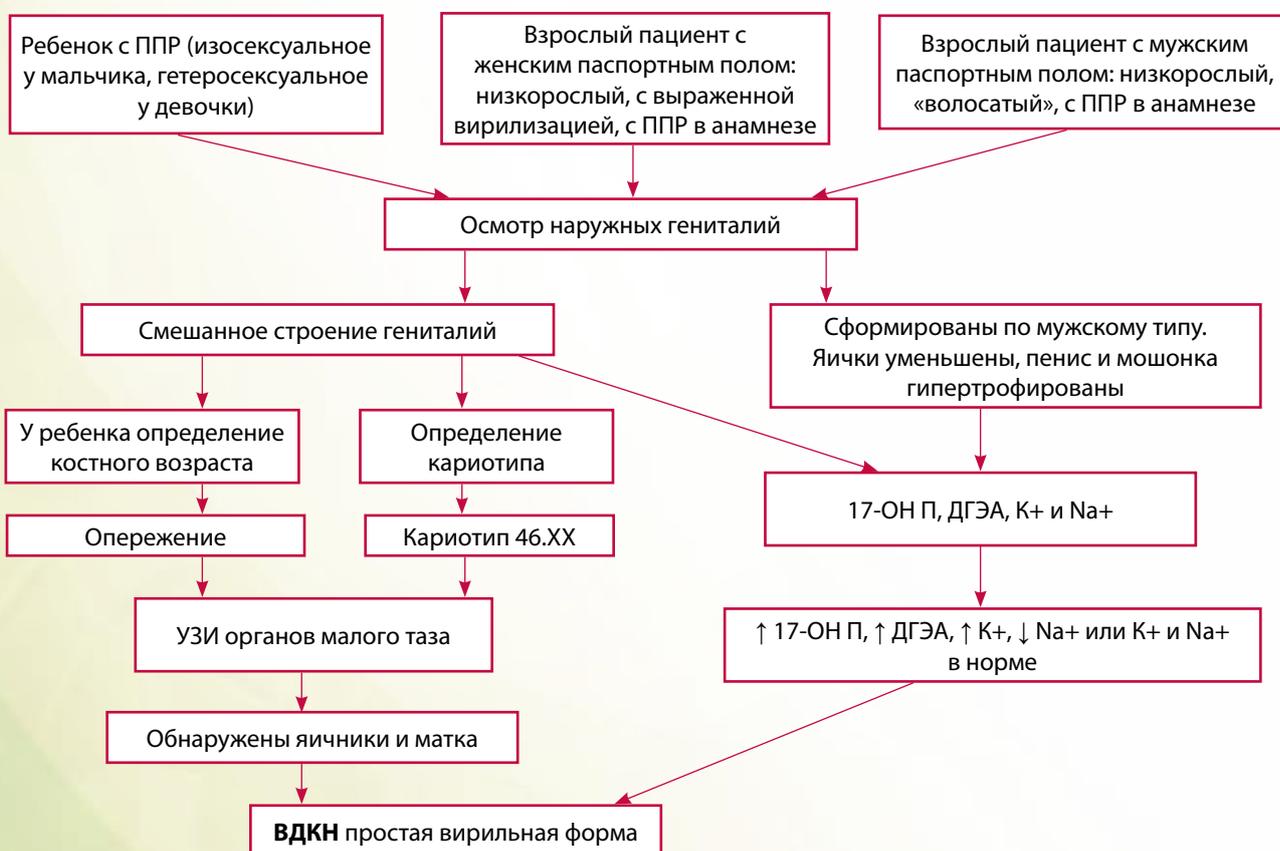


Схема 2. Диагностический алгоритм ВДКН у детей допубертатного возраста и взрослых

- щей вирильной формах;
- вагинография для уточнения наличия влагиалища и его строения.

Показания для консультации специалистов:

- консультация гинеколога – для оценки степени вирилизации наружных гениталий;
- консультация уролога (детский) – для решения вопроса о целесообразности коррекции наружных

гениталий в соответствии с избранным паспортным полом;

- генетическое консультирование родителей про-банда, сибсов для идентифицирования СУР21А2.

NB! При гермафродитном строении наружных гениталий – консилиум в составе: генетик, психолог, гинеколог, уролог, эндокринолог для решения вопроса о выборе наиболее целесообразного паспортного пола.

2.2. Дифференциальный диагноз:

Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Истинное (гонадотропинзависимое) ППР	Признаки ППР	Обследование согласно алгоритму 2	Отсутствие лабораторных и инструментальных данных в пользу гонадотропинзависимого ППР
Лейдигома	Признаки ППР	Осмотр наружных гениталий. УЗИ тестис	Исключение одностороннего увеличения яичка
Андростерома	Признаки ППР (у девочек по гетеро-, у мальчиков по изосексуальному типу)	Визуализация надпочечников (УЗИ, КТ)	Отсутствие одностороннего увеличения надпочечника или образования в нем

Препараты (действующие вещества), применяющиеся при лечении:

- Гидрокортизон (Hydrocortisone);
- Дексаметазон (Dexamethasone);
- Декстроза (Dextrose);
- Натрия хлорид (Sodium chloride);
- Преднизолон (Prednisolone);
- Флудрокортизон (Fludrocortisone).

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Целью терапии при ВДКН является подбор минимальной эффективной дозы глюкокортикоидов. Ведение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы требует постоянного поддержания равновесия между избытком глюкокортикоидов, приводящим к развитию медикаментозного синдрома Кушинга с подавлением роста, избытком веса, повышением АД, и их недостатком с развитием гиперандрогении, ускорения роста и костного возраста. Основной терапии при всех формах ВДКН является назначение глюкокортикоидов, которые позволяют восполнить дефицит кортизола и тем самым подавить избыточную секрецию АКТГ. В результате снижается продукция надпочечниками тех стероидов, которые в избытке синтезируются при данном ферментативном блоке. Существуют различные медикаментозные препараты, обладающие глюкокортикоидной активностью: гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон.

Вне зависимости от строения наружных половых органов при дефиците 21-гидроксилазы целесообразно воспитание детей с кариотипом 46,XX соответственно женскому полу.

3.1. Немедикаментозное лечение:

Режим – 2
Стол №15

При сольтерющей форме – дополнительный прием 1–2 гр. поваренной соли.

3.2. Медикаментозное лечение:

Для детей с открытыми зонами роста, особенно младшего возраста, наиболее оптимальными препаратами следует считать таблетированные аналоги гидрокортизона. Первоначальная суточная доза гидрокортизона, необходимая для подавления избыточной секреции АКТГ у детей первого года жизни, может достигать 20 мг/м².

У детей старше года суточная доза гидрокортизона в среднем должна составлять 10–15 мг/м². Препарат дается три раза в сутки в равных дозах (в 7.00, 15.00 и 22.00).

Всем детям с сольтерющей формой ВДКН показано дополнительное назначение флудрокортизона в дозе 0,05–0,2 мг/сут. в 1–2 приема, а также дополнительное введение в пищевой рацион 1–2 гр. поваренной соли.

У детей грудного возраста потребность в минералокортикоидах выше и может достигать 0,3 мг/сут. (дозу можно разделить на 3 приема).

У детей без клинических проявлений сольтерющего синдрома может отмечаться субклинический дефицит минералокортикоидов, критерием которого является повышенный уровень ренина. В таких случаях тоже показано назначение флудрокортизона.

У детей с закрытыми или близкими к закрытию зонами роста модно применять преднизолон или дексаметазон.

При выраженной низкорослости, сопровождающейся опережением костного возраста, для улучшения прогноза роста необходимо использовать генно-инженерные препараты человеческого гормона.

При неклассической форме ВДКН используются малые дозы глюкокортикоидов (например, 5–10 мг преднизолон в сутки на 2 приема).

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Глюкокортикостероиды	гидрокортизон	8–10 мг/м ² /сут. 3-кратный прием	A
	преднизолон	внутри 2–4 мг/м ² /сутки в 2 приема (1/3 дозы в 6 ч. и 2/3 – в 23 ч.)	A
	дексаметазон	внутри 0,25–0,35 мг/м ² 1 раз в сутки вечером	A
Минералокортикоиды	флудрокортизон	Флудрокортизон 0,05–0,15 мг/сутки в 2 приема (6, 17 часов). У детей 1-го года жизни доза может достигать 0,3 мг/с. в 3 приема (в 6 ч. – 1/2 сут. дозы, в 14 и 22 ч. – по 1/4 сут. дозы) В сочетании с поваренной солью (до 2 грамм в сутки)	A

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Симптоматическая терапия по показаниям.

3.3. Хирургическое вмешательство: нет.

3.4. Дальнейшее ведение:

Протокол наблюдения за детьми первого года жизни

Кратность наблюдения 1 раз в 1–3 месяца:

- контроль уровня электролитов – ежемесячно (для подбора дозы флудрокортизона);
- уровень 17-ОН П каждые 3 месяца (для подбора дозы гидрокортизона);
- динамика веса и уровень АД на каждом приеме.

NB! Следует отметить, что недостаточное подавление гиперандрогении на первом году жизни не приводит к существенной прогрессии костного возраста, тогда как передозировка глюкокортикоидов в этот период оказывает негативное влияние на конечный рост пациентов.

NB! Для АРП у детей младше 1 года не существует нормативов, поэтому данный показатель использовать для оценки адекватной заместительной терапии минералокортикоидами нецелесообразно.

Протокол наблюдения за детьми допубертатного возраста

Кратность наблюдения 1 раз в 6 месяцев:

- скорость роста, динамика веса, АД;
- оценка стадии полового развития по Таннеру;
- определение костного возраста;
- определение уровней 17-ОН П, тестостерона, АРП;
- УЗИ надпочечников и яичек (при длительной декомпенсации).

NB! Для этой возрастной категории среди критериев адекватности терапии на первый план выходят кривая роста и динамика прогрессии костного возраста. Снижение скорости роста свидетельствует о передозировке глюкокортикоидов. Увеличение скорости роста по сравнению с возрастными нормами и опережение

паспортного возраста костным более чем на год за 1 год говорят о недостаточной дозе глюкокортикоидов. Целевым уровнем 17-ОН П является верхняя граница нормы или несколько выше.

Протокол наблюдения за подростками

Кратность наблюдения 1 раз в 3–6 месяцев:

- скорость роста, костный возраст (определяется 1 раз в 6 месяцев), динамика веса, полового развития, АД;
- уровни 17-ОН П;
- АРП;
- у девочек – УЗИ органов малого таза и уровень тестостерона;
- у мальчиков – УЗИ яичек.

NB! У детей до начала пубертата и девочек-подростков информативным может быть определение уровня тестостерона, который отражает длительность существующей гиперандрогении. Небольшое повышение уровня 17-ОН П при нормальных уровнях тестостерона не требует повышения дозы гидрокортизона.

У взрослых

Мониторинг фертильности и метаболических рисков (вес, АД, липидный профиль, денситометрия); у мужчин – УЗИ или МРТ яичек каждые 3–5 лет.

Индикаторы эффективности лечения:

- адекватные антропометрические показатели, своевременное наступление пубертата, отсутствие кризовых состояний.

4. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

Феминизирующая пластика проводится на первом году жизни в специализированных стационарах, имеющих опыт проведения таких операций и специализированную команду хирургов, анестезиологов и эндокринологов. Для девочек с низкой степенью вирилизации (до 3 степени по классификации Прадер при низкой подсфинктерной форме уrogenитального синуса) рекомендуется проведение одноэтапной пла-

стики, включающей клиторопластику с сохранением сосудисто-нервного пучка и интроитопластику.

4.1. Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы) – нет.

4.2. Немедикаментозное лечение: при сольтеряющей вирильной форме дополнительный прием 1–2 гр. поваренной соли в день.

4.3. Медикаментозное лечение при острой надпочечниковой недостаточности:

- до госпитализации: гидрокортизон 25–50 мг в/м (родители);
- в приемном покое – гидрокортизон (суспензия), 100 мг/м² – в/в струйно однократно.

В отделении эндокринологии (соматическом, терапевтическом), в ОРИТ:

- 100–200 мг/м²/сут. инфузатом или в/в капельно – 1–2 сут.;
- NaCl, 0,9% + глюкоза, 5–10% в/в кап. 450–500 мл м² – 1 час, затем 2–3 л/м²/сут.;
- контроль уровней калия, натрия, глюкозы;
- контроль АД, ЧСС каждые 2 ч.;
- при нормализации уровней калия, натрия – переход на в/м введение гидрокортизона с постепенным снижением дозы и переходом на пероральные препараты;
- флудрокортизон назначают при дозе гидрокортизона <50 мг/сут.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Глюкокортикостероиды	гидрокортизон	8–10 мг/м ² /сут. 3-кратный прием	A
	преднизолон	внутри 2–4 мг/м ² /сутки в 2 приема (1/3 дозы в 6 ч. и 2/3 – в 23 ч.)	B
	дексаметазон	внутри 0,25–0,35 мг/м ² 1 раз в сутки вечером	A
Минералокортикоиды	флудрокортизон	Флудрокортизон 0,05–0,15 мг/сутки в 2 приема (6, 17 часов) У детей 1-го года жизни доза может достигать 0,3 мг/с. в 3 приема (в 6 ч. – 1/2 сут. дозы, в 14 и 22 ч. – по 1/4 сут. дозы) В сочетании с поваренной солью (до 2 грамм в сутки)	A

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения): лечение сопутствующих заболеваний, вызвавших криз надпочечниковой недостаточности.

4.4. Хирургическое вмешательство:

Название оперативных вмешательств: клиторотомия, пластика влагалища.

Показания:

- хирургическая коррекция наружных гениталий у девочек с ВДКН должна производиться только при очевидно двойственных наружных половых органах (при II и выше степенях вирилизации по Prader A.M.);
- с целью правильной психологической и социальной адаптации девочки клиторопластику (клиторотомию, но не клиторэктомию) с частичным или полным рассечением уrogenитального синуса следует проводить в раннем возрасте (до 2–2,5 лет);
- проведение второго этапа феминизирующей операции (пластика влагалища) целесообразно не ранее 15–17 лет, поскольку предшествующее лечение глюкокортикоидными препаратами само по себе способствует феминизации организма: развитию молочных желез, матки, влагалища, появлению менструаций. Соблюдение

указанных сроков важно еще и потому, что в случае необходимости бужирования в послеоперационном периоде (необходимого для предотвращения стеноза) необходима мотивация пациентки.

Противопоказания: нет.

Дальнейшее ведение

Кратность наблюдения 1 раз в 1–3 мес.:

- контроль уровня электролитов – ежемесячно;
- уровень 17-ОН П каждые 3 месяца;
- динамика веса и уровень АД на каждом приеме.

NB! Критерием адекватности заместительной терапии у грудных детей, в первую очередь, является кривая набора веса. Удовлетворительный набор веса, отсутствие срыгиваний свидетельствуют об эффективном лечении.

- контроль электролитов крови – для подбора дозы флудрокортизона;
- уровень 17-ОН П определяют для подбора дозы гидрокортизона.

NB! Недостаточное подавление гиперандрогении на первом году жизни не приводит к существенной прогрессии костного возраста, тогда как передозировка глюкокортикоидов в этот период оказывает негативное влияние на конечный рост пациентов.

NB! Для АРП у детей младше 1 года не существует нормативов, поэтому данный показатель использовать для оценки адекватной заместительной терапии минералокортикоидами нецелесообразно.

Протокол наблюдения за детьми допубертатного возраста

Кратность наблюдения 1 раз в 6 месяцев:

- скорость роста, динамика веса, АД;
- оценка стадии полового развития по Таннеру;
- определение костного возраста;
- определение уровней 17-ОН П, тестостерона, АРП;
- УЗИ надпочечников и яичек (при длительной декомпенсации).

NB! Для этой возрастной категории среди критериев адекватности терапии на первый план выходят кривая роста и динамика прогрессии костного возраста. Снижение скорости роста свидетельствует о передозировке глюкокортикоидов. Увеличение скорости роста по сравнению с возрастными нормами и опережение паспортного возраста костным более чем на год за 1 год говорят о недостаточной дозе глюкокортикоидов. Целевым уровнем 17-ОН П является верхняя граница нормы или несколько выше.

Протокол наблюдения за подростками

Кратность наблюдения 1 раз в 3–6 месяцев:

- скорость роста;
- определение костного возраста (1 раз в 6 месяцев);
- динамика веса, полового развития, АД, уровни 17-ОН П, тестостерона (для девочек), АРП;
- УЗИ органов малого таза;
- УЗИ надпочечников и яичек (при длительной декомпенсации).

NB! У детей до начала пубертата и девочек-подростков информативным может быть определение уровня тестостерона, который отражает длительность существующей гиперандрогении. Небольшое повышение уровня 17-ОН П при нормальных уровнях тестостерона не требует повышения дозы гидрокортизона.

Индикаторы эффективности лечения:

- адекватные антропометрические показатели;
- своевременное наступление пубертата;
- отсутствие кризовых состояний.

5. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

5.1. Показания для плановой госпитализации: необходимость в пластике наружных гениталий.

5.2. Показания для экстренной госпитализации: острая надпочечниковая недостаточность.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА

6.1. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Базарбекова Римма Базарбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой

эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»;

- 2) Досанова Айнур Касимбековна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», секретарь РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана».

6.2. Список использованной литературы:

- 1) Протоколы заседаний Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг МЗ РК, 2017.
- 2) Hochberg Z. Practical algorithms in pediatric endocrinology – Haifa. – 2017.
- 3) Караева М.А. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников. – 2014.
- 4) Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с эндокринными заболеваниями, под общей редакцией И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М., 2015.
- 5) Казахстанский Клинический протокол диагностики и лечения врожденной дисфункции коры надпочечников. – 2014.
- 6) Детская эндокринология. Атлас под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 240 с.
- 7) Базарбекова Р.Б. Руководство по эндокринологии детского и подросткового возраста. – Алматы, 2014. – 252 с.
- 8) Speiser P.W., Azziz R., Baskin L.S., Ghizzoni L., Hensle T.W., Merke D.P., Meyer-Bahlburg H.F., Miller W.L., Montori V.M., Oberfield S.E., Ritzen M., White P.C; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. Available online. – 2010. Accessed 6–19–17.
- 9) Lee P.A., Houk C.P., Ahmed S.F., Hughes I.A. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Available online. – 2006. Accessed 6–19–17.
- 10) CARES Foundation. <http://www.caresfoundation.org/what-is-cah/> Accessed March 5, 2015.
- 11) Hormone Foundation. <http://www.hormone.org/> Accessed March 5, 2015.
- 12) Donohoue P.A., Parker K.L., Migeon C.J. Congenital adrenal hyperplasia. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., Vogelstein B., eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID). Chap 159. New York, NY: McGraw-Hill. Available at www.ommbid.com Accessed March 5, 2015.
- 13) Nimkarn S., New M.I. 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. – 2002 Feb 26 [Updated 2013 Aug 29]. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1171/> Accessed March 5, 2015.
- 14) Wilson T.A. Congenital Adrenal Hyperplasia. Medscape. Updated: Apr 3, 2014. www.emedicine.com/ped/topic48.htm Accessed March 5, 2015.



Амарил®

глимепирид

МНН. Глимепирид. **Форма выпуска.** Таблетки 2 мг, 3 мг, 4 мг. **Показания к применению.** Для лечения сахарного диабета 2 типа, когда только диета, физические упражнения и снижение веса не обеспечивают достаточного контроля заболевания. **Способ применения и дозы.** Для перорального приёма. Основой успешного лечения сахарного диабета являются надлежащая диета, регулярные физические упражнения, а также постоянные проверки соответствующих параметров крови и мочи. Таблетки или инсулин не отменяют необходимости соблюдения рекомендованной пациенту диеты. Дозировка определяется по результатам анализов уровней глюкозы в крови и моче. Начальная доза составляет 1 мг глимепирида в сутки. Если при этом достигается надлежащий уровень контроля, для поддерживающей терапии, следует использовать именно эту дозировку. Для различных режимов применения препарата имеются соответствующие формы выпуска. При недостаточном контроле необходимо поэтапное, с интервалом в 1-2 недели между этапами, повышение дозы, исходя из показателей гликемического контроля, до 2, 3 или 4 мг глимепирида в сутки. Дозировка более 4 мг глимепирида в сутки даёт лучшие результаты лишь в исключительных случаях. Максимальная рекомендованная доза составляет 6 мг глимепирида в сутки. Пациентам, заболевание которых не поддаётся достаточному контролю на максимальных суточных дозах метформина, может быть назначена сопутствующая терапия глимепиридом. Сохраняя используемую дозу метформина, терапию глимепиридом следует начинать с самой низкой дозы с последующим титрованием вплоть до максимальной суточной дозы, в зависимости от желаемого уровня метаболического контроля. Подобную комбинированную терапию следует начинать только под тщательным наблюдением врача. Пациентам, у которых при использовании Амарила в максимальной суточной дозе не достигается достаточный уровень контроля, может быть, при необходимости, назначена сопутствующая инсулинотерапия. Сохраняя используемую дозу глимепирида, инсулинотерапию следует начинать в низкой дозе с последующим её повышением в зависимости от желаемого уровня метаболического контроля. Подобную комбинированную терапию следует начинать только под тщательным наблюдением врача. Как правило, пациенту достаточно однократной суточной дозы глимепирида. Эту дозу рекомендуется принимать непосредственно до или во время плотного завтрака, а если завтрак пропускается, то непосредственно до или во время первого основного приёма пищи. Если пациент забывает принять дозу, её не следует компенсировать путём повышения следующей дозы. Таблетки следует проглатывать, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости. **Побочные действия.** Редко: тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, эритропения, гемолитическая анемия и панцитопения, которые, как правило, обратимы и проходят после прекращения приёма препарата; гипогликемия; подобные гипогликемические реакции, в основном, носят немедленный характер, могут быть тяжёлыми и не всегда легко поддаются коррекции. Развитие данных реакций, как и в случае с другими схемами гипогликемической терапии, зависит от индивидуальных факторов, таких как особенности питания и дозировка. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к глимепириду, другим препаратам сульфонил-мочевины, сульфаниламидам или любому из вспомогательных веществ; инсулинозависимый сахарный диабет, диабетическая кома; кетоацидоз; тяжёлые нарушения функции почек или печени. В случае тяжёлых нарушений функции почек или печени необходимо перевести пациента на инсулин. Детский и подростковый возраст до 18 лет. **Лекарственные взаимодействия.** Глимепирид метаболизируется цитохромом P450 2C9 (CYP2C9). С учётом опыта применения глимепирида и других производных сульфонилмочевины, представляется необходимым указать на следующие взаимодействия. Усиление эффекта снижения уровней глюкозы в крови и, соответственно, развитие гипогликемии в ряде случаев могут наблюдаться на фоне применения одного из следующих лекарственных препаратов: фенилбутазона, азапропазона и оксифенбутазона, инсулина и пероральных противодиабетических препаратов, таких как метформин, солей салициловой кислоты и препаратов парааминосалициловой кислоты, анаболических стероидов и мужских половых гормонов, хлорамфеникола, некоторых сульфаниламидов длительного действия, тетрациклинов, хинолоновых антибиотиков и кларитромицина, кумариновых антикоагулянтов, фенфлурамина, дизопирамида, фибратов, ингибиторов АПФ, флуоксетина, ингибиторов МАО, аллопуринола, пробенецида, сульфинпиразона, симпатолитических средств, циклофосфида, трифосфамида и ифосфамидов, миконазола, флуконазола, пентоксифиллина (парентерально, в высоких дозах), тритоквалина. Ослабление эффекта снижения уровней глюкозы в крови и, соответственно, повышенные уровни глюкозы в крови могут наблюдаться на фоне применения одного из следующих лекарственных препаратов: эстрогенов и прогестагенов, салуретиков и тиазидных диуретиков, тиреотропных средств, глюкокортикоидов, производных фенотиазина, хлорпромазина, адреналина и симпатомиметиков, никотиновой кислоты (в высоких дозах) и производных никотиновой кислоты, слабительных средств (при длительном применении), фенитоина, диазоксиды, глюкагона, барбитуратов и рифампицина, ацетазоламида. Употребление алкоголя может вызывать непредсказуемое усиление или ослабление гипогликемического действия глимепирида. **Особые указания.** **Беременность. Риск, связанные с сахарным диабетом.** Во время беременности отклонения в уровнях глюкозы в крови сопровождаются повышенной частотой возникновения врождённых аномалий и перинатальной смертности. Поэтому, во избежание риска тератогенности, уровни глюкозы в крови надлежит тщательно контролировать на протяжении всего периода беременности. В подобных обстоятельствах необходимо применение инсулина. Пациентки, планирующие беременность, должны поставить об этом в известность своего лечащего врача. **Лактация.** Неизвестно, выделяется ли препарат в грудное молоко у кормящих женщин. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту. **Производитель/Упаковщик.** Санофи С.п.А., Италия.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

Совещание ведущих специалистов в области эндокринологии, кардиологии: Совет экспертов по результатам исследования DEVOTE

20 апреля 2018 г. в Астане при поддержке Ново Нордиск А/С в РК состоялся Национальный Совет Экспертов, целью проведения которого было обсуждение результатов исследования DEVOTE.

Сахарный диабет (СД) – одна из серьёзных медико-социальных и экономических проблем здравоохранения. ВОЗ отмечает развитие пандемии СД, по прогнозам в 2040 году ожидается рост числа больных диабетом до 642 млн. человек (каждый 10-й житель Земли). Учитывая появление новых современных сахароснижающих препаратов, увеличилась продолжительность жизни пациентов с СД и врачи стали чаще наблюдать различные осложнения диабета. СД ассоциирован с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, что является ведущей причиной смертности пациентов. Эксперты обсудили изменения определения «гипогликемия», влияние вариабельности (колебаний) гликемии на развитие ССЗ (сердечно-сосудистые заболевания) и обсудили новые алгоритмы инъекционной терапии СД 2 типа.

Экспертный совет проходил под председательством кандидата медицинских наук, доцента кафедры терапии факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования АО «Медицинский Университет Астана», члена EASD, врача высшей категории, отличника здравоохранения А.В. Базаровой.

Открыла заседание приветственным словом менеджер по медицинским вопросам Пред-

ставительства Ново Нордиск А/С в РК Мария Чернышева. Были представлены цели Экспертного совета: ознакомиться и обсудить результаты исследования DEVOTE; обсудить вариабельность гликемии, гипогликемии и сердечно-сосудистые исходы; а также изучить потенциальные связи между этими тремя параметрами (Гипотриада).

О последних рекомендациях по лечению СД в различных странах сообщила в своем докладе кандидат медицинских наук, зав. центром эндокринологии Национального Научного Медицинского центра Ж.С. Таубалдиева. Было показано, что при наличии диабета продолжительность жизни у пожилых пациентов снижается на 6 лет, а при сочетании

диабета с инфарктом миокарда – на 12 лет. Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти у более 2/3 пациентов с диабетом в возрасте старше 65 лет. В 2017 году ADA и EASD обновили совместный консенсус по лечению СД второго типа.

В новом документе фокус делается не на индивидуальной гликемической цели, а на том, как достичь эту индивидуализированную цель с учетом особенностей протекания заболевания и предпочтений пациента, а также с учетом все возрастающего выбора препаратов для гликемического контроля.

Теперь первым шагом документ рекомендует провести оценку сердечно-сосудистого статуса пациента для определения подхода к лечению.

Изменены рекомендации по целевому уровню гликемического контроля (табл. 1).

Для достижения целевых показателей HbA_{1c} необходимо до-



Таблица 1. Рекомендации гликемического контроля 2017. HbA_{1c} рекомендации (ADA)

Популяция	СД2
Пациенты: <ul style="list-style-type: none"> • Без серьезных гипогликемий или других НЯ (например, полипрагмазия) • Недлительный стаж диабета • Предшествующее лечение диабета только с помощью модификации образа жизни + метформин • Длительная ожидаемая продолжительность жизни • Без ССЗ в анамнезе. 	<6,5%
Не беременные взрослые	<7,0%
Пациенты: <ul style="list-style-type: none"> • Тяжелые гипогликемии в анамнезе • Не длительная ожидаемая продолжительность жизни • Выраженные микро- и макроваскулярные осложнения или коморбидные состояния • Пациенты с длительным течением диабета, у которых трудно достичь целевых значений гликемии, несмотря на самоконтроль, обучение, надлежащий мониторинг глюкозы и адекватные дозы нескольких антидиабетических препаратов, включая инсулин 	<8,0%

American Diabetes Association, Diabetes Care. – 2017 Jan; 40 (Supplement 1): S48–S56.

бавлять препарат с учетом образа жизни пациента, наличия сопутствующих заболеваний, веса и многого другого. Также изменились способы интенсификации терапии. Если необходимо, то возможна интенсификация терапии добавлением аналога рецепторов ГПП-1 или инъекция инсулина короткого действия на самый большой прием пищи, при необходимости в дальнейшем переход на базис-болюсную терапию или применение предварительно смешанных инсулинов.

Ж.С. Таубалдиева поделилась с участниками совета экспертов, что (с точки зрения рабочей группы ADA) все эпизоды патологически низкого содержания уровня глюкозы в плазме подвергают человека потенциальному риску, в соответствии с этим изменилась и классификация гипогликемии:

- 1 уровень – 3,9 ммоль/л: тревожный сигнал для пациента и клинициста, обычно бессимптомная. Может потребоваться изменение дозы или вида инсулина.
- 2 уровень – менее 3,0 ммоль/л: указывает на нарушение когнитивной функции, повторные эпизоды вызывают настороженность и являются предвестниками возможности их повторе-

ния. Прогностический признак сердечной аритмии и смерти. Возможны экономические последствия.

- 3 уровень – тяжелая гипогликемия: серьезные когнитивные нарушения, необходима посторонняя помощь. Возможна кома.

Доказано влияние гипогликемии на центральную нервную систему, сосудистую систему и на нейроэндокринный ответ. Последствия перенесенной гипогликемии имеют отдаленные осложнения на организм пациента с СД в течение длительного времени. Поэтому существующие клинические исследования с традиционным определением гипогликемии 3,9 ммоль/л часто не могут измерить истинное бремя гипогликемии.

Результаты исследований CVOT повлияли на обновление руководств по лечению СД2. В частности, ADA рекомендовало в 2017 г: необходимо рассмотреть добавление эмпаглифлозина и лираглутида к стандартной терапии для снижения риска сердечно-сосудистой смертности и смерти от всех причин пациентам с СД и с факторами СС риска. Во многих странах Руководства уже претерпели изменения, в таких как Канада, США, Южная Америка, Европа и др.

Согласно полученной информации Экспертный Совет заключил, что обновленные алгоритмы инъекционной терапии обеспечивают индивидуализированную терапию СД2. Изменение определения гипогликемии поможет оценить истинное бремя гипогликемии у пациентов с диабетом, получавших лечение инсулином или производными сульфонилмочевины. CVOT предоставили информацию о сердечно-сосудистых рисках и менеджменте СД2. Следовательно, рекомендовано индивидуальное лечение (цели) для СД2, обновление алгоритма Инъекционной терапии (если целевые значения HbA_{1c} не достигнуты на терапии базальным инсулином, к лечению добавить либо аналог рецепторов ГПП-1 или инъекцию инсулина короткого действия, либо перевести на смешанные инсулины).

Абсеитова Сауле Раимбековна, д.м.н., профессор, главный кардиолог МЗ РК, главный научный сотрудник ННМЦ представила Совету доклад о влиянии гипогликемии на сердечно-сосудистые исходы. Последствия гипогликемии на симпатoadреналовые симптомы: увеличение ЧСС, повышение АД, возникновение аритмии. Катехоламиновый выброс приводит к снижению уровня калия в плазме.

Возникшая гипогликемия приводит к таким изменениям на ЭКГ, как:

Нарушения:

- Атриовентрикулярной проводимости;
- Желудочковой реполяризации;
- Амплификация R-волны;
- Уплотнение T-волны;
- Депрессия сегмента ST;
- Удлинение интервала QT;
- Риск сердечной аритмии.

При наличии эпизода гипогликемии в дневное время чаще возникает предсердная тахикардия и желудочковая экстрасистолия, вследствие чего увеличивается риск аритмий, таких как мерцание предсердий. Ночные гипогликемии приводят к развитию брадикардии, предсердной и желудочковой экстрасистолии, тем самым повышается риск возникновения желудочковой аритмии и экстрасистолии. Также было продемонстрировано достоверное влияние гипогликемии не только на симпатоадреналовый выброс, но и на развитие дисфункции эндотелия, усиленный выброс медиаторов воспаления, которые сохраняются в течение 48 часов. Докладчик отметила, что отрицательное воздействие на коагуляцию крови сохраняется в течение 7 дней, после возникновения снижения уровня сахара в крови ниже 3,9 ммоль/л при СД. Молодые пациенты с СД1 также имеют высокий риск развития брадикардии при гипогликемии в ночное время. Сауле Раимбековна подчеркнула, что ночные эпизоды гипогликемии могут быть летальными и быть причиной синдрома «смерти в постели». Эксперты пришли к выводу, что при выборе антидиабетического лечения врачи должны учитывать сердечно-сосудистые риски.

Дурманова Айгуль Калибаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом эндокринологии филиала корпоративного центра University Medical Center РДЦ, посвятила свое выступление теме «Исследование DEVOTE, ключевые данные».

Проведено международное многоцентровое клиническое ис-



следование DEVOTE: двойное слепое, в более чем 20 странах. Было изучено влияние на сердечно-сосудистую систему инсулина деглудек в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл в течение 104 недель в исследовании приняло участие более 7,5 тыс. человек с сахарным диабетом 2 типа.

В группы исследования были включены пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском или наличием ССЗ в анамнезе, которые получали комплексную терапию (сердечно-сосудистую и антидиабетическую) в соответствии со стандартами лечения.

Обе группы были сопоставимы по возрасту, длительности диабета, сердечно-сосудистому профилю, ИМТ, уровню гликированного гемоглобина, уровню сахара натощак. Докладчик акцентировала внимание на клинических данных, первичные конечные точки – время от рандомизации до одного из эпизодов MACE (major adverse cardiovascular event): СС смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт и вторичные подтвержденные конечные точки – количество тяжелых гипогликемических эпизодов.

Исследование показало, что на фоне приема инсулинов (деглудек и гларгин) в течение 104 недель отношение рисков основного оцениваемого показателя, комбинированного исхода MACE, составило 0,91 в пользу инсулина деглудек по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл, хотя различие статистически не значимо. В результате инсулин деглудек доказал свою

сердечно-сосудистую безопасность по сравнению с гларгином. Безопасность и эффективность проводимой терапии – главные факторы в определении тактики назначения инсулинотерапии при СД2. А при выборе антидиабетической терапии под безопасностью понимают основные риски развития сердечно-сосудистой катастрофы и гипогликемии.

В сообщении «Исследование DEVOTE. Гликемический контроль и гипогликемия» Базарова Анна Викентьевна ознакомила Совет с дополнительными результатами исследования.

Дозы инсулинов в двух сравниваемых группах были сопоставимы, не было статистических различий в снижении уровня HbA_{1c}, однако снижение глюкозы в плазме крови натощак достоверно лучше достигнуто на терапии инсулином деглудек в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл.

В ходе исследования был создан комитет по мониторингу событий, который оценивал тяжелые гипогликемии в дизайне двойного слепого исследования. Тяжелая гипогликемия регистрировалась, когда была необходима помощь другого человека для введения углеводов, глюкагона или других корректирующих действий с неврологической симптоматикой, согласно определению Американской Диабетической Ассоциации. Частота тяжелых эпизодов гипогликемии была на 40% меньше у пациентов в группе деглудек по сравнению с инсулином гларгин. На 54% частота эпизодов ночных гипоглике-

мий была меньше в группе деглудек по сравнению с инсулином гларгин. Полученные различия достигли уровня статистической значимости. Данные результаты согласуются с клиническими исследованиями BEGIN и SWITCH, изучавшими инсулин деглудек.

При обзоре нежелательных явлений (НЯ) не было выявлено новых данных по безопасности инсулина деглудек в сравнении с инсулином гларгин. Частота и тяжесть серьёзных НЯ, приведших к прекращению приема препаратов и стандартные параметры безопасности были схожи в обеих группах терапии. Соотношение количества пациентов с новообразованиями (добро- и злокачественные) были схожи в обеих группах. Следовательно, наряду с высокой терапевтической эффективностью, данное исследование DEVOTE подтвердило, что инсулин деглудек не повышает риск сердечно-сосудистых исходов в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл. При этом Деглудек уменьшает риск развития тяжелых гипогликемий, что было продемонстрировано ранее в исследованиях BEGIN и SWITCH.

Заключительный обзор исследования «Исследование DEVOTE, EASD и после» сделала профессор Нурбекова Акмарал Асылевна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии КазНМУ.

Исследование DEVOTE подтвердило кардиоваскулярную безопасность инсулина деглудек.

После получения первичных результатов было предложено новое понятие «ГипоТриада», которая включает в себя взаимосвязь между гликемической вариабельностью, гипогликемией и сердечно-сосудистыми исходами.

Акцентировано внимание последствий гипогликемии на здоровье, лечение СД, качество жизни пациентов, семьи, затрат системы здравоохранения и личные затраты больных. Известно, что страх гипогликемий препятствует успешному лечению как со стороны клинициста, так и со стороны пациента. После перенесенного эпизода гипогликемии зачастую пациенты самостоятельно снижают дозу инсулина, что приводит к декомпенсации СД. Последствия гипогликемий приводят к социально-экономическим затратам как государства, так и собственным затратам пациента и часто недооцениваются. Пациент с СД2 подвергается в 4 раза большему риску смерти через 15 дней после эпизода тяжелой гипогликемии.

Результаты исследование DEVOTE продемонстрировали, что повышение гликемической вариабельности достоверно увеличивает риск гипогликемии при СД1 и СД2. К сожалению уровень HbA_{1c} не всегда отражает степень вариабельности гликемии в течение суток при мониторинговании у пациентов с СД. Тяжелая гипогликемия во многих исследованиях (ACCORD, ADVANCE, EXAMINE,

ORIGIN, LEADER, DEVOTE) ассоциируется с повышенным риском нежелательных сердечно-сосудистых событий (MACE). Следовательно, из полученных данных:

- Некоторые клинические и наблюдательные исследования продемонстрировали взаимосвязь между гипогликемией и нежелательными явлениями.
- Вторичный анализ данных DEVOTE продемонстрировал взаимосвязь между тяжелыми гипогликемиями и смертью от всех причин.
- По всей видимости, гипогликемия является одним из факторов развития сердечно-сосудистых событий.

Было обсуждено дополнительно в группах эндокринологов и кардиологов исследование DEVOTE. Совет экспертов в общей дискуссии пришел к общему мнению по вопросам влияния данных DEVOTE на клиническую практику.

Появление инсулина деглудек существенно расширило возможности в проведении эффективного и безопасного лечения СД2. Деглудек широко представлен в разных странах мира, накоплен и определенный клинический опыт. Практикующие врачи осознали все достоинства инсулина деглудек и возможности безопасного использования у различных групп пациентов, в том числе у пациентов с СД2 и повышенным сердечно-сосудистым риском.

Далее, обсуждая перспективы дальнейшего применения инсулина деглудек в лечении СД2 в реальной клинической практике как эндокринолога, так и кардиолога, эксперты Совета высказали мнение о необходимости внесения соответствующих изменений в национальные рекомендации по лечению СД2 с учетом исследования DEVOTE. При этом они подчеркнули наличие убедительной доказательной базы преимущества применения инсулина деглудек в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл в отношении низкой



частоты развития тяжелых эпизодов гипогликемии, уменьшения variability гликемии и отсутствием рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому практическим врачам будут интересны результаты исследования DEVOTE. Применение инсулина деглудек наряду с высокой терапевтической эффективностью имеет более совершенный профиль безопасности, а также оказывает благоприятное влияние на сопутствующие факторы: пациенты старшей возрастной группы, у которых снижена чувствительность к гипогликемии, с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе, со снижением СКФ и наличием сердечно-сосудистых рисков.

В работе Совета также приняли участие: к.м.н., доцент кафедры эндокринологии АО «Ме-

дицинский Университет Астана» Ж.С. Альбекова, д.м.н. профессор, зав. кафедрой Интернатуры по ОВП Семипалатинского медицинского института М.Ж. Еспенбетова, д.м.н. профессор, ассистент кафедры внутренних болезней №2 факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования АО МУА Н.Л. Загоруля; к.м.н., доцент кафедры эндокринологии АО «Медицинский Университет Астана» В.Н. Зеленская, д.м.н., профессор кафедры семейной и доказательной медицины интернатуры АО «Медицинский Университет Астана» А.С. Идрисов, ведущий специалист эндокринолог МЦ «Эндокринолог» Актюбинской области Г.Н. Каликова, ведущий специалист эндокринолог ОКБ Акмолинской области Н.К. Кенжетаева, ведущий специ-

алист эндокринолог ОКБ Павлодарской области Г.К. Мейрамова, ведущий специалист кардиолог города Астаны Т.М. Ойларова, ведущий специалист эндокринолог ОКБ, г. Семипалатинск С.У. Смагулова, к.м.н., ведущий специалист МЦ «Мейирим» города Астаны Г.Ш. Темиргалиева, ведущий специалист эндокринолог ОКБ Карагандинской области З.М. Туткушбаева, ведущий специалист эндокринолог ОКБ Атырауской области А.В. Чичабабина.

Данная статья создана при поддержке Представительства Ново Нордиск А/С в Республике Казахстан.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов, связанных с написанием данной статьи. ■

Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению препарата деглудек, www.dari.kz.
2. Marso S.P., McGuire D.K., Zinmann B., Poulter N.R., Emersson S.S., Pieber T.R., et al for the DEVOTE study group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. – 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1615692.
3. IDF diabetes atlas 2017 the 8th edition.
4. Pieber T.R., Marso S.P., McGuire D.K., Zinman B., Poulter N.R., Emerson S.S., Pratley R.E., Woo V., Heller S., et al., on behalf DEVOTE Study Group DEVOTE-3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia*. – 2017; doi: 10.1007/s00125-017-4422-0.
5. Материалы докладов участников Экспертного Совета.
6. Marso S.P. et al. *N. Engl. J. Med.* – 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
7. Bernard Zinman et al., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *Engl J. Med.* – 2015; 373: 2117–2128. November 26, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
8. ADA. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S64–S74.
9. ADA. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl. 1): S1–S155.

Виктоза[®] (лираглутид)

- Регуляция гликемии
- Снижение массы тела



VICTOZA[®]
ВИКТОЗА[®]
Лираглутид



Виктоза®

Международное непатентованное название

Лираглутид

Лекарственная форма

Раствор для подкожного введения 6 мг/мл

Показания к применению

- при сахарном диабете 2 типа для достижения гликемического контроля.

Препарат Виктоза® показан для применения один раз в день в качестве:

- комбинированной терапии с сахароснижающими препаратами (с одним препаратом (метформином или производными сульфонилмочевины) или с двумя препаратами (метформином и производными сульфонилмочевины или метформином и тиазолидиндионами)) и/или базальным инсулином, когда указанные препараты, в сочетании с диетой и физическими упражнениями не достигают адекватного гликемического контроля на предшествующей терапии.

Способ применения и дозы

Препарат Виктоза® используют один раз в сутки в любое время, независимо от приёма пищи, его можно вводить в виде подкожной инъекции в живот, бедро или плечо. Место и время инъекции могут изменяться без коррекции дозы. Однако предпочтительнее принимать препарат приблизительно в одно и то же время суток, в наиболее удобное для пациента время

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам, входящим в состав препарата
- использование у пациентов с сахарным диабетом 1 типа
- для лечения диабетического кетоацидоза
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и кормление грудью

Побочные действия

В ходе клинических исследований наиболее часто сообщалось о побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота и диарея (зарегистрировано у > 10% пациентов); рвота, запор, боли в области живота и диспептические явления (зарегистрировано у > 1%, но < 10% пациентов).

Беременность и лактация

Адекватные данные по применению препарата Виктоза® у беременных женщин отсутствуют. Потенциальный риск для людей неизвестен. Опыт применения препарата Виктоза® у кормящих женщин отсутствует; применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Особые указания

Препарат Виктоза® не следует использовать у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Виктоза® не заменяет инсулин.

Лекарственные взаимодействия

Дигоксин

Введение дигоксина в разовой дозе 1 мг на фоне использования лираглутида показало уменьшение площади под кривой (AUC) дигоксина на 16%; максимальная концентрация в плазме (C_{max}) дигоксина снизилась на 31%. Среднее время достижения пика концентрации (t_{max}) дигоксина на фоне приёма лираглутида увеличилось с одного до полутора часов. Исходя из полученных результатов, коррекции дозы дигоксина на фоне приёма лираглутида не требуется.

Инсулин

Не было выявлено фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия лираглутида с инсулином детемир при однократном применении инсулина детемир в дозе 0,5 ЕД/кг с лираглутидом в дозе 1,8 мг у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Несовместимость

Вещества, добавленные к препарату Виктоза®, могут вызвать деградацию лираглутида. Поскольку испытания на совместимость не проводились, препарат Виктоза® нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, в том числе с инфузионными растворами.

Условия отпуска из аптек: По рецепту

Перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию

Производитель

Ново Нордиск А/С

Ново Алле, DK-2880 Багсваерд, Дания

Разрешение №935 от 9.11.2016 г.



Представительство компании
Ново Нордиск А/С в Республике Казахстан
Бизнес Центр «Кен Дала», проспект Достык, д.38
Блок Б, Южная сторона, 8-ой этаж,
Алматы, 050010, Казахстан
Тел.: +7 727 330 77 88
Факс: +7 727 261 08 04
www.novonordisk.com

VICTOZA®
ВИКТОЗА®
Лираглутид

Научный семинар по вопросам современных подходов к выбору сахароснижающих препаратов с кардиопротективным действием – «CVOT (CardioVascular Outcomes Trial) исследования при СД2: изменение подхода к многофакторному управлению заболеванием»

15 сентября 2018 года в г. Алматы (Казахстан) состоялся научный семинар по вопросам современных подходов к выбору сахароснижающих препаратов с кардиопротективным действием – «CVOT (CardioVascular Outcomes Trial) исследования при СД2: изменение подхода к многофакторному управлению заболеванием», ещё один из авторитетных национальных форумов не только в области эндокринологии, но и медицины в целом. Это мероприятие стало масштабным по посещаемости. Для активного участия на семинар прибыло более 100 делегатов. Среди участников были специалисты не только по диабетологии, но и врачи общей практики, терапевты, резиденты.



С приветственным словом выступила кандидат медицинских наук, руководитель отдела маркетинга Представительства Ново Нордиск А/С в Республике Казахстан – Тогайбаева Анель. «Данный семинар объединил врачей различных профилей, и результаты исследований, которые будут доложены сегодня, впечатляют», – сказала Анель Аскарловна. Далее она напомнила присутствующим о препарате лираглутид, который является первым аналогом глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), и на 97% соответствует эндогенному человеческому ГПП-1. Благодаря глюкозозависимому механизму действия, монотерапия лираглутидом у пациентов с СД2 позволяет более 60% пациентов достигнуть целевых показателей гликемии без повышения риска развития гипогликемии и увеличения массы тела. На рынке РК препарат зарегистрирован с 2011 года, и у большинства пациентов есть приверженность к продолжению лечения.

Научный семинар проходил под председательством доктора медицинских наук, директора Медицинского центра «Институт эндокринологии», профессора, заслуженного деятеля Республики Казахстан, академика Академии профилактической медицины Казахстана, члена Европейской Ассоциации

по Изучению Сахарного Диабета и Международной Диабетической Федерации Михаила Зельцера. Профессор представил новейшие данные по эпидемиологии сахарного диабета (СД) в мире и в РК, акцентировал внимание на важности результатов последних клинических исследований в области диабетологии с использованием аналога ГПП-1, в частности – лираглутида. Инновационные данные по негликемическим эффектам препарата важны для миллионов людей, живущих с диабетом типа 2, так как СД2 сопряжен с большим риском сердечно-сосудистых событий. Исследования CVOT, посвященные оценке сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов, позволили получить клинически важную информацию, возможно, и для коррекции некоторых аспектов практических рекомендаций по выбору тактики ведения пациентов с СД2.

Обсуждению темы «Роль CVOT исследований в определении методов лечения СД2» был посвящен доклад доктора медицинских наук, профессора, зав. кафедрой эндокринологии Казахского медицинского университета непрерывного образования (КазМУНО), председателя Ассоциации врачей-эндокринологов Казахстана Риммы Базарбековой. Проа-

нализировав всю информацию о возможном влиянии сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые риски при СД2, в 2008 г. FDA (US Food and Drug Administration) постановило, что все новые препараты для лечения СД2 должны проходить изучение в специальных проспективных крупномасштабных исследованиях с оценкой безопасности увеличения риска возникновения макрососудистых осложнений, таких как сердечно-сосудистые заболевания. Аналогичные требования выработало и EMA (European Medicines Agency). Помимо обязательных оцениваемых конечных точек: сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт также были определены дополнительные расширенные точки: госпитализация при остром коронарном синдроме и сердечной недостаточности, экстренные процедуры реваскуляризации и, возможно дополнительные конечные точки. Так как в основном сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти больных СД2, профессор подчеркнула важность изучения кардиопротективных эффектов антидиабетических препаратов в исследованиях. Результаты последних CVOT представили информацию о том, что выбор препарата, независимо от эффективного гликемического контроля, может определенно приводить к снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Как известно, диабет заметно повышает риск возникновения ССЗ даже в молодом возрасте. Кроме того, ССЗ при диабете имеют неблагоприятный прогноз, в 10 раз превышающий смертность по сравнению с пациентами с диабетом, но без ССЗ. «Наличие СД укорачивает жизнь на 6 лет, а если есть сопутствующая сердечно-сосудистая патология, то на 12 лет», – подчеркнула Римма Базарбековна. Далее был дан обзор завершенных CVOT исследований, и сделан акцент на том, что только два исследования LEADER[®] и EMPA Reg OUTCOME продемонстрировали результаты по достоверному снижению риска развития ССЗ, в то время как другие исследования продемонстрировали только сердечно-сосудистую безопасность антигипергликемических препаратов.

Касымалиева Рита, кандидат медицинских наук, заведующая поликлиникой ММЦ «Private Clinic Almaty», выступила с докладом о результатах исследования LEADER[®]. Целью исследования LEADER[®] (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results – Влияние и действие лираглутида при диабете: оценка сердечно-сосудистого риска) являлась не только оценка кардиобезопасности аналога человеческого ГПП-1, но также изучение влияния препарата на факторы сердечно-сосудистого риска. Это исследование включало 9340 пациентов с диабетом 2 типа и высоким уровнем риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, возраст старше 50 лет и одно или несколько сосуществующих сердечно-сосудистых заболеваний или возраст старше 60 лет и множественные факторы риска ССЗ). Первичная ко-

нечная точка была результатом 3-точечного основного неблагоприятного сердечно-сосудистого события (МАСЕ) (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), и в группе лираглутида был достигнут результат по первичной комбинированной точке на 13% лучше, чем в группе плацебо (отношение рисков 0,87; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,78–0,97; $p < 0,001$ для доказательства гипотезы о том, что лираглутид по крайней мере не уступает плацебо; $p = 0,01$ для доказательства преимущества). В течение среднего периода наблюдения 3,8 года в группе пациентов, получавших лираглутид, было отмечено достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности (на 22%; относительный риск 0,78; 95% доверительный интервал 0,66–0,93; $p = 0,007$), смерти от любых причин (на 15%; относительный риск 0,85; 95% доверительный интервал 0,74–0,97; $p = 0,02$). Отмечена тенденция к снижению числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в группе лираглутида в сравнении с плацебо. Лечение лираглутидом было связано с небольшим, но статистически значимым увеличением частоты сердечных сокращений (3,0 уд./мин.), с уменьшением среднего значения А1С (0,4%), систолического артериального давления (1,2 мм рт.ст.) и веса (2,3 кг). Отсутствие клинически значимого влияния нарушения функции почек на фармакокинетику лираглутида, сохранение сахароснижающего эффекта препарата при лечении СД2 у лиц с почечной недостаточностью, а также отсутствие отрицательного влияния лираглутида на функцию почек у больных СД2 послужили основанием для включения лираглутида в перечень препаратов, рекомендованных для лечения СД2 у пациентов с почечной недостаточностью (за исключением терминальной стадии почечной недостаточности – клиренс креатинина менее 30 мл/мин./1,73 м²). Продемонстрировано положительное влияние лираглутида на основные факторы сердечно-сосудистого риска – гликемию, массу тела, липидный спектр, артериальное давление, некоторые показатели гемостаза и системного воспаления и эндотелиальную дисфункцию.

«Лечение сахарного диабета 2-го типа должно начинаться с оценки состояния сердечно-сосудистых заболеваний, других сопутствующих заболеваний и предпочтений пациента», – заявила главный внештатный эндокринолог МЗ РК, руководитель эндокринологического отдела Казахского Национально-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней (НИИКиВБ), кандидат медицинских наук Лаура Данырова.

В целом в документах ADA/EASD рекомендована оценка сердечно-сосудистого статуса в качестве первого шага в определении подхода к лечению диабета 2-го типа. Отдельные алгоритмы лечения адресованы пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и с сердечной недостаточностью. Модификация образа жизни и применение метформина по-прежнему считаются основой лечения. Препараты из группы ГПП-1 и ингибиторов на-



трий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (SGLT2), в исследованиях CVOT, продемонстрировали не только безопасность в отношении сердечно-сосудистых рисков, но и дали определенные преимущества в отношении MACE. На основании данных результатов лираглутид и эмпаглифлозин должны рассматриваться как препараты выбора у лиц с СД2 и высоким СС риском в национальных рекомендациях и руководствах профессиональных ассоциаций.

Европейское общество кардиологов (ESC) на страницах European Heart Journal опубликовало программный документ, в котором объясняет свою позицию относительно выбора сахароснижающей терапии у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выбор сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями должен проходить исходя из благоприятного воздействия на сердечно-сосудистые события, установленные в ходе клинических исследований III фазы и постмаркетинговых исследований: улучшение гликемического контроля и снижение заболеваемости и смертности от ССЗ должны быть главной целью в лечении СД2: эмпаглифлозин, лираглутид и семаглутид снижают частоту сердечно-сосудистых событий в адекватно спланированных исследованиях: на текущий момент лечение эмпаглифлозином и лираглутидом является предпочтительным выбором.

Кроме того, в ближайшее время планируется запуск нового мобильного приложения с рекомендациями ADA, с помощью которого клиницисты будут иметь доступ не только к самой современной информации в области диабетологии, но и к интерактивным инструментам, таким как калькулятор риска развития СД и алгоритм лечения. В стандартах ADA 2018 подчеркивается, что у пациентов с СД 2 типа и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АССЗ), не достигших гликемических целей с помощью модификации образа жизни и метформина,

следует рассмотреть назначение препарата, доказанно снижающего риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий и кардиоваскулярную смертность (в настоящее время это эмпаглифлозин и лираглутид).

В ходе семинара интересный клинический случай представила кандидат медицинских наук, зав. отделением НИИ кардиологии и внутренних болезней Айгуль Раисова. Было показано, как необходимо руководствоваться современными алгоритмами и руководствами по лечению пациентов с коморбидными заболеваниями, как можно пользоваться калькуляторами по оценке риска тех или иных состояний и применять полученные знания в реальной клинической практике.

В завершение мнение аудитории было однозначным. Включение лираглутида для применения у людей с преддиабетом в измененные национальные стандарты 2018 года позволит большему количеству пациентов обеспечить повышение качества жизни. Таким образом, лираглутид одобрен FDA для снижения риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, сердечного приступа, инсульта и кардиоваскулярной смерти у взрослых с диабетом типа 2 и установленным ССЗ. Используется более чем в 100 странах у 1,2 млн. пациентов с СД2. Наряду с эффективностью и безопасностью лираглутид продемонстрировал и экономическую выгоду, которая включала снижение сердечно-сосудистой смертности на 22% и снижение смертности от всех причин на 15%, статистически значимое снижение частоты сердечно-сосудистых событий на 13%. Эти результаты позволяют считать лираглутид одним из препаратов выбора при лечении больных СД2 с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска.

Данная статья создана при поддержке Представительства Ново Нордиск А/С в Республике Казахстан.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов, связанного с написанием данной статьи. ■

Список литературы

1. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A., et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl J. Med.* – 2016; 375: 311–22. [PMC free article] [PubMed]
2. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A., Nissen S.E., Pocock S., Poulter N.R., Ravn L.S., Steinberg W.M., Stockner M., Zinman B., Bergenstal R.M., Buse J.B.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl J. Med.* – 2016 Jul 28; 375 (4): 311–22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13.
3. Petrie J.R., Marso S.P., Bain S.C., Franek E., Jacob S., Masmiquel L., Leiter L.A., Haluzik M., Satman I., Omar M., Shestakova M., Van Gaal L., Mann J.F., Baeres F.M., Zinman B., Poulter N.R.; LEADER investigators. LEADER-4: blood pressure control in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: baseline data from the LEADER randomized trial. *J. Hypertens.* – 2016 Jun; 34 (6): 1140–50. doi: 10.1097/HJH.0000000000000890.
4. Masmiquel L., Leiter L.A., Vidal J., Bain S., Petrie J., Franek E., Raz I., Comlekci A., Jacob S., van Gaal L., Baeres F.M., Marso S.P., Eriksson M.; LEADER investigators. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial. *Cardiovasc Diabetol.* – 2016 Feb 10; 15: 29. doi: 10.1186/s12933-016-0341-5.
5. Satman I., Rea R.R., Eriksson M., Mosenzon O., Pratley R., Baeres F.M., Ørsted D.D., Mann J.F.; LEADER Trial Investigators. LEADER-6: Baseline renal function and associated factors in a high cardiovascular risk type 2 diabetes population. *J. Diabetes Complications.* – 2016 Nov-Dec; 30 (8): 1631–1639. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.06.001. Epub 2016 Jun 3.
6. Rutten G.E., Tack C.J., Pieber T.R., Comlekci A., Ørsted D.D., Baeres F.M., Marso S.P., Buse J.B.; LEADER Investigators. LEADER-7: cardiovascular risk profiles of US and European participants in the LEADER diabetes trial differ. *Diabetol Metab Syndr.* – 2016 Jun 2; 8: 37. doi: 10.1186/s13098-016-0153-5. eCollection 2016.
7. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl J. Med.* – 2015; 373: 2117.
8. Alexander Niessner, Juan Tamargo, Lorenz Koller, Christoph H., Saely Thomas, Andersen Schmidt, Gianluigi Savarese, Sven Wassmann, Giuseppe Rosano, Claudio Ceconi, Christian Torp-Pederse, et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *European Heart Journal.* – Volume 39, Issue 24, 21 June 2018. – P. 2274–2281.

Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»



*** Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45

УДК 616.441-008.64-08:616.8:612.015

Влияние альфа-липоевой кислоты на гормональный статус и функции вегетативной нервной системы у больных гипотиреозом



Г.К. Молдабек

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы

Распространенность гипотиреоза среди населения составляет от 0,2% до 12%. Неврологические расстройства при гипотиреозе часты и многообразны, и нередко с ними сталкиваются на практике кроме эндокринологов врачи-терапевты и невропатологи [1]. Наиболее распространены у больных с гипотиреозом психоневрологические расстройства как проявления гипотиреоидной энцефалопатии.

Ключевые слова: гипотериоз, вегето-сосудистая система, липоевая кислота, тиогамма, триглицериды, тиреоидные гормоны.
G.K. Moldabek

Scientific-Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty

The influence of alpha-lipoic acid on hormonal state and functions of involuntary nervous system in patients with hypothyroidism

In the present article you can find data on disorder of involuntary balance in patients with hypothyroidism. Under the influence of alpha-lipoic acid medicine Thiogamma there were seen more significant improvements of hormonal state indexes: the level of thyroid-stimulating hormone decreased in the research group by 82%, in control group – by 66%, level of free thyroxin in research group increased by 56,8%, in control group – by 39%. The blood lipid content got better: in the treatment process the level of total cholesterol decreased in research group by 30%, in control group – by 12%, triglycerids level by 35% and by 25% respectively.

Keywords: hypothyroidism, involuntary nervous system, lipoic acid, thiogamma, triglycerids, thyroid hormones.

Г.К. Молдабек

Кардиология мен ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ.

Гипотиреозға шалдыққан науқастардың гормондық әлеуетіне және вегетативтік жүйке жүйесінің қызметіне альфа-липоид қышқылының тигізетін әсері

Аталған мақалада гипотиреозға шалдыққан науқастардың вегетативтік тепе-теңдігінің бұзылуы жайында деректер келтірілген. Тиогаммалар альфа-липоид қышқылының әсерінен гормондық әлеуеттің көрсеткіші едәуір жақсарды: зерттеу тобындағы ТТГ деңгейі 82 пайызға, бақылау тобында 66 пайызға төмендеді, зерттеу тобындағы азат тироксин деңгейі 56,8 пайызға, бақылау тобында 39% көтерілді.

Қандағы липидтер көрсеткіші жақсара бастаған: емдеу үрдісінде жалпы холестерин деңгейі зерттеу тобында 30%, бақылау тобында 12% төмендеген, ал триглицеридтер деңгейі 35% және 25%-ға төмендеген.

Жетекші сөздер: гипотиреоз, вегетативтік жүйке жүйесі, липоид қышқылы, тиогамма, триглицеридтер, тиреоидтық гормондар.

Формированию органического поражения нервной системы способствует резкое угнетение энергетических и анаболических процессов в веществе мозга. Отмечаются замедление мышления и речи, заторможенность, сонливость, ухудшение памяти, дизартрия, обусловленная снижением подвижности губ и языка, а так-

же отеком голосовых связок, что приводит к снижению тембра голоса и охриплости. Для тяжелого гипотиреоза характерна эмоциональная бедность. В литературе можно встретить много описаний тяжелых психических изменений и так называемого микседематозного делирия, в результате которых пациенты ошибочно госпита-

лизировались в психиатрические клиники [2]. У больных часто выявляются головокружения, а при обследовании и элементы мозжечковой атаксии. При тяжелом гипотиреозе возможна псевдодеменция с угнетением когнитивных функций, нарушением социальной адаптации, даже навыков самообслуживания. От истинной

деменции она отличается обратимостью [3].

Головной мозг чрезвычайно чувствителен к дефициту тиреоидных гормонов (ТГ) в организме, и уже при субклиническом гипотиреозе, когда при гормональном исследовании выявляется только повышение уровня тиреотропного гормона, могут развиваться определенные изменения в виде подавленного настроения и депрессии от 38 до 56% [4].

ТГ, являясь антиоксидантами, способны изменять уровень и активность антиоксидантов и прооксидантов, степень насыщенности жирных кислот, основных объектов свободнорадикального окисления (СРО) [5]. Дефицит ТГ при гипотиреозе может служить одним из факторов инициации неконтролируемых процессов СРО [6]. Липоевая кислота является одним из самых эффективных поглотителей свободных радикалов и кофактором метаболических процессов. Применение препарата липоевой кислоты как антиоксиданта определило цель нашего исследования – выявить влияние альфа-липоевой кислоты на показатели вегетативной нервной системы и гормональный статус у больных гипотиреозом.

Материал и методы

На базе 1 терапевтического отделения НИИ КиВБ было обследовано 45 пациентов в возрасте от 25 до 63 лет с гипотиреоидными состояниями различного генеза. Среди обследованных 42 женщины и 3 мужчин, средний возраст мужчин составил $45,0 \pm 7,1$ года, женщин – $45,9 \pm 1,5$ года.

Из них 22 пациента основной группы получали препарат альфа-липоевой кислоты (Тиогама, производство Верваг Фарма) в дозе 600 мкг в течение 10 дней в виде в/венных капельных инъекций и далее в течение 3 мес. перорально, дополнительно к стандартной терапии, 23 пациента

получали стандартную терапию без альфа-липоевой кислоты.

Для реализации задач использованы: клинико-лабораторные методы исследования, статистический анализ, анализ variability сердечных ритмов.

Вариабельность сердечных ритмов – система исследована с помощью комплексного компьютерного исследования на программно-аппаратном комплексе «Омега-М», предназначенном для анализа биологических ритмов человека, выделяемых из электрокардиосигнала в широкой полосе частот, позволяющем определять уровень и резервы сердечно-сосудистой системы, вегетативной и центральной регуляции [7, 8].

Показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР) отражает соответствие между активностью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и ведущим уровнем функционирования синусового узла, в норме от 15 до 50.

Индекс напряжения (ИН) регуляторных систем отражает степень централизации управления сердечным ритмом (в норме 10–100). ИН чрезвычайно чувствителен к усилению тонуса симпатической нервной системы. Небольшая нагрузка (физическая или эмоциональная) увеличивает ИН в 1,5–2 раза. При значительных нагрузках он растет в 5–10 раз. У больных с постоянным напряжением регуляторных систем ИН в покое равен 400–600 усл. ед.

RRNN – средняя длительность интервалов R-R и обратная величина этого показателя – средняя числа сердечных сокращений (ЧСС). Показатель RRNN отражает конечный результат многочисленных регуляторных влияний на синусовый ритм сложившегося баланса между парасимпатическим и симпатическим отделами вегетативной нервной системы.

SDNN (standart deviation of the NN interval) – стандартное отклонение величин нормальных R-R интервалов. SDNN является

интегральным показателем, характеризующим вариабельность ритма сердца в целом, и зависит от влияния на синусовый узел парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы. Увеличение или уменьшение этого показателя свидетельствует о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания одного из отделов.

RMSSD – стандартное отклонение разностей интервалов R-R от их средней арифметической, показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции. В норме значения этого показателя находятся в пределах 20–50 мс.

Амплитуда моды (АМо) – отношение количества R-R интервалов со значениями, равными Мо к общему количеству R-R интервалов в процентах. Данный показатель отражает степень ригидности ритма. Его нормальные значения равны 30–50%. Увеличение АМо будет свидетельствовать о преобладании симпатических влияний на синусовый узел и значительной ригидности ритма. При ваготонии данный показатель имеет тенденцию к уменьшению.

Результаты статистического анализа, анализа гистограммы, спектрального анализа variability ритма сердца (ВРС) приводятся в соответствии со «Стандартами измерения, физиологической интерпретации и клиническим использованием variability сердечного ритма», разработанными группой экспертов Европейской ассоциации кардиологии и Североамериканской ассоциации ритмологии и электрофизиологии [9].

Результаты исследования и обсуждение

При анализе клинических проявлений в обеих группах отмечалось улучшение, но более выраженное в опытной группе, особенно это проявилось в отношении самочувствия и настроения.

Таблица 1. Динамика показателей тиреоидного статуса

	ТТГ (0,17–4,05 мМЕ/л)		Р	Св.Т4 (10–35 пмоль/л)		Р
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Основная группа, n=22	25,2±9,5	4,5±1,1	P>0,05	7,9±1,2	18,3±2,2	P>0,05
Контрольная группа, n=23	24,5±5,1	8,2±3,2	P>0,05	8,6±2,4	14,2±3,2	P>0,05

Таблица 2. Динамика липидов в процессе лечения

	Холестерин (3,0–5,5 ммоль/л)		Р	Триглицериды (1,0–2,29 ммоль/л)		Р
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Основная группа, n=22	6,9±1,1	4,8±0,3	P>0,05	2,6±0,6	1,7±0,1	P<0,05
Контрольная группа, n=23	6,0±0,4	5,3±0,3	P<0,05	2,4±0,2	1,8±0,2	P<0,05

Таблица 3. Показатели вариабельности ритма сердца

Группы, показатели	Больные гипотиреозом, на комплексной терапии, M±m		Больные гипотиреозом, на стандартной терапии, M±m	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Н (60–100%)	30±3,8	48,1±5,3	28,4±3,9	22,4±9,8
ИН (10–100)	270±39,7	189,7±27,7	383,3±123,1	296,3±78,1
ПАПР (15–50)	63,1±6,8	51,0±7,1	65,8±8,3	58,7±10,1
SDNN (40–80)	36,1±2,2	43,0±5,1	27,1±2,3	22,7±3,1
RMSSD (20–50 мс)	29,5±1,9	39,3±9,2	20,5±2,4	17,9±4,2
АМо (30–50%)	52,7±4,0	43,3±4,4	53,7±4,4	51,7±7,6
LF/HF	3,0±1,3	1,2±0,3	2,2±0,3	1,8±0,2

При анализе функции щитовидной железы уровень тиреотропного гормона перед лечением был в пределах 25,2±9,5 ММЕ/мл и уровень свободного тироксина – 7,9±1,2 пг/мл в группе, получавшей комплексную терапию с альфа-липоевой кислотой, в группе на стандартной терапии ТТГ перед лечением на уровне 24,5±5,1 ММЕ/мл и Т4 свободный – 8,6±2,4 пг/мл. После лечения в обеих группах идет улучшение показателей, но более выраженное в группе на комплексном лечении. Так, уровень ТТГ снизился в основной группе на 82%, в контрольной – на 66%. Уровень свободного тироксина в основной группе повысился на 56,8%, в контрольной – на 39% (табл. 1).

Анализ липидов крови свидетельствует о выраженном изменении спектра у больных гипотиреозом. При включении препаратов альфа-липоевой кислоты в дополнение к стандартной терапии до-

стоверно снижаются показатели общего холестерина и триглицеридов у данной категории больных по сравнению со стандартной терапией. Данные приведены в таблице 2.

В процессе лечения уровень общего холестерина снизился в группе исследования на 30%, в контрольной – на 12%. Уровень триглицеридов в группе исследования снизился на 35%, в контрольной – на 25%.

В таблице 3 приведены некоторые показатели состояния вегетативной нервной системы по данным вариации ритма сердца, проведенного на комплексе «Омега».

По данным таблицы видно, что у больных гипотиреозом имеется снижение интегрального показателя здоровья – Н, нарушение баланса вегетативной нервной системы в сторону преобладания симпатического отдела умеренной степени.

Изначально у больных гипотиреозом отмечается преоблада-

ние симпатического отдела нервной системы. В процессе лечения при комбинированной терапии с включением препарата Тиогамма происходит нормализация вегетативного равновесия.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о нарушении вегетативного равновесия, изменении гормонального статуса и липидов крови у больных гипотиреозом. Включение препаратов альфа-липоевой кислоты в стандарт лечения гипотиреоза приводит к более лучшей динамике перечисленных нарушений.

Выводы

1. У больных гипотиреозом выявлено выраженное нарушение вегетативной нервной системы в сторону преобладания симпатического отдела.
2. Под влиянием комбинированной терапии с включением альфа-липоевой

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

ТИОГАММА®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан от «05» декабря 2016 г.
№N005261

Торговое название

Тиогамма®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – кислота тиоктовая (кислота альфа-липовая) 600,00 мг

вспомогательные вещества: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 5–6 mPa*s), кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кармеллоза натрия (карбоксиметилцеллюлоза натрия), силикон талька состава (тальк, симетикон (в виде эмульсии, состоящей из диметикона и кремния диоксида высокодисперсного (94:6)), магния стеарат
состав оболочки: макрогол 6000, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 6 mPa*s), тальк, натрия лаурилсульфат

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, продолговатой формы, с гладкой и слегка блестящей поверхностью, с риской с обеих сторон, желтого цвета с возможными белыми вкраплениями.

Фармакотерапевтическая группа

Прочие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и нарушений обмена веществ. Различные прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и обмена веществ. Тиоктовая кислота.
Код АТХ А16АХ01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

При пероральном приеме происходит быстрое всасывание тиоктовой (альфа-липовой) кислоты в организме. Максимальная концентрация в плазме на уровне 4,44±3,65 мкг/мл проявлялась через 0,31±0,1 часов после перорального приема 600 мг тиоктовой кислоты.

Альфа-липовая кислота быстро распространяется по тканям.

Альфа-липовая кислота метаболизируется в основном через β-окисление боковой цепи валериановой кислоты. Основное количество метаболитов определено как биснор-липовая кислота, тетранор-липовая кислота и β-гидроксиснор-липовая кислота. Период полураспада в плазме быстрый и составляет примерно 34,79±8,74 минут в первый день приема и 31,90±7,47 минут на четвертый день.

Выведение препарата происходит преимущественно через почки в течение 24 часов после приема.

Фармакодинамика

Тиоктовая (альфа-липовая) кислота является эндогенным мощным антиоксидантом и выполняет роль кофактора в окислительном декарбонилировании альфа-кетокислот.

Как сама альфа-липовая кислота, так и продуцируемая ею форма дигидролиповой кислоты (DHHLA) способны очистить широкий по профилю ряд свободных кислородных радикалов. DHHLA способна напрямую регенерировать аскорбиновую кислоту из дегидроаскорбиновой кислоты и напрямую регенерировать витамин Е.

Тиоктовая кислота способствует уменьшению содержания сахара в крови и увеличению содержания гликогена в печени, а также преодолению инсулинорезистентности. Изменяет концентрацию пировиноградной кислоты в крови. Тиоктовая кислота близка по фармакологическим свойствам к витаминной группе В.

В результате гипергликемии, вызванной сахарным диабетом, происходит аккумуляция глюкозы на протеинах кровеносных сосудов и формирование так называемых «прогрессирующих гликолизированных конечных продуктов». Результатами такого процесса становится уменьшение эндогенного потока крови и эндогенной гипоксия/ишемия, связанные с увеличением уровня свободных кислородных радикалов, повреждающих периферические нервы. Истощение антиоксидантов, таких как глутатион, также обнаруживается при этом в периферических нервах.

Альфа-липовая кислота действует в биохимических процессах через снижение формирования «прогрессирующих гликолизированных конечных продуктов», улучшает эндогенный поток крови, увеличивает физиологические антиоксидантные уровни глутатиона и действует как антиоксидант на свободные кислородные радикалы в перифериче-

ских нервах.

Тиогамма® участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, стимулирует обмен холестерина, улучшает функцию печени, оказывает гепатопротекторное, гиполлипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие. Улучшает трофику нейронов. Действие относится к сенсорным расстройствам при диабетической полинейропатии, со значительным улучшением чувствительности к инсулину.

Показания к применению

- в составе комплексной терапии для лечения периферической (сенсорно-моторной) диабетической полинейропатии

Способ применения и дозы

Ежедневная доза Тиогамма® составляет 1 таблетку в день примерно за 30 минут до первого приема пищи. Принимать натощак, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Сочетание с приемом пищи может снизить всасывание тиоктовой кислоты. Особо важно принимать таблетку за полчаса до завтрака пациентам с нарушением опорожнения кишечника.

Длительность лечения определяется лечащим врачом индивидуально.

Так как диабетическая нейропатия является хроническим заболеванием, препарат Тиогамма® таблетки можно принимать в течение длительного времени.

Основным требованием в лечении диабетической полинейропатии является оптимальный контроль течения диабета.

Побочные действия

- тошнота, рвота, боль в желудке и кишечнике, понос
- кожная сыпь, крапивница, зуд
- головкружение, потливость, головная боль изменение зрительного восприятия вследствие снижения уровня сахара в крови

Редко

- расстройство вкуса

Очень редко

- поскольку при лечении препаратом улучшается усвоение глюкозы, возможно снижение уровня сахара крови. При этом развиваются симптомы гипогликемии, такие как головокружение, повышенное потоотделение, головная боль и изменение зрительного восприятия

Противопоказания

- повышенная чувствительность к тиоктовой кислоте или на любой другой компонент данного лекарственного препарата
- период лактации
- наследственная непереносимость фруктозы, дефицит фермента Lapp-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Отмечено снижение эффективности цисплатина при назначении его одновременно с Тиогаммой®. Препарат не следует назначать одновременно с препаратами железа, магния, калия, временной интервал между приемами этих препаратов должен быть не менее 5-и часов. Так как Тиогамма® принимается за 30 минут до завтрака, желательно прием препаратов железа и магния осуществлять в обеденное или вечернее время дня.

Не следует принимать препарат одновременно с молочными продуктами из-за содержания в них кальция.

Так как может усиливаться сахароснижающий эффект инсулина или пероральных противодиабетических средств, рекомендуется регулярный контроль уровня сахара в крови, особенно в начале терапии Тиогаммой®. Во избежание симптомов гипогликемии необходимо тщательно контролировать уровень глюкозы в крови, в отдельных случаях возможно возникнет необходимость снижения дозы инсулина или пероральных противодиабетических средств.

Особые указания

Во время лечения препаратом противопоказано применение алкоголя. Потребление алкоголя является значительным фактором риска в прогрессировании нейропатической клинической картины и может помешать положительному результату лечения Тиогаммой®. Пациентам с диабетической полинейропатией рекомендуется принципиально избегать употребление алкоголя. Также следует следовать этой рекомендации и во время прекращения лечения.

Одновременный прием пищи существенно снижает биодоступность тиоктовой кислоты.

Во время лечения альфа-липовой кислотой регистрировались случаи инсулинового аутоиммунного синдрома (ИАС). Пациенты с генотипом человеческого лейкоцитарного антигена, таким как аллель HLA-DRB1*04:06 и HLA-DRB1*04:03, больше подвержены развитию ИАС во время лечения альфа-липовой кислотой. Аллель HLA-DRB1*04:03 встречается у ев-

ропеоидов, с большей встречаемостью в южной, чем в северной Европе, а аллель HLA-DRB1*04:06 встречается у японских и корейских пациентов.

Синдром ИАС следует рассматривать в дифференциальной диагностике спонтанной гипогликемии у пациентов, принимающих тиоктовую кислоту.

Беременность и лактация

Беременным женщинам следует проводить лечение тиоктовой кислотой только после тщательной оценки целесообразности применения с учетом соотношения польза/риск и под строгим наблюдением врача.

Данных по проникновению препарата в материнское молоко нет.

Влияние на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и потенциально опасными механизмами, хотя особых предупреждений не требуется.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, головная боль.

Были случаи перорального применения препарата с суицидальными намерениями в диапазоне доз от 10 до 40 грамм альфа-липовой кислоты одновременно с приемом алкоголя, когда имела место серьезная интоксикация иногда с летальным исходом. Клинический токсикологический профиль в данном случае может проявляться в виде психомоторной возбудимости, помутнения сознания и обычно связан с последующими генерализованными судорогами и формированием лактоацидоза.

Описаны случаи гипогликемии, шока, острого некроза скелетных мышц, гемолиза, рассеянной внутрисосудистой коагуляции (DIC), угнетения костного мозга и мультисистемного поражения органов, как следствия интоксикации при высоких дозах альфа-липовой кислоты.

Лечение: симптоматическое, специфического антидота нет.

При малейшем подозрении на вероятную интоксикацию альфа-липовой кислоты (прием более 10 таблеток по 600 мг взрослыми или поступление >50 мг/кг веса тела у детей) показана немедленная госпитализация с проведением общетерапевтических мероприятий по детоксикации (искусственное вызывание рвоты, промывание желудка, прием активированного угля).

Лечение генерализованных судорог, лактоацидоза и всех других угрожающих жизни последствий интоксикации должно быть проведено в соответствии с принципами современной интенсивной терапии по данным симптомам. Преимущество применения гемодиализа, гемоперфузии или технологии фильтрации по ускоренному выведению альфа-липовой кислоты не было убедительно показано при этом.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток упаковывают в контурную ячейковую упаковку из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги.

По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

5 лет. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель и упаковщик

Драгенофарм Апотекер Пюшль ГмбХ, Титтмонинг, Германия

Владелец регистрационного удостоверения

Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ,

Кальвер штрассе, 7, 71034 Бёблинген, Германия

Адрес организации, принимающей на территории

Республики Казахстан претензии от потребителей

по качеству продукции (товара):

Представительство Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ

в Республике Казахстан и Средней Азии,

050000, г. Алматы, ул. Богенбай батыра 148, оф. 303

Тел./факс: +7 (727) 311-67-99, 311-67-79

E-mail: info@woerwagpharma.kz

Адрес организации, ответственной на территории

Республики Казахстан за пострегистрационное

наблюдение за безопасностью лекарственного

средства:

Представительство Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ

в Республике Казахстан и Средней Азии,

050000, г. Алматы, ул. Богенбай батыра 148, оф. 303

Тел./факс: +7 (727) 311-67-99, 311-67-79

E-mail: info@woerwagpharma.kz



кислоты происходит достоверное улучшение показателей до нормализации вегетативного равновесия (АМо, LF/HF, SDNN, ИИ, ПАПР) по сравнению с группой на стандартной терапии.

3. Включение Тиогаммы в лечение гипотиреоза улучшает

показатели тиреоидного статуса по сравнению со стандартной терапией. Уровень ТТГ снизился в группе исследования на 82%, в контрольной – на 66%, уровень свободного тироксина в группе исследования повысился на 56,8%, в контрольной – на 39%.

4. Включение Тиогаммы в лечение гипотиреоза улучшает показатели липидов крови: в процессе лечения уровень общего холестерина снизился в группе исследования на 30%, в контрольной – на 12%, уровень триглицеридов на 35 и на 25%, соответственно. ■

Список литературы

1. Калинин А.П., Котов С.В. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. – М., 2001. – С. 99–125.
2. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз (руководство для врачей). – М.: РКИ Северо-пресс, 2002. – С. 56–58.
3. Dugbartey A.T. Neurocognitive aspects of hypothyroidism // Arch. Int. Med. – 1998. – V. 158. – P. 1413–1418.
4. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Торшхоева Х.М. // Поражения нервной системы при эндокринных заболеваниях. – 2006. – 108 с.
5. Антипенко Е.Н., Антипенко А.Е., Кавешников Е.В. // Успехи современной биологии. – 1994. – Т. 114, вып. 5. – С. 558–572.
6. Аметов А.С., Белоножкина Е.С. и др. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты // Пробл. Эндокринологии. – 2007. – Т. 53. – №2. – С. 49–54.
7. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М., Наука, 1984. – С. 58.
8. Вариабельность сердечного ритма: Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии // Вестник аритмологии. – 1999. – №11. – С. 45–56.
9. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Racing and Electrophysiology. – 1996.

Развитие нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии



А.Е. Южакова¹, А.А. Нелаева² – д.м.н., профессор, Ю.В. Хасанова¹ – к.м.н.

¹ Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень

² Консультативно-диагностический центр «Эндос», г. Тюмень

В течение последних десятилетий исследователи активно обсуждают тему о биоритмах эндокринной системы, а именно их изменения при развитии нарушений углеводного обмена (НУО). Особый интерес с позиций хронобиологии представляет гормон шишковидного тела мелатонин. Циркулирующий в крови мелатонин может действовать как типичный гормон, достигая далеко расположенных клеток-мишеней, и играть ключевую роль в качестве паракринной сигнальной молекулы для регионарной координации клеточных функций [1]. Данный гормон синхронизирует гормональные стимулы и метаболические процессы с учетом меняющегося времени суток [2]. Мелатонин участвует в регуляции секреции инсулина и вносит вклад в патофизиологию нарушений углеводного обмена. Поэтому среди ученых идет активное обсуждение о перспективах применения мелатонина для лечения СД. Такие состояния, как нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), ожирение, дислипидемия, на сегодняшний день уже являются самостоятельными патологическими процессами, требующими внимания врачей. Целью нашей работы было изучение циркадианных ритмов физиологических функций (температура тела, гликемия натощак, частота сердечных сокращений) и роли лептина в формировании нарушений углеводного обмена (НГН, НТГ, СД2). В ходе исследования было подтверждено, что в формировании НУО важную роль играет преобладание жировой ткани над мышечной, которое формирует абдоминальное ожирение на фоне внешних факторов среды и поведенческих особенностей человека, а также развитие лептино- и инсулинорезистентности, которое по мере прогрессирования нарушений метаболизма глюкозы приводит к инсулино- и лептинодефициту. В данной работе отражены изменения биологических ритмов, происходящие до манифестации СД2. Так, на фоне ожирения происходит изменение суточных колебаний БТ, гликемии натощак, ЧСС, а при развитии РНУО и СД2 усугубление метаболических нарушений приводит к изменению структуры циркадианных ритмов в организме, что, в свою очередь, может быть, как следствием, так и причиной НУО. Нарушение показателей терморегуляции тесно связано с уровнем лептина в организме и указывает на вовлеченность в данный процесс гормона мелатонина, который после дополнительных исследований, возможно, может быть использован в качестве препарата терапии и профилактики нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет, ранние нарушения углеводного обмена, мелатонин, лептин, ожирение, циркадианные ритмы.

A.E. Yuzhakova¹, A.A. Nelaeva² – MD, Professor, Yu.V. Khasanova¹ – PhD in medicine

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen

² Endos Diagnostic Center, Tyumen

Development of carbohydrate metabolism disorder from the perspective of chronobiology

In recent decades, the biorhythms of the endocrine system sparked a new generation of research and debates among researchers on the changes of biorhythms in the development of carbohydrate metabolism disorder (CMD). The hormone melatonin produced by the pineal gland is of particular interest from the perspective of chronobiology. Melatonin circulating in blood can act as a typical hormone, reaching far-located target cells, and play a key role as a paracrine signal molecule for regional coordination of cellular functions [1]. This hormone synchronizes hormonal stimuli and metabolic processes subject to the

changing time of day [2]. Melatonin is involved in the regulation of insulin secretion and contributes to the pathophysiology of carbohydrate metabolism disorders. Therefore, there is an active discussion among researchers about the prospects of using melatonin for the treatment of diabetes mellitus (DM). Such conditions as impaired fasting glycemia (IFG), impaired glucose tolerance (IGT), obesity, dyslipidemia have been recognized as independent pathological processes that require attention of doctors. Our work was aimed at studying circadian rhythms of physiological functions (body temperature, fasting glycaemia, heart rate) and the role of leptin in the development of carbohydrate metabolism disorders (IFG, IGT, type 2 DM). The study showed that the predominance of adipose tissue over the muscular plays an important role in the development of CMD, which forms abdominal obesity against the background of environmental external factors and human behavioural features, as well as the development of leptin and insulin resistance, which, as glucose metabolism disorder progresses, leads to insulin and leptin deficiency. This work reflects the changes in biological rhythms that occur prior to the manifestation of type 2 DM. Changes in diurnal fluctuations of basal temperature (BT), fasting glycemia, and heart rate occur against the background of obesity and during the development of early carbohydrate metabolism disorder (ECMD) and type 2 DM, the aggravation of metabolic disturbances leads to a change in the circadian rhythms pattern, which in turn can be both a consequence and a cause of CMD. The thermoregulation disorder is closely related to the leptin level and indicates an involvement of melatonin hormone in the process, which, after additional studies, may be used as a drug of therapy and prevention of carbohydrate metabolism disorders.

Keywords: *diabetes mellitus, early carbohydrate metabolism disorder, melatonin, leptin, obesity, circadian rhythms.*

В течение последних десятилетий исследователи активно обсуждают тему о биоритмах эндокринной системы, а именно их изменения при развитии нарушений углеводного обмена (НУО). Особый интерес с позиций хронобиологии представляет гормон гипофиза мелатонин. Его действие максимально выражено в темное время суток в интервале с 2 до 6 ч. утра, а минимальные значения приходятся на вечернее время. Главным внешним синхронизатором циркадианной ритмичности является цикл «свет – темнота», кроме того, имеется и внутренняя периодичность. Мелатонин благодаря гипотермическим свойствам оказывает прямое влияние на циркадианный ритм температуры тела. Следуя суточному ритму, наиболее низкая температура тела отмечается утром, в интервале 2–6 ч., а максимальное значение достигается вечером около 18:00 ч. (рис. 1).

Региональный мелатонин, располагаясь во всех органах желудочно-кишечного тракта, реализует свои эффекты посредством специфических мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го типа (MT1 и MT2). Циркулирующий в крови мелатонин может действовать как типичный гормон, достигая далеко расположенных клеток-мишеней, и играть ключевую роль в качестве паракринной сигнальной молекулы для регионарной координации клеточных функций [1]. Данный гормон синхронизирует гормональные стимулы и метаболические процес-

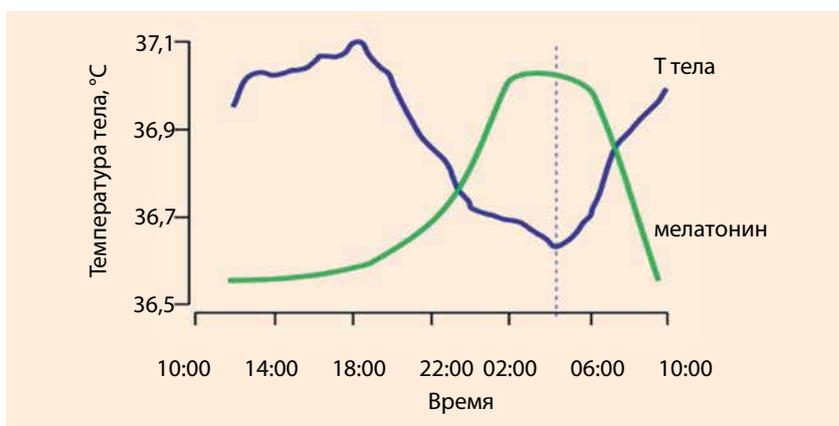


Рисунок 1. Суточный ритм температуры тела и мелатонина в норме

сы с учетом меняющегося времени суток [2]. Гормон оказывает эффект на системном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. Мелатонин участвует в регуляции секреции инсулина и вносит вклад в патофизиологию нарушений углеводного обмена. В целом секреция мелатонина влияет на ритм сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной системы [3, 4] и оказывает благоприятные эффекты на функцию жировой ткани, хроническое воспаление, чувствительность к инсулину, углеводный и жировой обмен [5, 6]. Участие мелатонина в контроле за метаболизмом углеводов и его вклад в происхождение сахарного диабета (СД) реализуются, очевидно, несколькими путями, но главную роль следует отнести прямому воздействию на функцию клеток островков Лангерганса поджелудочной железы посредством рецепторов MT1 и MT2, расположенных на поверхности мемб-

ран β - и α -клеток [1]. По мнению Э.Б. Арушанян и соавт., отношения между мелатонином и инсулином имеют реципрокную организацию, не только мелатонин модулирует эндокринную функцию поджелудочной железы, но сама патология и уровень плазменного инсулина, в свою очередь, отражаются на деятельности эпифиза, а потому и секреции мелатонина.

Очевидные проблемы со здоровьем возникают среди лиц, имеющих сменный рабочий график, и включают нарушения сна, желудочно-кишечные заболевания, увеличение случаев сердечно-сосудистых заболеваний, нарушение метаболизма и толерантности к углеводам и, возможно, увеличение случаев развития СД2 [7].

Среди ученых идет активное обсуждение о перспективах применения мелатонина для лечения СД. Имеются данные исследования циркадианного ритма инсули-

на (Л.В. Барабаш с соавт.), в ходе которого было установлено, что у женщин амплитудные показатели инсулина существенно выше таковых у мужчин ($p < 0,05$). Кроме того, отмечены значимые гендерные отличия и в среднегодовом уровне данного гормона [8]. Сотрудниками СамГУ (К.А. Мистрюгов, Е.И. Пугачёв и А.Н. Инюшкин) были получены результаты, указывающие на принципиальную возможность участия эндогенного инсулина в модуляции активности циркадианного осциллятора супрахиазматического ядра [9]. В работе О.С. Крыловой и Ф. Халберга с соавт. изучалась скорость элиминации глюкозы из крови. При этом концентрация глюкозы в крови циклически изменялась как у взрослого человека, так и у новорожденного ребенка, а периоды и фазы этих циклов совпадали с инфрадианными колебаниями суточных изменений массы тела [10]. Б.Г. Амирбеков с соавт. изучал выявление взаимосвязи между сменным графиком работы и нарушениями углеводного обмена (НУО). Так, статистически значимое преобладание лиц с НУО было в группе со сменным графиком работы в возрасте 50–59 лет в отличие от группы со стандартным графиком (27,6 и 2,4% соответственно, $p < 0,01$) [11]. И.С. Джериева с соавт. в своей работе показала, что сменная работа является фактором развития СД [12].

Очевидные проблемы со здоровьем возникают среди лиц, имеющих сменный рабочий график, и включают нарушения сна, желудочно-кишечные заболевания, увеличение случаев сердечно-сосудистых заболеваний, нарушение метаболизма и толерантности к углеводам и, возможно, увеличение случаев развития СД2

Обнаружен механизм, посредством которого искусственное увеличение светового дня создает предрасположенность к ожирению. Исследование, проведенное Е. McFadden et al. в 2014 г., показало, что у 100 000 женщин, которые проводили ночи при искусствен-

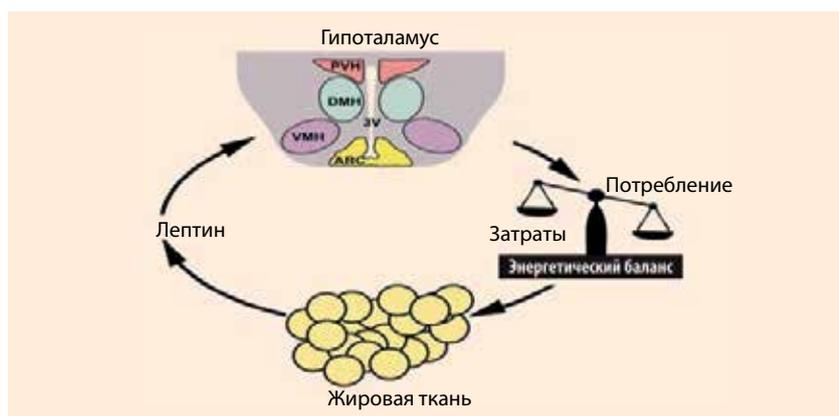


Рисунок 2. Регуляция уровня лептина в крови

ном освещении, чаще наблюдалось ожирение. Так, в норме в светлое время суток в буром жире уменьшается экспрессия термогенина и активация фермента гормон-чувствительной липазы. Чем длиннее световой день, тем меньше липидов сжигает бурый жир и тем больше их запасает белый жир, что, в свою очередь, приводит к нарушению внутренних часов и может проявляться инсулинорезистентностью (ИР) и гипертриглицеридемией [13].

Такие состояния, как нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), ожирение, дислипидемия, являются самостоятельными патологическими процессами, требующими лечения. В настоящее время принято рассматривать жировую ткань как отдельный орган, являющийся местом синтеза различных гормонов и биологически активных пептидов, таких как лептин, адипонектин и мн. др., большинство из которых влияют на патогенетические механизмы развития СД2 [14]. Наиболее изученным является лептин (от $\lambda\epsilon\pi\tau\acute{o}\varsigma$ – тонкий) – главный регулятор энергетического обмена. В норме содержание лептина в общей циркуляции крови подчиняется суточному ритму с ночным подъемом, а его секреция носит импульсный характер. Глюкокортикоиды, инсулин, эстрогены, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) стимулируют синтез и секрецию лептина адипоцитами. И наоборот, высокие уровни адренокорти-

котропного гормона, андрогенов, агонистов β -адренорецепторов, гормона роста тормозят выделение этого медиатора. В норме при отрицательном энергетическом балансе возрастает уровень нейропептида Y в аркуатном и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, а, в свою очередь, секреция нейропептида Y вызывает гиперфагию и гиперинсулинемию (рис. 2).

Параллельно отмечается активация гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системы с увеличением выброса в кровь кортикостероидов. Гиперинсулинемия стимулирует накопление жировой ткани, а повышенный уровень кортизола сдерживает утилизацию глюкозы. Комбинация гиперинсулинемии и гиперкортизолемии увеличивает продукцию адипоцитами лептина, повышенный уровень которого вызывает рост уровней мелаанокортина в аркуатных ядрах гипоталамуса. Это, в свою очередь, ведет к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела. При нарушении гомеостаза лептина в организме происходят метаболические нарушения. Равновесие лептина изменяется при снижении количества жировой ткани или при развитии лептинорезистентности. К факторам, способствующим развитию лептинорезистентности, можно отнести и нарушение циркадианного ритма (уменьшение продолжительности и качества сна). В норме лептин повышает чувствительность клеток печени, мышечной ткани к действию инсу-

лина. Обладает способностью тормозить глюконеогенез, регулирует степень фиброза при репарации.

Прогрессирование гиполептинемии при развитии НУО у лиц с избыточной массой тела аналогично нарушению секреции инсулина. Снижение физиологических эффектов лептина ведет к прогрессированию ИР

В условиях лептинорезистентности происходят ключевые изменения в печени – накопление в гепатоцитах избытка свободных жирных кислот с последующим формированием жировой дистрофии. При ожирении гиперлептинемия и лептинорезистентность в конечном итоге ведет к развитию относительного дефицита лептина и, соответственно, снижению его физиологических эффектов [15]. Прогрессирование гиполептинемии при развитии НУО у лиц с избыточной массой тела аналогично нарушению секреции инсулина. Снижение физиологических эффектов лептина ведет к прогрессированию ИР. Таким образом, образуется порочный круг, в дальнейшем секреция лептина уменьшается в связи со снижением стимулированного инсулином синтеза лептина и развивается абсолютная гиполептинемия. Кроме того, имеются данные, что недостаточность/нечувствительность лептиновых рецепторов (LepR) афферентных нейронов N. vagus может послужить причиной развития ожирения путем активации гиперфагии. Также при лептинорезистентности снижается способность холецистокинина стимулировать N. vagus, что, соответственно, снижает чувство насыщения. Очень важным является прямое стимулирующее влияние N. vagus на β -клетки поджелудочной железы. Таким образом, парасимпатическая система оказывает значительное воздействие на энергетический баланс организма.

Целью нашей работы было изучение циркадианных ритмов физиологических функций (температура тела, гликемия натощак, частота сердечных сокращений)

и роли лептина в формировании нарушений углеводного обмена (НГН, НТГ, СД2).

Методы

Все пациенты были разделены на три группы – с впервые выявленными ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО-НГН, НТГ), с СД2 со стажем заболевания до 5 лет и без нарушений углеводного обмена, но с наличием ожирения 1-й ст. Пациенты 3 групп были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ). От всех участников было получено письменное информированное согласие на проведение данного медицинского исследования. Лабораторное обследование включало в себя определение в плазме венозной крови глюкозы натощак (ГН), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), лептина, инсулина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), были рассчитаны объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ), индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Уровень глюкозы в плазме крови определялся ферментативным методом с использованием гексокиназы (BIOSEN C_Line, Германия), гликированный гемоглобин – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (BIO-RADD10 США), уровень лептина в сыворотке крови – методом ИФА, исследование инсулина (ИРИ) – радиоиммунным методом (BIOSEN C_Line, Германия), печеночные трансаминазы (АЛТ, АСТ) вычислялись на автоматическом биохимическом анализаторе «SAPPHIRE 400» ферментативным методом. ОТ/ОБ измерялся с помощью сантиметровой ленты, НОМА-IR вычислялся по формуле $НОМА-IR = (ИРИ \times \text{глюкоза крови натощак})/22,5$. Всеми участниками были заполнены тесты Хорна-Остберга для определения хронотипа, далее в течение суток пациенты вели дневники, где регистрировали результаты в установленное время (8:00, 11:00, 14:00, 17:00, 19:00, 23:00, 03:00 ч.). Для сравнения выборок использовался непараметрический дисперсион-

ный анализ Краскела-Уоллиса, корреляционный анализ Спирмена, а также множественный линейный регрессионный анализ. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Математическая обработка данных проводилась с использованием SPSS 22.0, STATISTICA 6.

Результаты и обсуждение

Исследуемые всех 3 групп имели ожирение 1-й ст. и одинаковый средний ИМТ ($n=40$, ИМТ = $31,35 \pm 3,80$). Группы не различались по полу и возрасту (40–69 лет, женщины 75%, мужчины 25%). Во всех трех группах по хронотипу преобладали «совы» (77,5%), продолжительность сна в среднем составила 7–8 ч./сут., отход ко сну в среднем осуществлялся в интервале 22–23:30 ч. Полученные средние значения лептина, ГН, HbA_{1c} , ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, НОМА-IR, АСТ, АЛТ во всех трех группах представлены в таблице.

В группе СД2 было выявлено снижение уровня лептина в отличие от группы контроля и НГН, НТГ ($p < 0,001$), что, возможно, связано с изменением восприимчивости к лептину его рецепторов на фоне ожирения и возрастания ИР [6]. Значения HbA_{1c} и ГН у больных СД2 были выше по сравнению с группой НГН и НТГ ($p < 0,05$), что говорит о более выраженных проявлениях относительного инсулинодефицита, развивающегося в результате ИР. В группах уровень висцерального ожирения и НОМА-IR возрастал по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена ($p < 0,001$). Печеночные трансаминазы не имели статистически значимых различий между группами. Во всех 3 группах между значением лептина и ИМТ определялась положительная корреляционная зависимость ($r=0,4$, $p < 0,02$, $r=0,4$, $p < 0,007$, $r=0,7$, $p < 0,0001$ соответственно), что характерно для избыточной массы жировой ткани с формированием повышенного содержания инсулина и лептина, развитием резистентности к ним и неадекватной ограничительной реакции со стороны ги-

Таблица. Средние значения показателей крови исследуемых пациентов

	Контроль	НГН, НТГ	СД2
Лептин, нг/мл	11,85±1,03	15,63±0,46	9,15±0,46
ГН, ммоль/л	4,84±0,48	5,36±0,61	6,5±0,53
НbA _{1c} , %	5,6±1,09	6,1±1,33	7,16±1,9
ОТ, см	96,54±4,1	97,5±6,2	104,05±3,4
ОБ, см	113,76±8,2	112±6,3	114,42±4,2
ОТ/ОБ	0,85±0,03	0,88±0,02	0,91±0,05
НОМА-IR	2,02±0,1	2,46±0,2	4,24±0,1
АСТ, Ед/л	17,7±0,01	18,9±0,04	21,5±0,03
АЛТ, Ед/л	18,05±0,03	26,2±0,01	22,2±0,01

поталамических центров регуляции жирового обмена [16]. В контрольной группе установлена прямая зависимость ИМТ/возраст ($r=0,4$, $p<0,01$) и в группе СД2 ОТОБ/возраст ($r=0,4$, $p<0,004$), что подтверждает тот факт, что с возрастом количественные и качественные характеристики жировой ткани претерпевают изменения и начинают преобладать над мышечной массой [17]. В группе СД2 между лептином и инсулином плазмы натощак отмечена положительная корреляция $r=0,5$, $p<0,001$, что подтверждает тот факт, что гиперинсулинемия увеличивает экспрессию плазменного лептина [16, 18]. ИР наблюдается не только при наличии СД2 (ОТ/инсулин, $r=0,5$, $p<0,001$, ОБ/инсулин, $r=0,6$, $p<0,0001$), но и у людей с НГН, НТГ (ОТ/НОМА-IR, $r=0,5$, $p<0,002$, ОБ/НОМА-IR, $r=0,5$, $p<0,002$) и без нарушений углеводного обмена (ОТ/инсулин, $r=0,3$, $p<0,03$, $r=0,3$, ОБ/инсулин, $p<0,04$), что отражают положительные корреляции. В группе с СД2 была отмечена обратная корреляционная зависимость между ОТОБ/инсулин ($r=-0,5$, $p<0,002$), что,

возможно, говорит о развитии инсулинодефицита у больных СД2. В группах РНУО и СД2 полученные положительные корреляции указывают на нарушение механизма сдерживания лептином избыточного накопления жировой ткани – лептин/ОТ ($r=0,4$, $p<0,005$, и $r=0,6$, $p<0,0001$), лептин/ОБ ($r=0,4$, $p<0,004$, и $r=0,6$, $p<0,0001$) [19]. ОТ/ОБ ($r=0,8$, $p<0,0001$) в группе контроля и с НУО ($r=0,9$, $p<0,0001$); ОБ/ОТОБ ($r=-0,5$, $p<0,0001$; $r=-0,3$, $p<0,05$ и $r=-0,7$, $p<0,0001$); инсулин/НОМА ($r=0,9$, $p<0,0001$, $r=0,8$, $p<0,0001$ и $r=0,7$, $p<0,0001$) в контрольной группе с РНУО и СД2 соответственно [20].

Уровень гликемии натощак в группе НГН, НТГ был выше нормы в период бодрствования ($p<0,004$), а в группе СД2 был значительно выше на протяжении всего 24-часового периода ($p<0,0001$).

В связи с тем что метаболизм глюкозы, уровень инсулина в плазме крови и чувствительность рецепторов к инсулину тесно связаны с циркадианными часами, эти изменения можно объяснить изменениями суточной динамики

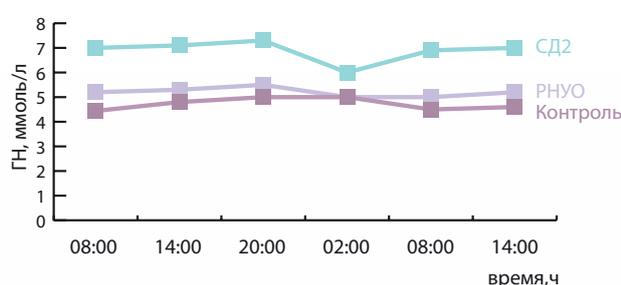


Рисунок 3. Суточные колебания гликемии натощак

ритмов вследствие уже имеющихся нарушений обмена веществ в организме [1]. И наоборот, по мнению Ingenwerth и соавт., нарушение суточных ритмов может предшествовать развитию нарушений углеводного обмена (рис. 3).

В группах с РНУО и СД2 была выявлена отрицательная корреляция лептина с среднесуточным уровнем (МЕЗОР – Midline Estimating Statistic of Rhythm, статистическая срединная ритма) ГН ($p=0,001$ и $p<0,001$), что может быть связано с наличием лептинорезистентности с последующим переходом в его дефицит, а в группе контроля и СД2 – отрицательная корреляция между уровнем лептина и суточным ритмом амплитуды (величина наибольшего отклонения от МЕЗОРа, $p=0,002$ и $p<0,001$). Положительная корреляция между МЕЗОРОм ГН и ИМТ ($p=0,03$) и МЕЗОРОм БТ и ИМТ ($p=0,009$), что, с одной стороны, свидетельствует о вкладе избыточной массы тела в развитие СД2, а с другой – является причиной нарушения терморегуляции, что, в свою очередь, приводит к снижению амплитуды циркадианного ритма БТ.

Уровень БТ в группе РНУО был значительно выше (в 3:00 ч. ночи), чем в группе контроля (36,07 и 35,84 соответственно, $p=0,027$), а самое низкое значение БТ наблюдалось в 8:00 ч. ($p<0,001$). Таким образом, уже на фоне НГН и НТГ уровень БТ не соответствует нормальным значениям, что может указывать на вовлеченность гормона мелатонина в развитие и прогрессирование НУО. А в группе СД2 уровень БТ был выше на протяжении всего дня ($p<0,0001$) (рис. 4).

Кроме того, МЕЗОР ГН был значительно выше при СД2, чем при РНУО и в группе контроля. А среднесу-

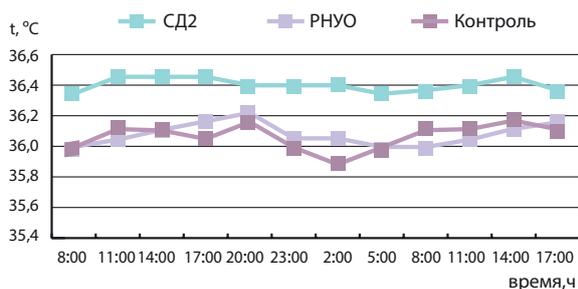


Рисунок 4. Суточные колебания базальной температуры при НУО

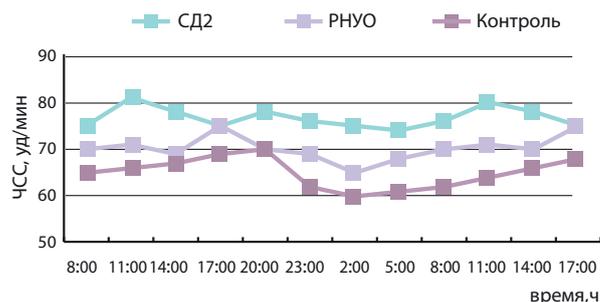


Рисунок 5. Суточные колебания частоты сердечных сокращений

точная амплитуда, наоборот, значительно меньше у больных СД2 в сравнении с контрольной группой ($p < 0,004$). Амплитуда ритма имеет важное биологическое значение, поскольку служит показателем мощности ритма. По мнению авторов Nelson W., Tong Y.L., Lee J.K. et al., высокая циркадианная амплитуда показателя обеспечивает стабильность ритма во времени. В публикациях Reynolds III C.F., Jennings J.R., Hoch C.C. et al., Czeisler A., Kronauer R.E., Allan J.S. et al. говорится, что чем выше амплитуда, тем труднее индуцировать сдвиг фазовой стабильности.

При анализе уровня ЧСС наблюдается тенденция к постепенному изменению суточной модели в связи с развитием РНУО и возникновением СД2. Так, МЕЗОР увеличивается, а амплитуда и фазовая стабильность уменьшаются.

Положительная корреляция между среднесуточным уровнем ГН и ИМТ ($p = 0,03$) и среднесуточным уровнем БТ и ИМТ ($p = 0,009$), показывая влияние избыточной массы тела на развитие СД2, является причиной нарушения терморегуляции и приводит к снижению

амплитуды циркадианного ритма БТ. Таким образом, нарушение терморегуляции уже происходит при НГН, НТГ и усугубляется при развитии СД2, что подтверждают и другие авторы [21, 22]. В связи с развитием НГН, НТГ и возникновением СД2 наблюдается тенденция к постепенному изменению суточной модели ЧСС. Так, средний уровень ЧСС увеличивается, а амплитуда и фазовая стабильность уменьшаются, что может быть связано с изменениями в работе парасимпатической нервной системы под влиянием нарушенного метаболизма глюкозы (рис. 5) [23].

Таким образом, нарушения циркадианного ритма могут привести к развитию ожирения, ИР, и наоборот: РНУО и СД2 могут провоцировать нарушения циркадианного ритма [1, 24–26].

Заключение

Таким образом, в развитии НУО важную роль играет преобладание жировой ткани над мышечной, которое формирует абдоминальное ожирение на фоне внешних факторов среды и поведенческих особенностей человека, а также развитие

лептино- и инсулинорезистентности, которое по мере прогрессирования нарушений метаболизма глюкозы приводит к формированию инсулино- и лептинодефицита. В данной работе отражены изменения биологических ритмов, происходящие до манифестации СД2. Так, на фоне ожирения происходит изменение суточных колебаний БТ, гликемии натощак, ЧСС, а при развитии РНУО и СД2 усугубление метаболических нарушений приводит к изменению структуры циркадианного ритма в организме, что, в свою очередь, может быть, как следствием, так и причиной НУО. Нарушение показателей терморегуляции тесно связано с уровнем лептина в организме и указывает на вовлеченность в данный процесс гормона мелатонина, который после дополнительных исследований, возможно, может быть использован в качестве препарата терапии и профилактики нарушений углеводного обмена.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи. ■

Список литературы

1. Мелатонин: перспективы применения в практике. Под ред. проф. С.И. Рапопорта. Монография. – М.: ИМА-ПРЕСС. – 2012. – 176 с. / Melatonin: therapeutic potential in practice. Edited by Prof. Rapoport S.I. Monograph. – М.: ИМА-PRESS. – 2012. – 176 p.
2. Мисникова И.В., Древал А.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А., Лакеева Т.С. Оптимизация скрининга для раннего выявления нарушений углеводного обмена. Сахарный диабет. – 2014; 1: 8–14. doi: 10.14341/DM201418-14 / Misnikova I.V., Dreval A.V., Kovaleva Yu.A., Gubkina V.A., Lakeeva I.S. Optimization of screening programs for early detection of carbohydrate metabolism disorders. Sakharny Diabet. – 2014; 1: 8–14. doi: 10.14341
3. Арушанян Э.Б., Попов А.В. Современные представления о роли супрахиазматических ядер гипоталамуса в организации суточного периодизма физиологических функций. Успехи физиологических наук. – 2011; 42 (4): 39–58. / Arushanyan E.B., Popov A.V. Modern concepts of the role of suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus in controlling the daily periodicity of physiological functions. Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk. – 2011; 42 (4): 39–58. DM201418-14.

4. Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Мичурина С.В., Шурлыгина А.В. Структурно-временная организация печени, лимфатической, иммунной, эндокринной систем при нарушении светового режима и введении мелатонина. – Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт». – 2012. – 208 с. / Borodin Yu.I., Trofakin V.A., Michurina S.V., Shurlygina A.V. Structural and temporal organization of liver, lymphatic, immune and endocrine systems in violation of the Light regime and the administration of melatonin. – Novosibirsk: Manuscript Publishing House. – 2012. – 208 p.
5. Agil A., Reiter R.J., Jimenez-Aranda A., Ibán-Arias R., Navarro-Alarcón M., Marchal J.A., Adem A., Fernández-Vázquez G. Melatonin ameliorates low-grade inflammation and oxidative stress in young Zucker diabetic fatty rats. *J. Pineal Res.* – 2012. In press. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/jpi.12012>.
6. Nduhroband F., du Toit E.F., Lochner A. Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? *Acta Physiol (Oxf)*. – 2012 Jun; 205 (2): 209–223. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.2012.02410.x>.
7. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. *Biochim. Biophys. Acta.* – 2006; 1757: 573–599.
8. Барабаш Л.В., Хон В.Б. Гендерные особенности цирканнуального ритма гормональной регуляции в условиях Западной Сибири. *Вестник Российского университета дружбы народов.* – 2012; 7: 35. / Barabash L.V., Khon V.B. Circannual rhythms in hormonal regulation of gender differences in Western Siberia settings. *Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzhyby Narodov.* – 2012; 7: 35.
9. Мистрюгов К.А., Пугачёв Е.И., Инюшкин А.Н. Инсулин как времязадател циркадианного ритма произвольной локомоторной активности крыс. *Вестник Российского университета дружбы народов.* – 2012; 7: 160. / Mistryugov K.A., Pugachev E.I. and Inyushkin A.N. Insulin as a time-holder of the circadian rhythm of voluntary locomotor activity in rats. *Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzhyby Narodov.* – 2012; 7: 160.
10. Крылова О.С., Халберг Ф., Сюткина Е.В., Митиш М.Д., Нароган М.В., Масалов А.В., Корнелиссен Ж., Шварцкопф О. Инфраниантные ритмы суточных изменений массы тела и скорости элиминации глюкозы из крови у взрослого человека и новорожденного ребенка – связь с геомагнитными возмущениями. *Вестник Российского университета дружбы народов.* – 2012; 7: 140. / Krylova O.S., Khalberg F., Syutkina E.V., Mitish M.D., Narogan M.V., Masalov A.V., Cornelissen J., Schwarzkopf O. Association of geomagnetic disturbances and infradian rhythms of diurnal changes in body weight and the rate of glucose elimination from blood in adults and newborns. *Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzhyby Narodov.* – 2012; 7: 140.
11. Амирбеков Б.П., Гордиенко Е.О., Орехова Ю.Н., Пономарева А.И., Соколова Н.В. Роль временных характеристик трудовой деятельности в развитии нарушений углеводного обмена. *Вестник Российского университета дружбы народов.* – 2012; 7: 27. / Amirbekov B.G., Gordienko E.O., Orekhova Yu.N., Ponomareva A.I., Sokolova N.V. The role of temporary characteristics of labor activity in the development of violations of carbohydrate metabolism. *Bulletin of the Russian University of Peoples' Friendship.* – 2012; 7: 27.
12. Джериева И.С., Волкова Н.И., Рапопорт С.И., Асрумян Э.П., Соколова Н.В. Сравнительный анализ влияния графика работы на развитие абдоминального ожирения у мужчин. *Вестник Российского университета дружбы народов.* – 2012; 7: 91. / Jerieva I.S., Volkova N.I., Rapoport S.I., Asrumyan E.G., Sokolova N.V. Comparative analysis of the effect of shift work on developing abdominal obesity in men. *Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzhyby Narodov.* – 2012; 7: 91.
13. Arendt J. Biological rhythms during residence in polar regions. *Chronobiol. Int.* – 2012; 29 (4): 379–394.
14. International Diabetes Federation. *Diabetes atlas. 6-th edition 2013*, Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
15. Ouellet V., Routhier-Labadie A., Bellemare W., Lakhali-Chaieb L., Turcotte E., Carpentier A.C. et al. Outdoor Temperature, Age, Sex, Body Mass Index, and Diabetic Status Determine the Prevalence, Mass, and Glucose-Uptake Activity of 18 F-FDG-Detected BAT in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2011; 96 (1): 192–199. doi: 10.1210/jc.2010-0989.
16. Древаль А.В., Триголосова И.В., Мисникова И.В. Секреция лептина у женщин с избыточным весом в зависимости от степени нарушения углеводного обмена. *Сахарный диабет.* – 2013; 2: 67–72. / Dreval A.V., Trigolosoza I.V., Misnikova I.V. The secretion of leptin in women with excess weight, depending on the degree of violation of carbohydrate metabolism. *Diabetes mellitus.* – 2013; 2: 67–72.
17. Крючкова О.Н., Шахбазиди Д., Шахбазиди Г. Лептин – ключевое звено в патогенезе ожирения. *Крымский терапевтический журнал.* – 2012. – 33–35. / Kryuchkova O.N., Shahbazidi D., Shahbazidi G. Leptin as a key element in the pathogenesis of obesity. *Krymskij Terapevticheskij Zhurnal.* – 2012. – 33–35.
18. Kieffer T.J., Habener J.F. The adipoinular axis: effects of leptin on pancreatic (β-cells). *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2000; 278 (1): 1–14.
19. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Влияние лептина на регуляцию массы тела. *Consilium medicum.* – 2001; 2 (3): 309–316. / Ametov A.S., Demidova T.Yu., Tselikovskaya A.L. The effect of leptin on the body weight regulation. *Consilium medicum.* – 2001; 2 (3): 309–316.
20. Скудаева Е.С., Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью выраженности углеводного обмена. *Ожирение и метаболизм.* – 2011; 3: 57–60. / Skudaeva E.S., Pashentseva A.V., Verbova A.F. Resistin, adiponectin and insulin resistance levels in patients with varying degrees of carbohydrate metabolism. *Ozhirenie i Metabolizm.* – 2011; 3: 57–60.

*Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №4, 2018 г., стр. 42–47.*

10.21518/2079-701X-2017-11-156-160

Современные возможности терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Эффективность и кардиобезопасность алоглиптина с точки зрения доказательной медицины



А.С. Аметов – д.м.н., профессор, Е.В. Доскина – к.м.н.
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Минздрава России, г. Москва

Крайне важно поддержание всех показателей углеводного обмена (глюкозы натощак и постпрандиально, HbA_{1c}) в пределах целевых значений. Существующие в настоящее время рекомендации уже не регламентируют и не дают жестких указаний на приоритетное использование той или иной группы сахароснижающих препаратов или того или иного лекарственного средства. В основе выбора – пациентоориентированный подход, базирующийся на эффективности и безопасности препаратов. На основании многочисленных клинических исследований доказана эффективность и безопасность алоглиптина в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы ДПП-4, алоглиптин, кардиобезопасность, эффективность.

A.S. Ametov – MD, Professor, E.V. Doskina – PhD in medicine

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Modern possibilities of therapy of type 2 diabetes mellitus patients. Effectiveness and cardiosafety of alogliptin from the point of view of evidence-based medicine

According to the IDF (2016) 1 of 11 adult patients suffers from diabetes mellitus (DM). The total number of diabetic patients is 415 million. By 2040, according to analysts of the International Diabetes Federation, the number of the sick increases and the disease will affect 1 in 10 people. It is extremely important to maintain all indicators of carbohydrate metabolism (fasting glucose and postprandial, HbA_{1c}) within the target values. Currently existing recommendations are not obligatory and do not give the strict guidance on the priority use of a group of hypoglycemic drugs and other drugs. The choice of patient-oriented approach, based on the effectiveness and safety of drugs. On the basis of numerous clinical studies have proven the effectiveness and safety of Alogliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus type 2, inhibitors DPP-4, alogliptin, cardiosophageal, efficiency.

Таким образом, распространенность диабета приобретает масштабы пандемии. В 2013 г. от причин, ассоциированных с СД, в мире умерло 5,1 млн. человек [2], однако, по данным International Diabetes Federation 2016 г., каждые 6 с. погибает пациент с СД.

В России на (1 января 2015 г.) заболеваемость СД составила примерно 4,1 млн. человек, однако, по неофициальным оценкам, она приблизилась к значениям более 9–10 млн. человек, данные на 01.01.2016 представлены в таблице 1. Наиболее распространенным

в настоящее время является СД 2-го типа (около 90% от общего числа больных в России).

Снижение качества жизни и высокая смертность определяют исключительную значимость мер, направленных на предупреждение развития СД в целом и его контроль.

Согласно «Алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом» [4], выбор целевых значений гликемии должен быть индивидуализирован, но базироваться на следующих показателях:

- Возраст пациента;
- Ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ);
- Наличие осложнений;
- Степень риска развития тяжелых гипогликемических состояний.

На основании данных показателей разработан алгоритм (табл. 2) индивидуализации выбора целевых значений гликемии [4].

Крайне важно поддержание всех показателей углеводного обмена (глюкозы натощак и постпрандиально, HbA_{1c}) в пределах целевых значений (табл. 3).

Для этих целей в настоящее время применяются препараты следующих групп [4]:

- Сульфонилмочевина – стимулируют секрецию инсулина;
- Глиниды – также оказывают стимулирующее влияние на секрецию инсулина;
- Бигуаниды – снижают продукцию глюкозы печенью и снижают инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани;
- Тиазолидиндионы – снижают продукцию глюкозы печенью и снижают инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани;
- Ингибиторы α -глюкозидазы – замедление всасывания углеводов в кишечнике;
- Агонисты рецепторов глюконоподобного пептида-1 (ГПП-1) – глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью, а также замедление опорожнения желудка, уменьшение потребления пищи, снижение массы тела;
- Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины) (иДПП-4) – глюкозозависимая сти-

Таблица 1. Данные Государственного регистра на 01.01.2016 [3]

Возрастная категория	СД 1-го типа	СД 2-го типа	Другие типы СД
Дети	20 517	1495	54 435
Подростки	7534	334	
Взрослые	227 530	3 988 718	

муляция секреции инсулина, глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью;

- Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (глифлозины) – снижение реабсорбции глюкозы в почках, снижение массы тела, инсулиннезависимый механизм действия;
- Инсулины – все механизмы, свойственные эндогенному инсулину.

Существующие в настоящее время рекомендации уже не регламентируют и не дают жестких указаний на приоритетное использование той или иной группы сахароснижающих препаратов или того или иного лекарственного средства [4, 7]. В основе выбора пациентоориентированный подход [4, 8]. На выбор лекарственного препарата оказывают влияние в первую очередь эффективность и безопасность. В последние годы возрос научно-практический интерес к изучению роли инкретинов в регуляции секреции инсулина, а, следовательно, и в регуляции гомеостаза глюкозы в организме человека. Инкретины представляют собой гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина. Таким образом, это является своеобразным защитным механизмом от развития гипогликемии. Глиптины представляют собой разнообразную группу соединений, которые по особенностям фармакокинетики можно условно разделить на пептидомиметики и непептидомиметики. Все глиптины представляют собой конкурентные обратимые ингибиторы протеаз класса ДПП-4. Они умень-

шают активность ДПП-4 в плазме на 70–90% в постоянном режиме в течение 24 ч. с повышением уровней ГПП-1 (от 1,5 до 4 раз). Важно отметить, что препараты данной группы не проходят через гематоэнцефалический барьер, не имеют прямого влияния на центры насыщения и в отличие от ГПП-1 агонистов не оказывают влияния на опорожнение желудка [9]. Фармакокинетические различия глиптинов, предположительно, отражаются на их кардиоваскулярных эффектах. Отличия также заключаются в терапевтических дозах и кратности дозирования препаратов этой группы. К числу ингибиторов ДПП-4, зарегистрированных и активно применяемых в настоящее время в России, относятся: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин. Основными отличиями указанных препаратов друг от друга является:

- активность,
- селективность,
- биодоступность при пероральном приеме,
- период полураспада,
- связывание с белками плазмы крови,
- наличие активных или неактивных метаболитов,
- пути экскреции,
- возможности коррекции дозы при коморбидных состояниях или осложнениях сахарного диабета, например, при почечной и/или печеночной недостаточности,
- потенциальные лекарственные взаимодействия.

Так, представитель класса иДПП-4 – алоглиптин (Випидия) – является высокоселективным ингибитором ДПП-4. Алоглиптин представляет собой производное пиримидиндиона. Он является

Таблица 2. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c}

	Возраст		
	молодой	средний	пожилой и/или ОПЖ менее 5 лет
Отсутствует риск тяжелых макрососудистых осложнений и/или риск тяжелых гипогликемий*	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть риск развития тяжелых макрососудистых осложнений или риск развития тяжелых гипогликемий	<7,0%	<7,5%	<8,0%

Примечания. * Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются:

- Тяжелая гипогликемия в анамнезе;
- Бессимптомные гипогликемии различного генеза;
- Длительный стаж сахарного диабета;
- Коморбидные состояния – хроническая болезнь почек С3, деменция, нарушения когнитивных функций и т.д.

Таблица 3. Соответствие целевых значений HbA_{1c} основным показателям углеводного обмена [4]

HbA _{1c} %	Глюкоза натощак, ммоль/л (определяется в плазме)	Глюкоза в плазме постпрандиально, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

высокоселективным глиптином со средним временем максимальной концентрации около 1–2 ч. [10–12]. Его селективность в отношении данного фермента в 10 000 раз выше, чем к ДПП-8 и ДПП-9 [5, 6].

Основываясь на имеющихся данных, алоглиптин заявил о себе как о высокоэффективном препарате как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Так, в ряде исследований (часть из них двойные слепые плацебо-контролируемые) при сочетании алоглиптина с метформином, пiogлитазоном, глибенкламидом и инсулином значительно улучшался гликемический контроль по сравнению с группами сравнения [13–16].

Важно отметить, что требования к современным сахароснижающим препаратам «ужесточаются» – они должны обладать многоплановым патогенетически обусловленным воздействием, с одной стороны, с другой – иметь хороший профиль безопасности. Это в первую очередь касается кардиологической безопасности.



Рисунок 1. Частота развития ПКТ (по данным исследования EXAMINE)

В 2013 г. было завершено исследование EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care). Основной его задачей было изучение влияния алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы у больных СД 2-го типа в возрасте старше 18 лет, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ) или госпитализированных по причине нестабильной стенокардии за 15–90 дней до рандомизации. В исследовании приняли участие 5380 пациентов из 49 стран. Первичными конечными точками была комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта [16, 17]. Анализ результатов, полученных в исследовании EXAMINE, доказал эффективность и кардиологическую безопасность ало-

глиптина у больных СД 2-го типа в сравнении с плацебо, в т.ч. у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском: частота развития событий первичной конечной точки (ПКТ) в группе алоглиптина составила 11,3% (305 событий), что ненамного отличалось от группы плацебо – 11,8% (отношение рисков 0,96 с верхней границей одностороннего доверительного интервала 1,16) (рис. 1).

Крайне важно, что в группе пациентов, получавших комбинированную терапию с алоглиптином, не отмечено отрицательной кардиальной динамики с ранее верифицированной сердечной недостаточностью. Это было также доказано посредством мониторинга концентрации NT-pro-BNP. Согласно рекомендациям Ев-

ропейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) 2001 г., для объективной оценки как диагностики, так и динамических изменений сердечной недостаточности необходимо определение данного показателя. Точки исследования – до начала терапии и через 6 месяцев. При анализе полученных результатов не отмечено статистически значимых изменений в сравнении с исходными значениями [16, 17].

Также изучалось влияние алоглиптина на массу тела и атерогенные фракции липопротеидов. Так, в 26-недельном исследовании III фазы у больных с лекарственно-наивным СД2 применение алоглиптина способствовало значительно более выраженному улучшению гликемического контроля по сравнению с группой плацебо. Отмечено достижение заданных целевых уровней гликированного гемоглобина ($HbA_{1c} < 6,5\%$ или $< 7\%$) у большего количества пациентов. Кроме того, не было статистически или клинически значимых изменений массы тела в обеих группах применения алоглиптина по сравнению с группой плацебо. Отмечалось также значимое ($p < 0,006$) улучшение общего уровня холестерина в группах применения алоглиптина после 26 недель лечения [19].

В исследовании ENDURE (Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide

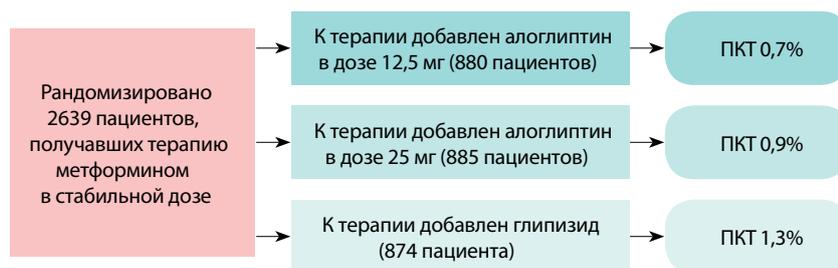


Рисунок 2. Дизайн и частота развития ПКТ в исследовании ENDURE (Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus)

Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus) также оценивалась сердечно-сосудистая безопасность и эффективность алоглиптина, применяемого в 2 дозировках. Дизайн исследования – многоцентровое двойное слепое активно контролируемое рандомизированное исследование до 104 недель лечения с участием 2639 пациентов в возрасте 18–80 лет. В качестве терапии применялись стабильные дозы метформина в комбинации с однократным приемом алоглиптина 12,5 мг ($n=880$), алоглиптина 25 мг один раз в день ($n=885$) или глипизид 5 мг 1 раз в день, титруемого до максимальной дозы 20 мг ($n=874$). Первичной конечной точкой в исследовании служило среднее изменение от исходного уровня HbA_{1c} за 104 недели. При этом средний базовый уровень HbA_{1c} составил 7,6%, а снижение HbA_{1c} к 104-й неделе составило -0,68, -0,72 и -0,59% (для групп ало-

глиптина 12,5 и 25 мг и глипизид соответственно). Важно отметить, что обе дозы алоглиптина не уступали в эффективности глипизиду ($p < 0,001$), а алоглиптин 25 мг показал преимущество перед последним ($p=0,010$). Концентрация глюкозы в плазме крови натощак снизилась на 0,05 и 0,18 ммоль/л у пациентов, получавших алоглиптин 12,5 и 25 мг соответственно, и увеличилась на 0,30 ммоль/л у получавших глипизид ($p < 0,001$ для обоих сравнений с глипизидом). Таким образом, эффективность алоглиптина не вызывает сомнений.

Среднее изменение веса составило -0,68, -0,89 и +0,95 кг у получавших алоглиптин 12,5 и 25 мг и глипизид соответственно ($p < 0,001$ для обоих сравнений с глипизидом).

Важным показателем безопасности является наличие/отсутствие гипогликемических состояний. Так, у 23,2% пациентов,

Таблица 4. Влияние терапии препаратами группы ингибиторов ДПП-4 на частоту развития осложнений сахарного диабета [22]

Осложнение	Количество эпизодов на терапии				
	линаглиптином	ситаглиптином	саксоглиптином	вилдаглиптином	алоглиптином
Инсульт мозга	-7,10	-9,51	-8,7	-10,48	-9,77
Инфаркт миокарда	-33,6	-44,94	-41,16	-49,56	-46,2
Катаракта	-10,49	-14,03	-12,85	-15,47	-14,42
Слепота	-33,74	-45,13	41,34	-49,77	-46,4
Хроническая сердечная недостаточность	-5,63	-7,53	-6,9	-8,31	-7,74
Ампутации	-13,76	-18,40	-16,86	-20,30	-18,92
Микрососудистые осложнения	-67,49	-90,27	-82,67	-99,55	-92,80
Смерть от причин, ассоциированных с сахарным диабетом	-39,48	-52,81	-48,36	-58,23	-54,29
Смерть от других причин	-9,3	-12,43	-11,39	-13,71	-12,78

получавших терапию глипизидом, зарегистрированы гипогликемические состояния. Существенно ниже была частота гипогликемий у пациентов, получавших алоглиптин: так, при применении дозы 12,5 всего у 2,5% пациентов, а при назначении 25 мг – у 1,4%.

Еще один показатель безопасности – обострение хронических или выявление острых соматических заболеваний. Так, у 1 пациента, получавшего терапию алоглиптином в дозе 25 мг, выявлен панкреатит, а также у 3 пациентов, получавших лечение глипизидом.

Кардиологическая безопасность, так же, как и в исследовании EXAMINE, оценивалась по частоте развития событий первичной конечной точки (ПКТ), к которым относятся сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт.

Подтвержденные ПКТ произошли у 6 (0,7%) пациентов в группе алоглиптина на дозе 12,5 мг, у 8 (0,9%) пациентов в группе алоглиптина 25 мг и у 11 (1,3%) пациентов в группе пациентов, получавших терапию глипизидом (рис. 2). Распределение трех подкатегорий ПКТ было сходным во всех группах лечения [20, 21].

Принимая во внимание доказанную клиническую эффективность терапии пациентов препаратом алоглиптин как в монотерапии, так и в комбинации с различными сахароснижающими препаратами в двойной или тройной комбинации – метформином, пиоглитазоном, глибенкламидом и др., был проведен фармакоэкономический анализ использования алоглиптина в России [22]. Сравнивались показатели клинико-экономической эффективности 5 препаратов, зарегистрированных в России на момент проведения исследования (2014):

- Алоглиптин в дозе 25 мг/сут.;
- Линаглиптин в дозе 5 мг/сут.;
- Саксаглиптин – 5 мг/сут.;
- Ситаглиптин – 100 мг/сут.;
- Вилдаглиптин – 100 мг/сут.

Отмечена эффективность всех групп препаратов: снижение гли-

кированного гемоглобина на 0,8–1,18% – минимальное снижение на фоне терапии линаглиптином, а также максимальное снижение на фоне приема алоглиптина и вилдаглиптина – на 1,10 и 1,18 соответственно. Отмечено влияние различных препаратов на частоту развития осложнений сахарного диабета (суммирована авторами в таблице 4).

В данном исследовании для оценки влияния конечных точек, использованных в анализе эффективности, на прогноз возникновения осложнений СД 2-го типа использовались данные исследования UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) [23]. Так, число событий, предсказанных моделью, при добавлении к метформину различных ингибиторов ДПП-4 отражает благоприятный эффект снижения уровня гликированного гемоглобина на микрососудистые осложнения, такие как слепота, и на макрососудистые (инфаркт миокарда и зависимый от препаратов риск кардиоваскулярных осложнений) [22].

Важное значение в свете современной экономической ситуации представляют выводы, сделанные авторами:

1. На основании моделирования развития осложнений СД 2-го типа было определено, что добавление ингибиторов ДПП-4 к терапии метформином позволяет за 10 лет на 1000 пациентов дополнительно избежать от 34 до 50 случаев слепоты, от 34 до 50 случаев инфаркта миокарда, от 7 до 10 случаев инсульта мозга, от 14 до 20 случаев ампутации нижних конечностей за счет дополнительного снижения уровня HbA_{1c}. В частности, добавление препарата алоглиптин (Випидия) к терапии метформином позволяет дополнительно избежать 46 случаев слепоты, 46 случаев инфаркта миокарда, 10 инсультов и 19 ампутаций на 1000 пациентов за 10 лет.

2. Анализ экономической эффективности применения ингибиторов ДПП-4 показал, что затраты на лекарственные средства составили 17 644,95 руб., 23 761,76 руб., 15 922,86 руб., 18 212,28 и 13 531,07 руб. для препаратов линаглиптин (Тражента), ситаглиптин (Янувия), вилдаглиптин (Галвус), саксаглиптин (Онглиза) и алоглиптин (Випидия) соответственно за год терапии СД 2-го типа. Затраты на терапию СД 2-го типа минимальны при использовании препарата алоглиптин.
3. Сокращение прямых и непрямых затрат на терапию пациентов с СД 2-го типа при применении алоглиптина составляет 6 790,53 руб., 10 488,73 руб., 1 703,68 руб. и 5 713,38 руб. в год по сравнению с терапией линаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином и саксаглиптином соответственно.
4. Стоимость обеспечения 1 дополнительного QALY (показатель, отражающий число сохраненных лет качественной жизни человека) при добавлении алоглиптина к метформину в соответствии со стандартами медицинской помощи при СД 2-го типа составляет 27 150 руб. за 1 QALY. С учетом «порога готовности платить» в 1 648 924 руб. применение алоглиптина для повышения качества жизни пациентов, страдающих СД 2-го типа, в РФ является экономически оправданным.

Таким образом, эффективность и безопасность алоглиптина не вызывает сомнений и подтверждена многочисленными исследованиями. А сокращение прямых и непрямых затрат на терапию пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без потери клинической эффективности позволит оптимизировать расходы. ■

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Випидия™

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 12 июня 2017 г. №8745 и 8747

Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявлять новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Торговое название

Випидия™

Международное непатентованное название

Алоглиптин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 12,5 мг и 25 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество: алоглиптина бензоат 17 мг (эквивалентно 12,5 мг алоглиптина) и 34 мг (эквивалентно 25 мг алоглиптина)

вспомогательные вещества:

Ядро: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропил-целлюлоза, натрия кроскармеллоза, магния стеарат

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 2910, титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е 172), железа оксид красный (Е 172), полиэтиленгликоль 8000, чернила серые F1

Описание

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с надписью «ТАК» и «ALG-12.5» на одной стороне таблетки (для дозирования 12,5 мг);

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-красного цвета, с надписью «ТАК» и «ALG-25» на одной стороне таблетки (для дозирования 25 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения сахарного диабета. Сахароснижающие препараты для перорального приема. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Алоглиптин

Код АТХ А10ВН04

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетика алоглиптина изучалась в исследованиях с участием как здоровых добровольцев, так и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У здоровых добровольцев после однократного перорального приема до 800 мг алоглиптина отмечается быстрая абсорбция препарата с достижением максимальной концентрации в плазме от одного до двух часов с момента приема (среднее T_{max}). После приема максимальной рекомендуемой терапевтической дозы препарата (25 мг) конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) в среднем составлял 21 час.

После многократного приема до 400 мг в течение 14 дней у больных диабетом 2 типа наблюдалось минимальное накопление алоглиптина с увеличением площади под фармакокинетической кривой (AUC) и максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) на 34% и 9% соответственно. Как при однократном, так и при многократном приеме алоглиптина AUC и C_{max} увеличиваются пропорционально увеличению дозы от 25 мг до 400 мг. Коэффициент вариации AUC алоглиптина среди пациентов небольшой (17%).

Всасывание

Абсолютная биодоступность алоглиптина составляет приблизительно 100%. Так как при приеме алоглиптина вместе с пищей с высоким содержанием жира не было обнаружено влияния на AUC и C_{max} , препарат может приниматься независимо от приема пищи.

Распределение

После однократного внутривенного введения алоглиптина в дозе 12,5 мг у здоровых добровольцев объем распределения в терминальной фазе составил 417 л, что указывает на то, что алоглиптин хорошо распределяется в тканях. Связь с белками плазмы составляет 20%.

Метаболизм

Алоглиптин не подвергается экстенсивному метаболизму, в результате чего от 60% до 71% введенной дозы выводится с мочой в неизменном виде. После перорального введения ^{14}C -меченного алоглиптина были определены два второстепенных метаболита: N-деметилированный алоглиптин M-I (< менее чем 1% исходного вещества) и N-ацетилированный алоглиптин M-II (< менее чем 6% исходного вещества). M-I является активным метаболитом и селективным ингибитором ДПП-4, схожим по действию с алоглиптином; M-II не проявляет ингибирующую активность по отношению к ДПП-4 или другим ДПП схожим ферментам. В исследованиях *in vitro* было выявлено, что CYP2D6 и CYP3A4 способствуют ограниченному мета-

болизму алоглиптина. Алоглиптин существует преимущественно в виде (R)-энантиомера (> более чем 99%) и в условиях *in vivo* в незначительных количествах подвергается хиральному преобразованию в (S)-энантиомер. (S)-энантиомер не обнаруживается при приеме алоглиптина в терапевтических дозах (25 мг).

Выведение

После приема ^{14}C -меченного алоглиптина, 76% общей радиоактивности выводится почками и 13% – через кишечник, достигая выведения 89% введенной радиоактивной дозы. Почечный клиренс алоглиптина (9,6 л/ч) указывает на почечно-канальцевую секрецию. Системный клиренс составляет 14,0 л/ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов:

Нарушение функции почек

AUC алоглиптина у пациентов с нарушенной функцией почек легкой степени тяжести ($60 \leq$ клиренс креатинина (CrCl) <90 мл/мин.) увеличилась приблизительно в 1,2 раза. Увеличение AUC алоглиптина приблизительно в два раза отмечалось у пациентов с нарушенной функцией почек умеренной степени тяжести ($30 \leq$ CrCl <60 мл/мин.). Приблизительно трех- и четырехкратное увеличение AUC алоглиптина отмечалось у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени ($15 \leq$ CrCl <30 мл/мин.) и с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (CrCl <15 мл/мин. или когда требуется диализ) соответственно.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушенной функцией печени умеренной степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) AUC и C_{max} алоглиптина уменьшаются приблизительно на 10% и 8% соответственно по сравнению со здоровыми субъектами. Данные значения клинически не значимы. Пациенты с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучались.

Возраст, пол, расовая принадлежность

Пожилый и старческий возраст (65–81 лет), пол и расовая принадлежность не имеют клинически значимого эффекта на фармакокинетические свойства алоглиптина.

Пациенты детского возраста

Фармакокинетика алоглиптина у детей и подростков младше 18 лет не изучалась, какие-либо данные отсутствуют.

Фармакодинамика

Применение разовой дозы алоглиптина здоровыми лицами приводило к максимальному ингибированию ДПП-4 в течение двух-трех часов. Максимальное ингибирование ДПП-4 превышало 93% в диапазоне доз от 12,5 мг до 800 мг. Ингибирование ДПП-4 оставалось на уровне выше 80% через 24 часа после приема дозы выше или равной 25 мг. Максимальное и общее воздействие глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) на протяжении более 24 часов было в три-четыре раза выше у алоглиптина (в дозах 25–200 мг), чем у плацебо. В 16-недельном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании алоглиптин 25 мг показал понижение уровней постпрандиального глюкагона и повышение уровней постпрандиального активного ГПП-1 по сравнению с плацебо на протяжении восьмичасового периода после приема стандартизированной пищи. Неизвестно, как эти результаты относятся к изменениям в общем гликемическом контроле у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В этом исследовании применение алоглиптина 25 мг показало понижение двухчасовых постпрандиальных уровней глюкозы по сравнению с плацебо (-30 мг/дл против 17 мг/дл, соответственно).

Однократный прием суточной дозы (несколько разовых доз) алоглиптина у пациентов с диабетом 2 типа в течение 14 дней, также приводил к максимальному ингибированию ДПП-4 в течение одного-двух часов. Ингибирование превышало 93% для всех доз 25 мг, 100 мг и 400 мг. После 14 дней применения алоглиптина в этих дозах ингибирование ДПП-4 оставалось выше 81% в течение 24 часов.

Влияние на электрофизиологические параметры сердца

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании в четырех параллельных группах участвовало 257 пациентов, которые получали алоглиптин 50 мг, алоглиптин 400 мг, моксифлоксацин 400 мг или плацебо один раз в сутки на протяжении семи дней. Прием любой из доз алоглиптина не сопровождался увеличением скорректированного интервала QTc. После приема дозы 400 мг пиковая концентрация алоглиптина в плазме крови была в 19 раз выше, чем пиковая концентрация после приема максимальной рекомендуемой терапевтической дозы 25 мг.

Показания к применению

Препарат Випидия™ показан в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа в виде монотерапии и в комбинации с другими препаратами.

Способ применения и дозы

Дозировка

Випидия™ выпускается в виде покрытых пленочной оболочкой таблеток, содержащих 25 мг и 12,5 мг препарата, что позволяет выбрать оптимальный режим дозирования. Рекомендуемой дозой является одна таблетка Випидия™ 25 мг один раз в сутки.

Особые указания по дозировке для отдельных групп пациентов

Нарушение функции почек

- для пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести ($60 \leq$ CrCl <90 мл/мин.), коррекция дозы препарата Випидия™ не требуется
- рекомендуемой дозой препарата Випидия™ для пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести ($30 \leq$ CrCl <60 мл/мин.) является 12,5 мг

Рекомендуется определять показатели функции почек перед началом приема данного препарата, а также периодически в процессе лечения.

Способ применения

Пероральный прием.

Препарат Випидия™ следует принимать один раз в день независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком и запивать водой.

В случае если пациент пропустил прием препарата Випидия™, он должен принять его сразу после того, как вспомнит о пропущенном приеме препарата. Не допустим прием двойной дозы препарата Випидия™.

Побочные действия

Так как клинические испытания проводились при очень различающихся условиях, то нет возможности провести прямое сравнение частот нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических испытаниях препарата, с частотами, наблюдавшимися в клинических испытаниях других препаратов, а также такие частоты не всегда могут отражать ситуацию применения препарата на практике.

В объединенном анализе 14 контролируемых клинических исследований, общая частота неблагоприятных событий составила 73% у пациентов, получавших алоглиптин 25 мг, 75% в группе плацебо и 70% в группе с другим препаратом сравнения. В целом частота прекращения терапии из-за нежелательных реакций была 6,8% в группе алоглиптина 25 мг, 8,4% в группе плацебо или 6,2% в группе с другим активным средством сравнения. Зарегистрированы сообщения о нежелательных побочных реакциях, превышающих 4%, у пациентов которые получали алоглиптин: назофарингит, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей.

Следующие побочные реакции описываются в разделе «Особые указания»:

- Панкреатит
- Реакции гиперчувствительности
- Влияние на печень
- Артралгия

Гипогликемия

Случаи гипогликемии были зарегистрированы на основании значений уровня глюкозы в крови и/или клинических признаков и симптомов гипогликемии. В исследовании монотерапии частота гипогликемии наблюдалась у 1,5% и 1,6% пациентов в группах алоглиптина и плацебо соответственно. Применение алоглиптина в качестве дополнения к терапии инсулина или инсулина не увеличивают частоту развития гипогликемии по сравнению с плацебо. В исследовании монотерапии, сравнивающих алоглиптин с препаратами сульфонилмочевины у пациентов пожилого возраста, частота развития гипогликемии была 5,4% и 26% в группах алоглиптина и глипизид.

Постмаркетинговый опыт

В ходе постмаркетингового использования алоглиптина были выявлены следующие побочные реакции – гиперчувствительность (анафилаксия, отек Квинке, сыпь, крапивница), тяжелые кожные побочные реакции (включая синдром Стивенса-Джонсона), повышение уровня печеночных ферментов, фульминантную печеночную недостаточность, тяжелую и приводящую к инвалидизации артралгию и острый панкреатит, диарея, запоры, тошнота, и кишечная непроходимость.

Так как эти побочные реакции сообщались добровольно в популяции неопределенного размера, не представляется возможным достоверно оценить их частоту, поэтому частота классифицируется как неизвестная.

Противопоказания

- гиперчувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу
- наличие в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию, анафилактический шок и ангионевротический отек, к любому ингибитору дипептидилпептидазы-4 сахарный диабет 1 типа
- острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз (диабетический кетоацидоз необходимо лечить инсулином)
- пациенты с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью) не изучались, поэтому таким пациентам назначение препарата Випидия™ не рекомендовано
- нарушения функции почек тяжелой степени ($15 \leq \text{CrCl} < 30$ мл/мин.) или с терминальной стадией хронической почечной недостаточности ($\text{CrCl} < 15$ мл/мин. или когда требуется диализ)
- возраст до 18 лет
- беременность

Лекарственные взаимодействия

Випидия™, в основном, выводится из организма почками и лишь в незначительной степени метаболизируется ферментной системой цитохрома (CYP) P450. В ходе исследований не было выявлено какого-либо значительного взаимодействия с субстратами или ингибиторами цитохрома или с другими средствами, которые выводятся из организма через почки.

Оценка лекарственных взаимодействий *in vitro*

Исследования *in vitro* предполагают, что алоглиптин не индуцирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, а также не ингибирует CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 в клинически значимых концентрациях.

Оценка лекарственных взаимодействий *in vivo*

Влияние алоглиптина на другие лекарственные средства
В ходе клинических исследований не было выявлено влияния алоглиптина на фармакокинетические параметры препаратов, которые метаболизируются изоферментами CYP или выводятся в неизменном виде. На основании результатов описанных фармакокинетических исследований не рекомендуется корректировка дозы Vipidia™.

Действие других лекарственных средств на фармакокинетику алоглиптина

Не наблюдались клинически значимые изменения в фармакокинетики при применении алоглиптина одновременно с метформинном, циметидином гемфиброзилом (CYP2C8/9), пиоглитазоном (CYP2C8), флюконазолом (CYP2C9), кетоконазолом (CYP3A4), аторвастатином (CYP3A4), циклоспорином, дигоксином.

Особые указания

Панкреатит

После начала лечения препаратом Випидия™, у пациентов необходимо вести внимательное наблюдение на предмет симптомов и признаков панкреатита. Если заподозрен панкреатит, следует немедленно отменить Випидия™ и назначить соответствующее лечение. Нет данных, имеют ли пациенты с историей панкреатита повышенный риск развития панкреатита при использовании Випидия™.

Реакции гиперчувствительности

В постмаркетинговый период поступали сообщения о серьезных реакциях повышенной чувствительности у пациентов, получавших Випидия™. Эти реакции включают анафилактические реакции, ангионевротический отек и экфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона; Если появляются подозрения на серьезную реакцию повышенной чувствительности, необходимо приостановить применение препарата Випидия™, провести оценку других потенциальных причин появившегося осложнения и назначить альтернативное лечение диабета. Препарат необходимо применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе ангионевротический отек к другим ингибиторами ДПП-4, так как неизвестно могут ли такие пациенты быть предрасположены к ангионевротическому отеку при применении препарата Випидия™.

Влияние на печень

В постмаркетинговых отчетах сообщались случаи печеночной недостаточности с фатальными и нефатальными исходами у пациентов, принимавших препарат Випидия™, хотя они содержат недостаточно информации, необходимой для установления вероятной причины. Во время гликемического контроля у пациентов наблюдалось повышение сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) до уровня, который в более чем в три раза превышал верхний предел диапазона нормальных значений (ВПДНЗ): 1,3% пациентов, получавших алоглиптин, и 1,7% пациентов, получавших все другие препараты сравнения.

Необходимо провести анализы функции печени у пациентов, у которых отмечаются симптомы, которые могут

указывать на повреждение печени, включая утомляемость, анорексию, дискомфорт в верхней правой области живота, потемнение мочи или желтуху. Если у пациента обнаруживаются клинически значительные повышения печеночных ферментов и, если отклонения в результатах анализов функции печени остаются стойкими или ухудшаются, необходимо прекратить применение препарата Випидия™ и провести обследование с целью установления их вероятной причины. У таких пациентов нельзя возобновлять применение препарата Випидия™ без получения другого объяснения отклонений в результатах анализов функции печени.

Комбинированный прием с другими сахароснижающими препаратами и риск гипогликемии

Как известно, инсулин и секретогены инсулина, такие как производные сульфонилмочевины, вызывают гипогликемию. Таким образом, может потребоваться более низкая доза инсулина или секретогенов инсулина, чтобы минимизировать риск гипогликемии при использовании в сочетании с препаратом Випидия™.

Артралгия

Были зарегистрированы постмаркетинговые случаи суставных болей у пациентов, принимающих ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Время начала симптомов артралгии после начала лекарственной терапии, колебалось от одного дня до нескольких лет. При появлении серьезных и постоянных болей в суставах, необходимо рассмотреть применение ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в качестве возможной причины сильной боли суставах и прекратить прием препарат, если это необходимо.

Макрососудистые результаты

В клинических исследованиях не было получено окончательных и убедительных доказательств понижения макрососудистого риска при применении препарата Випидия™ или любого другого противодиабетического препарата.

Проводилось рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование по определению сердечно-сосудистых исходов («EXAMINE») у 5380 пациентами. В испытании сравнивали риск значительных сердечно-сосудистых осложнений между алоглиптином и плацебо при их добавлении к стандартной терапии диабета и атеросклеротического сосудистого заболевания. В исследование включены пациенты у которых был недостаточный гликемический контроль на исходном уровне, и которые были госпитализированы из-за осложнений острого коронарного синдрома (например, острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, требующие госпитализации) в течение 15–90 дней перед рандомизацией. Средний возраст пациентов составлял 61 год, и пациенты имели диагноз «сахарный диабет 2-го типа» в течение приблизительно 9 лет, 87% ранее перенесли инфаркт миокарда, и среднее значение HbA_{1c} – 8,0%. Исследование показало, что алоглиптин не повышает риск значительных сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с плацебо. В группе алоглиптина у 11,3% пациентов наблюдался риск значительных сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с 11,8% пациентов в группе плацебо.

Применение у особых групп пациентов

Репродуктивная функция

Ограниченные данные по применению Випидия™ у беременных женщин недостаточны для определения ассоциированного с препаратом риска значительных врожденных дефектов или выкидыша. Существуют риски для матери и плода, ассоциированные с плохо контролируемым диабетом в период беременности. В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать применения алоглиптина во время беременности.

Плохо контролируемый диабет в период беременности повышает у матерей риск диабетического кетоацидоза, преэклампсии, спонтанного выкидыша, преждевременных родов, мертворождения и осложнений при родах. Плохо контролируемый диабет повышает риск для плода значительных врожденных дефектов, мертворождения и заболевваемости, связанной с макросомией. Наблюдалось проникновение алоглиптина через плаценту и попадание в плод после перорального введения у беременных крсы.

Период лактации

В исследованиях, было показано, что алоглиптин, проникает в грудное молоко у крыс, осуществляющих грудное вскармливание в соотношении 2:1 к плазменной концентрации. Неизвестно о возможности проникновения алоглиптина в грудное молоко у человека. Нельзя исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Випидия™ необходимо применять с осторожностью у женщин, осуществляющих грудное вскармливание. Необходимо принимать во внимание пользу грудного вскармливания для развития и здоровья вместе с клинической потребностью матери в препарате Випидия™, а также любыми потенциальными нежелательными эффектами Випидия™ на младенцев, получающих грудное вскармливание или основным состоянием (заболеванием) матери.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффект-

тивность применения препарата Випидия™ у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Какие-либо данные об использовании препарата Випидия™ у этой категории пациентов отсутствуют.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Среди всех пациентов (N=9052), участвовавших в клинических исследованиях безопасности и эффективности алоглиптина, 2257 (24,9%) пациента были возрастом 65 лет и старше и 388 (4,3%) пациент был возрастом 75 лет и старше. В целом, не наблюдалось различий в безопасности и эффективности между пациентами возрастом 65 лет и старше и пациентами более молодого возраста. Хотя в этом клиническом опыте применения препарата и не были выявлены различия в реакции на лечение между пожилыми пациентами и пациентами более молодого возраста, все же нельзя исключить более высокую чувствительность у некоторых пожилых людей.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат Випидия™ не оказывает значимого влияния на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Тем не менее, необходимо предупредить пациентов о риске развития гипогликемии, особенно при использовании препарата в сочетании с производным сульфонилмочевины, инсулином, либо в комбинации с тиазолидиндионом и метформинном.

Передозировка

Максимальные дозы алоглиптина в клинических исследованиях составляли 800 мг однократно у здоровых добровольцев и 400 мг 1 раз в сутки на протяжении 14 дней у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что в 32 и 16 раз соответственно превышает максимально рекомендуемую терапевтическую дозу 25 мг. При применении этих доз не наблюдалось никаких серьезных нежелательных реакций.

В случае передозировки препаратом Випидия™ целесообразно удалить неабсорбированное вещество из желудочно-кишечного тракта и обеспечить необходимое медицинское наблюдение, а также симптоматическую терапию. За 3 часа гемодиализа удается удалить около 7% алоглиптина. Таким образом, целесообразность гемодиализа при передозировке маловероятна. Данные о выведении алоглиптина путем перитонеального диализа отсутствуют.

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой.

По 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладываются в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Такеда Айленд Лимитед, Ирландия

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Такеда Фармасьютикалс США, Инк., США

Наименование и страна организатора-упаковщика

Такеда Айленд Лимитед, Ирландия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Такеда Казахстан»

г. Алматы, ул. Шашкина 44

Номер телефона: +7 (727) 244-40-04

Номер факса: +7 (727) 244-40-05

Адрес электронной почты:

DSO-KZ@takeda.com

Список литературы

1. <http://www.diabetesatlas.org>.
2. International Diabetes Federation, 2013. IDF Diabetes Atlas, Sixth edition. www.idf.org/diabetesatlas.
3. http://hsha.ru/wp-content/uploads/2016/11/24_11_Diabet_registr.pdf.
4. Алгоритм специализированной помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (8 выпуск). – М., 2017.
5. Feng J., Zhang Z., Wallace M.B. et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidylpeptidase-4. *J. Med. Chem.* – 2007; 50: 2297–2300.
6. Christopher R., Covington P., Davenport M. et al Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of dipeptidylpeptidase-4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects. *Clin. Ther.* – 2008; 30: 13–27.
7. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. *Diabetes Care.* – 2015; 38 (Suppl. 1): 1–94.
8. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* – 2015; 38: 140–9.
9. Capuano A., Sportiello L., Maiorino M.I., Rossi F., Giugliano D., Esposito K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther.* – 2013; 7: 989–1001.
10. Covington P., Christopher R., Davenport M., Fleck P., Karim A. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther.* – 2008; 30: 499–512.
11. Ndefo U.A., Okoli O., Erowele G. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J. Health Syst Pharm.* – 2014; 71: 103–109.
12. Jarvis C.I., Cabrera A., Charron D. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother.* – 2013; 47: 1532–1539.
13. Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Alogliptin Study 008 Group Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J. Clin Pract.* – 2009; 63 (1): 46–55.
14. Pratley R.E., Reusch J.E., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Alogliptin Study 009 Group Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* – 2009; 25 (10): 2361–2371.
15. Pratley R.E., Kipnes M.S., Fleck P.R., Wilson C., Mekki Q. Alogliptin Study 007 Group Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab.* – 2009; 11 (2): 167–176.
16. Seino Y., Fujita T., Hiroi S., Hirayama M., Kaku K. Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension. *Curr Med Res Opin.* – 2011; 27 (Suppl 3): 21–29.
17. White W.B., Bakris G.L., Bergenstal R.M., Cannon C.P., Cushman W.C., Fleck P., Heller S., Mehta C., Nissen S.E., Perez A., Wilson C., Zannad F. Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* – 2011; 162: 620–626.
18. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C., Bakris G.L., Menon V., Perez A.T., Fleck P.R., Mehta C.R., Kupfer S., Wilson C., Lam H., White W.B. EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* – 2015; 385: 2067–2076.
19. DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. on behalf of the Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* – 2008; 31 (12): 334–356.
20. Del Prato S., Camisasca R., Wilson C., Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab.* – 2014; 16: 1239–1246.
21. Терехова А.Л., Петунина Н.А. Кардиоваскулярная безопасность в терапии сахарного диабета 2-го типа: Фокус на алоглиптин. *Медицинский Совет.* – 2016; 3: 38–46.
22. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О. Фармакоэкономический анализ использования алоглиптина в лечении сахарного диабета 2 типа. *Качественная клиническая практика.* – 2015; 4: 43–52.
23. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* – 2000; 321: 405–412.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №11, 2017 г., стр. 156–160.

Роль пациента в менеджменте сахарного диабета и его осложнений



Ж.А. Аканов¹, Н.П. Ахетова²

¹ Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

² Медицинский университет Астана, г. Астана

Сахарный диабет в РК имеет несомненную тенденцию к увеличению абсолютного количества больных. Ежегодный рост количества случаев составляет от 12 до 18 тыс. впервые выявленных пациентов. Следует отметить, что с активным внедрением скрининга на СД в рамках Государственной программы развития здравоохранения «Саламатты Қазақстан» [1], 2011–2015 гг., в 2012 г. было выявлено свыше 40 тыс. больных сахарным диабетом. Подобная тенденция не может не вызывать беспокойства, так как свидетельствует о том, что нозология не достигла т.н. эпидемиологического пика и эта тенденция будет прослеживаться в ближайшей 5-летней перспективе [2].

Активный скрининг населения Республики Казахстан на раннее выявление основных неинфекционных (хронических) заболеваний, в т.ч. сахарного диабета, позволит специалистам в области общественного здравоохранения разработать общую стратегию профилактики и оказания специализированной медицинской

помощи данной группе пациентов. В дизайне Национальной скрининговой программы РК в качестве основного скринингового метода по СД используется разовое определение уровня гликемии натощак, что не всегда объективно, особенно с учетом специфики дебюта СД 2 типа, когда основная гипергликемия

приходится на постпрандиальное время. Использование в качестве скринингового индикатора уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}, %) представляется идеальным, но с экономической точки зрения – высокзатратным в масштабах страны.

В настоящее время в РК действует приказ МЗ РК №364



Рисунок 1. Эпидемиология СД в РК

Таблица 1. Алгоритм самоконтроля СД 1 и 2 типа

СД, тип 1			
Параметр	Результат	Тактика	Профилактика (со стороны пациента)
HbA _{1c} , % (ежеквартальное определение)	6,5–7,0%	Контроль уровня;	Нет;
	7,0–8,0%	Коррекция инсулинотерапии в организации ПМСП; Повторное прохождение ШД;	Ужесточение диеты; Проверка навыков хранения и введения препаратов инсулина; Суточный мониторинг;
	8,0% – выше	Повторное прохождение ШД; Коррекция инсулинотерапии на уровне ПМСП или в стационаре.	Ужесточение диеты, исключение воспалительного компонента; Самоконтроль гликемии не менее 4-х раз ежедневно; Подбор препарата инсулина; Суточный мониторинг; Помповая ИТ.
СД, тип 2			
HbA _{1c} , % (ежеквартальное определение)	6,5–7,0%	Контроль уровня; Определение целевого уровня согласно возрасту пациента и стажа заболевания совместно с ВОП..	Нет;
	7,0–8,0%	Школа диабета. Если целевой уровень не достигнут, то изменение дозы ПСС, либо выбор препарата другой группы совместно с ВОП или эндокринологом на уровне ПМСП;	Ужесточение диеты; Контроль приёма препаратов; Дозированная физическая нагрузка; Самоконтроль гликемии – не реже 3-х раз в неделю;
	8,0% – выше	Школа диабета. Комбинация ПСС; Решение вопроса об инсулинотерапии совместно с эндокринологом; Коррекция терапии на уровне ПМСП или в стационаре	Ужесточение диеты; Контроль приёма препаратов; Обучение навыкам хранения инсулина и введения инсулина; Самоконтроль гликемии не менее 4-х раз ежедневно; Суточный мониторинг.

(25.05.2012), согласно которому в организациях ПМСП организованы Школы диабета, кабинеты диабетической стопы и диабетической ретинопатии [3]. Регламентированные занятия в Школе должны проводиться специалистами-эндокринологами, однако на практике эти занятия проводятся не в полном объёме и не в каждой организации ПМСП как вследствие дефицита специалистов, так и по причине низкого комплаенса самих пациентов, слабо заинтересованных в получении навыков управления своим заболеванием. Кабинет диабетической стопы чаще всего организован в кабинете поликлинического хирурга и

основной его функцией является профилактика развития тяжелых инфицированных поражений конечности на фоне уже существующего раневого дефекта. Кабинеты диабетической ретинопатии, как правило, не выделены отдельно и находятся в кабинете окулиста, где практически не проводятся исследования глазного дна с заключением о стадии диабетического поражения сосудов сетчатки.

Современный подход к организации диабетического просвещения подразумевает не только обучение пациентов основным навыкам жизни с сахарным диабетом, но и повышение информированности о частых осложнениях

основного заболевания. Наиболее грозными осложнениями, по результатам проведенного нами прямого интервью, по мнению пациентов (n=32), являются диабетическая ретинопатия (в тесте – слепота) и синдром диабетической стопы (в тесте – ампутация ног), в то время как ИБС и ОНМК (инфаркт и инсульт соответственно) не вызывают такого уровня тревоги. В то же время отмечается низкая информированность о диабетическом поражении почек. Подобное отношение к осложнениям, по нашему мнению, связано, с одной стороны – с резким неприятием инвалидизации и связанными с ней социальными потерями и

фатальными ожиданиями по поводу угрожающих жизни сосудистых катастроф с другой. Данные результаты являются поводом к проведению отдельного исследования с привлечением не только профильных специалистов, но и специалистов-психологов.

Учитывая данные интервью, нами был разработан и предложен пациентам алгоритм самоконтроля как самого сахарного диабета по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}, %) так и его осложнений по клиническим симптомам (табл.) Следует учитывать, что предложенные мероприятия носят рекомендательный характер для пациентов, диагностика и лечение СД – согласно утвержденным ОКК МЗ РК клиническим протоколам диагностики и лечения СД [4].

Также следует отметить, что в данной таблице нами были даны рекомендации исключительно по хроническому гипергликемическому состоянию (за исключением

крайних проявлений – кетоацидотического и лактатацидотического состояния), гипогликемические состояния обсуждаются на занятиях курса Школы диабета.

Наличие образовательного компонента (Школа диабета) в использовании данного алгоритма строго обязательно. Понимание аспектов своего заболевания, адекватной оценки своего состояния, владение первичными навыками купирования гипергликемии и гипогликемии, информированность об осложнениях и, не в последнюю очередь, осознанность своей роли и роли организации ПМСП в сохранении собственного здоровья – неотъемлемая часть успешного менеджмента СД в системе оказания ГОБМП.

Таким образом, представленный алгоритм поможет пациенту с сахарным диабетом повысить информированность и управлять заболеванием, тем самым сократить нагрузку на медицинские

организации, оказывающие специализированную медицинскую помощь.

Исходя из данных проведенного интервью, где наиболее грозными осложнениями были определены диабетическая ретинопатия и синдром диабетической стопы, нами был предложен следующий алгоритм.

Как видно из представленной таблицы, в случае диабетической ретинопатии роль пациента сводится к контролю своего состояния и регулярному обследованию вследствие того, что большая часть обследований приходится на специфическую инструментальную диагностику микроангиопатии. В случае с диабетической макроангиопатией (в данном случае синдром диабетической стопы), мероприятия направлены в т.ч. и на поведенческие факторы (отказ от алкоголя, курения, самостоятельный уход за стопами). Предложение подбора индивидуальных

Таблица 2. Алгоритм самоконтроля за диабетической ретинопатией и синдромом диабетической стопы

Диабетическая ретинопатия		
симптомы	тактика	профилактика (со стороны пациента)
<ul style="list-style-type: none"> - размытое зрение (появление пелены, плавающих темных пятен, мушки и молнии перед глазами, исчезающие бесследно через некоторое время); - затруднение при чтении/выполнении работы на близком расстоянии; - резкая и значительная потеря зрения. 	<p>Определение HbA_{1c}, %;</p> <p>Обследование на уровне ПМСП – общеклинические анализы, получение профильного направления;</p> <p>Обследование в организациях, оказывающих специализированную офтальмологическую помощь.</p>	<p>Регулярное обследование – не реже 1 раза в год;</p> <p>Контроль HbA_{1c}, %;</p> <p>Контроль суточной гликемии, липидного спектра;</p> <p>Контроль АД;</p> <p>Снижение нагрузки на орган зрения;</p> <p>Санация очагов хронического воспаления.</p>
Синдром диабетической стопы		
<ul style="list-style-type: none"> - онемение кончиков пальцев ног, стоп; - жжение в пальцах ног, подошвах, икрах; - боли в пальцах ног, подошвах, икрах; - слабость в нижних конечностях; - судороги в ногах; - перемежающаяся хромота; - истончение, ранимость кожи ног; - трофические язвы. 	<p>Определение HbA_{1c}, %;</p> <p>Обследование на уровне ПМСП – общеклинические анализы, получение профильного направления;</p> <p>Обследование в организациях, оказывающих специализированную неврологическую и хирургическую помощь.</p>	<p>Самоконтроль (еженедельно) – обучение навыкам ухода за стопами;</p> <p>Профилактика травматизма;</p> <p>Оптимальный подбор обуви (идеально – индивидуальный пошив обуви и подбор стелек);</p> <p>Отказ от курения, злоупотребления алкоголем;</p> <p>Косметический уход за кожей и стопами;</p> <p>Контроль HbA_{1c}, %;</p> <p>Контроль суточной гликемии, липидного спектра;</p> <p>Контроль АД;</p> <p>Дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей – не реже 1 раза в год.</p> <p>В случае появления язв, инфицированных ран – т.н. «ампутационная настороженность» – немедленное посещение хирурга.</p>

DiaVit®

ДиаДерм – здоровье кожи при сахарном диабете



Кремы ДиаДерм серии DiaVit®

Специализированный уход за кожей тела при сахарном диабете

 КРЕМЫ ДЛЯ НОГ	 КРЕМЫ ДЛЯ ТЕЛА
Смягчающий Для сухой и загрубевшей кожи стоп	Регенерирующий Для ухода за кожей с микроразрывами трещинами, ссадинами, царапинами
Интенсив 10% мочевины От сухих мозолей и натоптышей	Крем - тальк Для кожи, склонной к опрелостям
Защитный Антибактериальная и противогрибковая защита	Крем для рук и ногтей При сухой коже рук и ломких ногтях

DiaVit®

ДиаДент – здоровье зубов и десен при диабете



ДиаДент серии DiaVit®

Специализированный уход за полостью рта при сахарном диабете

 ДиаДент РЕГУЛЯР	 ДиаДент АКТИВ
Специальная зубная паста для ежедневного ухода с профилактическим действием	Специальная зубная паста с противовоспалительным действием
Специальный ополаскиватель для полости рта с профилактическим действием	Специальный ополаскиватель для полости рта с противовоспалительным действием

 Клинически проверено

diavit.avnt.kz

стелек, обуви является одним из основных профилактических мероприятий в клинических протоколах стран ОЭСР [5]. «Ампутационная настороженность» подразумевает информированность пациента о возможных осложнениях и выработку навыков профилактики развития инфицированных повреждений ног с угрозой ампутации нижней конечности.

Косметические средства в вопросах ухода за стопами при сахарном диабете занимают всё большее место среди пациентов. Разработанные средства по уходу за кожей при сахарном диабете имеют разные функции – смягчающие, защитные, регенерирующие. В частности, крема линии DiaVit® («Аванта», РФ) имеют доказанную эффективность у пациентов с грибковым (*Candida albicans*) поражением кожи стопы и дериватов кожи. Выраженный антибактериальный и противогрибковый эффект этих средств, а также стимуляция процесса регенерации в случае кожных дефектов позволяют рекомендовать эти средства для профилактики

развития более выраженных осложнений. Проведённые клинические исследования показывают положительный отдалённый эффект у пациентов, использовавших косметические средства в профилактических целях [6].

В настоящее время нами разрабатываются практические рекомендации для пациентов по большинству аспектов управления сахарным диабетом и его осложнениями. С учётом современного развития информационных технологий наиболее приемлемой формой представляется разработка мобильного приложения.

Вовлеченность пациентов в процессы лечения собственных хронических неинфекционных заболеваний является важным аспектом в современной стратегии организации системы здравоохранения. В Программе ВОЗ по сахарному диабету отдельными функциями определено «...повышение осведомлённости в отношении важности сахарного диабета и проведение деятельности в области профилактики диабета и борьбы с ним» [7]. В условиях разных мо-

делей систем здравоохранения пациенториентированность играет важную роль, однако иждивенческие отношения со стороны пациентов к системе оказания специализированной помощи не допускаются. Ответственность со стороны пациентов за собственное здоровье должна стать объективной реальностью для казахстанского общества.

Таким образом, реализуемая в РК Программа управления заболеванием (ПУЗ) является весьма своевременной и актуальной для пациентов с сахарным диабетом. Наблюдающаяся за последние 10 лет тенденция к неуклонному росту заболевания диктует необходимость вовлечения в менеджмент СД и его осложнений всех заинтересованных сторон, наиболее заинтересованной стороной должен быть сам пациент, а его информированность и обучение навыкам жизни с этим заболеванием должно являться наиболее важным элементом работы медицинских организаций, учреждений ПМСП и НПО в области сахарного диабета. ■

Список литературы

1. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан», www.strategy2050.kz
2. Национальный регистр сахарного диабета, 2017.
3. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 мая 2012 года №364 «Об утверждении Положения о деятельности организаций здравоохранения, оказывающих эндокринологическую помощь населению Республики Казахстан».
4. <http://rcrz.kz/index.php/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly>
5. IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot – 2017. A guide for healthcare professionals. – 70 p.
6. Skin Manifestations of Diabetes Mellitus, Jordan Rosen, BS and Gil Yosipovitch, Endotext. – Jan. 2018.
7. <http://www.who.int/diabetes/eng>

Влияние физической нагрузки на обменные процессы у пациентов с метаболическим синдромом (лекция)



И.В. Мисникова – профессор, Ю.А. Ковалева – к.м.н.
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

В современном мире условия жизни человека таковы, что время, которое он проводит физически активно, уменьшается. Получены доказательства того, что сидячий образ жизни ведет к увеличению распространенности в популяции ожирения, считается фактором риска развития различных хронических заболеваний, метаболических нарушений. Физические упражнения способствуют улучшению обмена веществ, кардиопротекции, снижению инсулинорезистентности, а также ведут к улучшению окислительной способности и общего состояния здоровья. Механизмом, посредством которого физические упражнения оказывают благотворное влияние на метаболизм мышц и всего организма, возможно, является участие в регуляции катаболических и анаболических процессов в зависимости от энергетических потребностей, а также улучшение митохондриальной функции посредством активации митохондриального биогенеза и ремоделирования, увеличения плотности митохондрий и их жизнеспособности. Рассматриваются виды физической активности, проводится оценка ее уровня. Делается вывод о том, что регулярная физическая активность, включающая аэробные и анаэробные физические упражнения, должна быть неотъемлемым компонентом профилактики и лечения метаболических нарушений, в т.ч. метаболического синдрома.

Ключевые слова: физическая активность, метаболизм, митохондрии, метаболический синдром, АТФ.

I.V. Misnikova, Yu.A. Kovaleva

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy, Moscow

Influence of physical activity on the metabolic processes in patients with metabolic syndrome (lecture)

In the modern world, the conditions of human life lead to reducing the time of physical activity of a person. It has been proved, that sedentary lifestyle results in an increased obesity among population, it is also considered to be a risk factor for the development of various chronic diseases and metabolic disorders. Physical exercises help to improve metabolism and cardioprotection, reduce insulin resistance, and lead to a better oxidative ability and overall health. Physical exercises improve the metabolism in muscles and in the whole organism. This may be due to their participation in the regulation of catabolic and anabolic processes depending on energy needs, as well as the improvement of mitochondrial function by activating mitochondrial biogenesis and remodeling, increasing the density of mitochondria and their viability. The types of physical activity are considered, the level of physical activity is assessed. It is concluded, that regular physical activity, including aerobic and anaerobic exercises, should be an integral component of the prevention and treatment of metabolic disorders, including metabolic syndrome.

Keywords: physical activity, metabolism, mitochondria, metabolic syndrome, ATP.

Снижение физической активности как причина метаболических изменений

Физическая активность является неотъемлемым компонентом поддержания метаболического здоровья. Положительное влияние регулярных физических упражнений заключается в целом комплексе процессов, отражающихся на обмене веществ, в т.ч. гомеостазе липидов и углеводов, а также под-

держании мышечной массы. Условия жизни человека, особенно в больших городах, иногда особенности профессиональной деятельности таковы, что время, которое человек проводит физически активно, уменьшается, и, наоборот, увеличивается время, проведенное за компьютером в офисе или дома, либо перед телевизором. Получены доказательства того, что сидячий образ жизни ведет к увеличению распространенности в популяции

ожирения, а также считается фактором риска развития различных хронических заболеваний, в т.ч. метаболических нарушений [1]. Так, в исследовании NIH-AARP Diet and Health Study [2], в котором приняли участие 240 819 человек в возрасте 50–71 год, оценивалось влияние общего времени, проведенного сидя, и физической нагрузки умеренной интенсивности на смертность. Было показано, что время, проведенное за телевизором

(≥ 7 ч. по сравнению с < 1 ч./день), ассоциировано с большим риском смерти от всех причин (HR: 1,61; 95% ДИ: 1,47–1,76), сердечно-сосудистой смертностью (HR: 1,85; 95% ДИ: 1,56–2,20) и раком (HR: 1,22; 95% ДИ: 1,06–1,40). При этом даже включение в распорядок дня физической активности умеренной интенсивности (> 7 ч./нед.) не давало преимуществ в отношении риска смерти от всех причин (HR: 1,47; 95% ДИ: 1,20–1,79) и сердечно-сосудистой смертности (HR: 2,00; 95% ДИ: 1,33–3,00) по сравнению с теми, кто проводил < 1 ч./день за просмотром телепередач. Возможно, увеличение рисков смертности во время длительного нахождения в положении сидя связано с тем, что уменьшение сокращений скелетных мышц может приводить к снижению активности липопротеинлипазы – фермента, гидролизующего жиры липопротеинов, и к уменьшению клиренса триглицеридов, что приводит к развитию центрального ожирения, повышению уровня триглицеридов. Отмечено, что сокращение времени, проведенного в положении сидя, в большей степени усиливает активность липопротеинлипазы, чем включение в распорядок дня тренировок без сокращения времени сидя [3]. Влияние на углеводный обмен может осуществляться через снижение стимулированной секреции инсулина, развитием инсулинорезистентности вследствие снижения содержания GLUT-4, который является переносчиком глюкозы в мышцах.

В исследовании, проведенном в Австралии с участием 222 497 человек (621 695 человеко-лет), изучалась взаимосвязь времени, проведенного сидя, и смертности от всех причин. Было показано, что риск смертности от всех причин увеличивался пропорционально времени, проведенному в положении сидя (от 4 до 8 ч., от 8 до 11 ч., более 11 ч.), в сравнении с теми, кто проводил в сидячем положении менее 4 ч.: 1,02 (95% ДИ: 0,95–1,09), 1,15 (1,06–1,25) и 1,40 (1,27–1,55) соответственно [4].

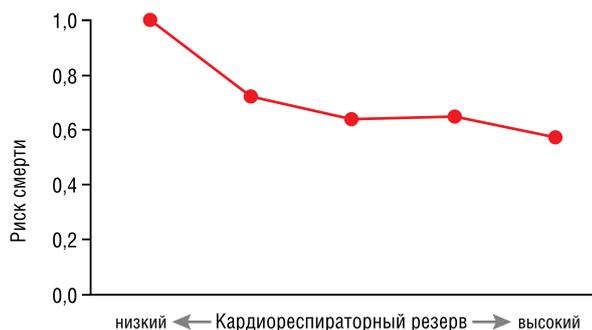


Рисунок 1. Риск смерти в зависимости от кардиореспираторного резерва

Физические упражнения способствуют улучшению обмена веществ, кардиопротекции, снижению инсулинорезистентности, а также ведут к улучшению окислительной способности и общего состояния здоровья [5, 6]. Недостаток физической активности с возрастом может провоцировать быстрое снижение мышечной массы и развитие саркопении (снижение силы, функциональной способности и объема мышц), а саркопения является независимым фактором риска неблагоприятных исходов, таких как инвалидность, ухудшение качества жизни и смертность [7, 8]. Комбинируя различные виды физической активности, можно не только снизить избыточный вес, но и замедлить потерю мышечной массы, возникающую как с увеличением возраста, так и вследствие различных заболеваний.

Регулярные физические упражнения способствуют улучшению физической формы, которая включает в себя подготовленность сердечно-сосудистой и дыхательной системы – так называемый кардиореспираторный резерв; а также силу, выносливость, мощность, чувство равновесия, координацию движений, реакцию, быстроту. По данным D.C. Lee et al. отмечено, что низкий кардиореспираторный резерв по сравнению с высоким резервом ассоциирован с увеличением риска смерти (рис. 1) [9].

Важным показателем состояния физической формы является соотношение жировой и мышечной массы. При выборе вида физической активности следует учитывать состояние физической формы по всем параметрам для ее гармоничного улучшения.

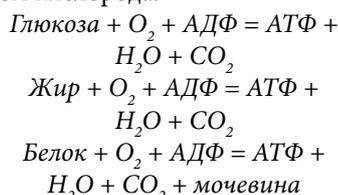
Влияние физической активности на митохондриальную функцию

Одним из важных факторов, участвующих в поддержании энергетического гомеостаза, является функционирование митохондрий. Дисфункция митохондрий приводит к нарушению производства активных форм кислорода, запускает катаболические сигнальные пути, способствующие активации процессов атрофии мышц. Механизмом, посредством которого физические упражнения оказывают благотворное влияние на метаболизм мышц и всего организма, возможно, является участие в регуляции катаболических и анаболических процессов в зависимости от энергетических потребностей, а также улучшение митохондриальной функции посредством активации митохондриального биогенеза и ремоделирования, увеличения плотности митохондрий и их жизнеспособности.

Виды физической активности

К понятию «физическая активность», с одной стороны, относится любое движение, производимое скелетной мускулатурой, в результате которого затрачивается энергия. С другой стороны – это физические упражнения и тренировки, улучшающие состояние кардиореспираторной системы, направленные на повышение прочности, силы, массы скелетных мышц, а также функциональных возможностей организма, т.е. способствующие улучшению физической формы [10].

Среди основных типов физических нагрузок принято выделять аэробные и анаэробные нагрузки. *Аэробный механизм* осуществляется вследствие образования аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях скелетных мышц путем окислительного фосфорилирования. Субстратом для этого пути являются глюкоза, жирные кислоты, белок. На 1 молекулу глюкозы образуются 38 молекул АТФ. Ресинтез АТФ в этом случае осуществляется при участии поступающего в организм кислорода.



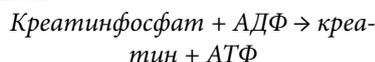
Образующаяся энергия полностью покрывает энерготраты во время физических нагрузок, и при достаточном количестве кислорода они могут выполняться в течение длительного времени.

К аэробным физическим нагрузкам относятся плавание, бег, танцы, езда на велосипеде, активные игры. Это динамические нагрузки низкой или средней интенсивности, имеющие повторяющийся характер. Используя аэробную нагрузку, можно добиться уменьшения объема висцерального жира вследствие увеличения липолиза, преимущественно в абдоминальной области, увеличения суточной секреции гормона роста, который стимулирует жировую ткань через чувствительную к гормону липазу, а также опосредованно повышает чувствительность к инсулину. Так как висцеральная

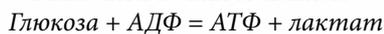
жировая ткань больше коррелирует с уровнем триглицеридов, артериальным давлением и инсулинорезистентностью по сравнению с общим содержанием жира [11], то выполнение аэробных упражнений может способствовать снижению риска метаболических нарушений.

Анаэробный путь осуществляется без участия кислорода, и субстратом для него являются АТФ, креатинфосфат, гликоген или глюкоза. Ресинтез АТФ в этом случае может осуществляться различными путями. Возможными вариантами восполнения запасов АТФ являются:

Креатинфосфокиназный механизм:



Гликолитический механизм:



Миокиназный механизм (резервный):



Анаэробные нагрузки характеризуются высокой интенсивностью и кратковременностью. Во время анаэробной физической работы уменьшается доставка кислорода к мышцам, а ресинтез АТФ осуществляется с помощью анаэробных механизмов. На 1 молекулу глюкозы образуются 2 молекулы АТФ. Посредством включения в тренировку анаэробных нагрузок, таких как бег на короткие дистанции, поднятие тяжестей, можно способствовать увеличению объема мышечной массы и силы, а также уменьшить проявление саркопении.

Анаэробные физические нагрузки могут способствовать от-

рицательному энергетическому балансу и вести к изменению распределения жира в организме. Так как анаэробные нагрузки влияют на увеличение мышечной массы, это, в свою очередь, может способствовать улучшению метаболического контроля и увеличению скорости метаболизма в покое.

В целом только небольшое число различных вариантов физической нагрузки можно отнести к какому-то определенному типу, т.е. только к аэробному или только к анаэробному. Большинство видов физической активности, как правило, включают и аэробный, и анаэробный механизмы, и можно говорить лишь о преобладании одного из компонентов. При этом комбинация аэробных и анаэробных упражнений приводит к более выраженному снижению массы тела за счет потери жировой ткани при сохранении мышечной массы по сравнению с изолированной аэробной или анаэробной активностью.

Оценка уровня физической активности

Уровень физической активности можно оценить посредством ее интенсивности, которая может быть, как абсолютной, так и относительной [10].

Абсолютная интенсивность для аэробной нагрузки – это необходимый для осуществления этой нагрузки расход энергии, который можно измерить в метаболических эквивалентах (MET – Metabolic Equivalent Task). Один MET – это расход энергии человека, находящегося в покое, в условиях основного обмена, который сопровождается поглощением кислорода около 3,5 мл в минуту на 1 кг массы тела ((млO₂/кг/мин.) × 3,5). Число MET во время нагрузки показывает, во сколько раз возрастает потребление кислорода относительно его уровня в покое. Преимущество использования MET заключается в том, что этот показатель не зависит от массы тела. В настоящее время принято выделять 4 категории абсолютной интенсивности:

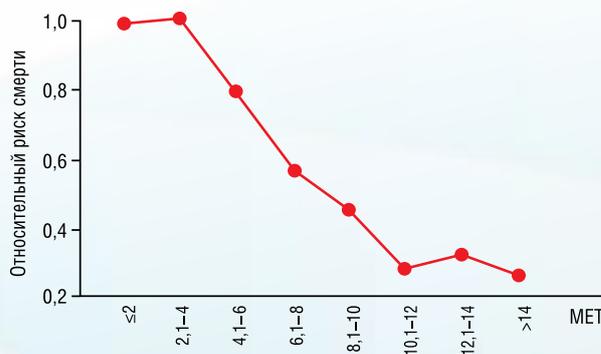


Рисунок 2. Уровень смертности в зависимости от метаболического эквивалента (энергетических потребностей организма)

положение сидя – $\leq 1,5$ МЕТ, легкая интенсивность – $1,6-2,9$ МЕТ, умеренная интенсивность – $3,0-5,9$ МЕТ и значительная интенсивность – $\geq 6,0$ МЕТ [12]. Таким образом, умеренно активный человек сжигает в 3–6 раз больше калорий, а высокоактивный человек – более чем в 6 раз больше по сравнению с человеком в состоянии покоя. При этом увеличение абсолютной интенсивности (большее значение МЕТ) коррелирует со значительным снижением относительного риска смерти (рис. 2) [13].

Относительная интенсивность характеризует усилия, с которыми выполняется та или иная нагрузка. Относительную интенсивность аэробной нагрузки можно выразить как процент аэробной мощности (VO_{2max}) или процент максимальной частоты сердечных сокращений. Она также может быть охарактеризована индивидуальным восприятием физической нагрузки как очень легкой, легкой, средней, тяжелой, очень тяжелой или максимальной [10].

VO_{2max} , или максимальный уровень потребления кислорода, обозначает предельную способность человеческого организма вырабатывать энергию посредством аэробного пути во время выполнения физических упражнений высокой интенсивности. Большее значение VO_{2max} свидетельствует о большей выносливости и физической работоспособности и зависит от производительности сердца и артериовенозной разницы насыщения крови кислородом.

$$VO_{2max} = Q(A-B),$$

где VO_{2max} – максимальный уровень потребления кислорода, л/мин., Q – минутный объем крови, л/мин., $(A-B)$ – артериовенозная разница насыщения крови кислородом, $млO_2/100$ мл крови.

Максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывается по формуле:

$$ЧСС_{max} = 220 - \text{возраст (в годах)}.$$

Для оценки интенсивности физической нагрузки можно использовать показатель порога анаэробного обмена (ПАНО), или

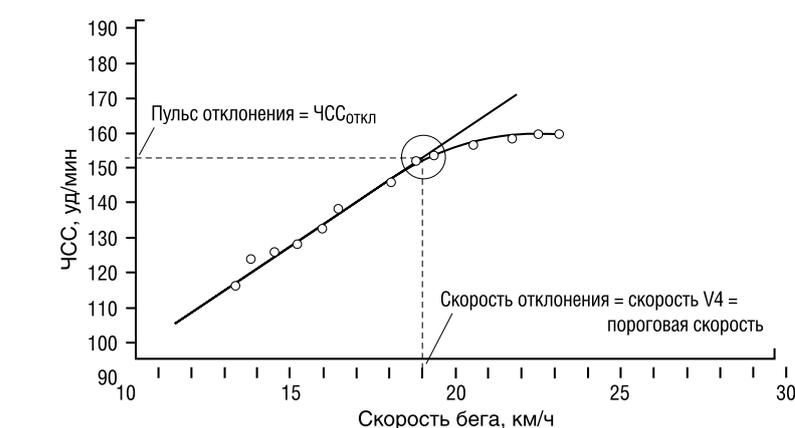


Рисунок 3. Определение анаэробного порога по методу Конкони

лактатный порог, – это уровень интенсивности нагрузки, при котором концентрация лактата в крови начинает резко повышаться, т.к. скорость его образования превышает скорость утилизации [14]. ПАНО характеризует соотношение аэробных и анаэробных механизмов энергообеспечения, ему соответствует 85% от максимальной ЧСС или 75% от максимального потребления кислорода [15].

Определить ПАНО возможно, используя прямые и непрямые методы. К прямым методам относят определение лактата в крови на разных этапах нагрузки с построением лактатной кривой. В лактатной кривой выделяют два выраженных подъема. Первый – так называемый аэробный порог характеризуется повышением уровня лактата на $0,5-1$ ммоль/л от исходного. Второй – лактатный порог определяется увеличением содержания лактата >4 ммоль/л, он и характеризует величину ПАНО. Кроме того, прямым методом определения ПАНО является расчет дыхательного коэффициента, т.е. изменения содержания газов (кислорода и углекислого газа) в выдыхаемом воздухе. Анаэробным порогом является увеличение дыхательного коэффициента >1 .

К непрямым методам относят тест Конкони, основанный на зависимости между ЧСС и скоростью передвижения. Во время теста выполняется непрерывный бег общей продолжительностью 10–12 мин. на дистанцию 2400–3200 м с по-

степенным увеличением скорости через каждые 200 м, так, чтобы каждый последующий 200-метровый отрезок преодолевался на 2 с. быстрее предыдущего. По окончании каждого 200-метрового отрезка фиксируются ЧСС и время. Тест продолжается до тех пор, пока скорость больше не может быть увеличена, а частота пульса возрастает до 180–200 ударов в минуту. Полученные данные сводятся в таблицу, строится график зависимости ЧСС (ось Y) от скорости передвижения (ось X). Точка перегиба на графике соответствует анаэробному порогу (рис. 3) [16].

Рекомендации по физической активности для пациентов с метаболическим синдромом

Согласно имеющимся рекомендациям по физической активности при метаболических нарушениях, их основными принципами являются регулярность и умеренная интенсивность. Рекомендуется как минимум 30-минутная физическая активность средней интенсивности в день. Однако предпочтение отдается 60-минутной ходьбе средней интенсивности в сочетании с другими видами деятельности [17]. Необходимо включать 10–15-минутные периоды физической активности с использованием простого тренажерного оборудования либо без него, а также избегать положения сидя в свободное время [18]. 30-минутная физическая

активность, достигнутая в течение 3-х 10-минутных сеансов, за сутки эквивалентна расходу энергии 1500 ккал в неделю. Расширение физической активности как по интенсивности, так и по продолжительности должно быть постепенным (на 5 мин./сеанс/неделю), начиная с упражнений низкой интенсивности (<3 MET) [19]. Так, следует добавлять по 500 шагов с 3-дневными интервалами до целевого значения 10 000–12 000 шагов в день. Особенно важным это является для пациентов с низкой исходной степенью физической активности (<150 мин. в неделю) и ведущих сидячий образ жизни [20].

Для того чтобы в результате физических упражнений повысить чувствительность к инсулину, необходимо, чтобы длительность их была не менее 30 мин. в день в большинство дней недели, т.к. их положительное влияние на инсулинорезистентность проявляется в течение 24–48 ч. и исчезает в течение 3–5 дней [21]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, для снижения риска хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа и некоторые виды рака, необходимо по крайней мере 150 мин. аэробной физической активности в течение недели [22].

Оптимальным считается сочетание анаэробных и аэробных упражнений, которое позволяет добиться более существенного снижения массы тела и жировой массы при сохранении тощей массы в сравнении с изолированными аэробными или анаэробными упражнениями [23]. Кроме того, регулярные упражнения повышают чувствительность к инсулину, снижают уровень триглицеридов, сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [24].

В том случае, если в течение дня человек много времени проводит в положении сидя, необходимо как можно чаще делать перерывы с активной физической нагрузкой, что может способствовать улучшению ряда метаболических показателей. Так, в исследовании с участием 168 человек, средний возраст которых составил 53,4 года, изучалось влияние перерывов (положение стоя, ходьба) при сидячем образе жизни на ряд метаболических показателей (глюкоза плазмы натощак, 2-часовая глюкоза плазмы, уровень триглицеридов, холестерина ЛПВП), а также массы тела, окружности талии и артериального давления. Было показано, что независимо от общего времени нахождения в положении сидя и времени физической активности средней и сильной интенсивности увеличение перерывов в продолжительном сидении

благоприятно влияло на окружность талии ($\beta=-0,16$; 95% ДИ: от -0,31 до -0,02, $p=0,026$), ИМТ ($\beta=-0,19$; 95% ДИ: от -0,35 до -0,02, $p=0,026$), триглицериды ($\beta=-0,18$; 95% ДИ: от -0,34 до -0,02, $p=0,029$) и 2-часовую глюкозу плазмы ($\beta=-0,18$; 95% ДИ: от -0,34 до -0,02, $p=0,025$), где в (95% ДИ) – стандартизированный коэффициент регрессии [25].

Перераспределение 2–2,5 ч. времени в сутки, проводимого сидя, на время, проводимое стоя, у лиц с ожирением приводит к увеличению энергозатрат на ~300–350 ккал или ~10–20%, что потенциально может способствовать потере веса на 15 кг в течение года [26].

Таким образом, регулярная физическая активность, включающая аэробные и анаэробные физические упражнения, должна быть неотъемлемым компонентом профилактики и лечения метаболических нарушений, в т.ч. метаболического синдрома. Необходимость расширения физической активности обусловлена имеющимися на сегодняшний день тенденциями: с одной стороны, к избыточному потреблению калорий и, соответственно, к положительному энергетическому балансу, с другой – склонностью к сидячему образу жизни [27].

Список литературы вы можете найти на сайте www.rmj.ru

Пазл управления сахарным диабетом: что является ключевым фрагментом?

Свое выступление президент ОООИ «Российская диабетическая ассоциация», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский институт эндокринологии» МЗ РФ, заведующий отделом прогнозирования и инноваций диабета Института диабета доктор наук, профессор кафедры диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования Майоров Александр Юрьевич начал с шутки: «В зале собралось человек 100 и если мы будем проводить классическое обсуждение, как запланировано в программе, то нам и целого дня не хватит».

Профессор оказался прав – врачи после доклада задали ему столько вопросов, что «закруглиться» круглому столу позволила лишь программа конгресса.

Профессор А.Ю. Майоров отметил, что рад участвовать в работе конгресса и что его выступление состоялось благодаря спонсорской поддержке ООО «Компания «ЭЛТА»». Затем он познакомил участников круглого стола с Институтом диабета, рассказал коротко о его кафедрах и специализациях.

Самый действенный метод профилактики диабета – изменение образа жизни, что было доказано рядом сравнительных исследований. Повторю: именно изменение образа жизни дает самый высокий положительный результат по профилактике СД 2 типа. Эпидемия диабета во второй половине XX века была вызвана изменением характера питания и физической активности людей.

В 90% случаев СД 2 типа сочетается с избыточной массой тела, поэтому ее снижение является главным условием профилактики заболевания. Здесь необходимы комплексные мероприятия: начиная от правильного питания в детском саду, школе, физической активности, уроков физ-

культуры до свободного доступа к бесплатным спортивным занятиям. Благодаря профилактическим мероприятиям можно остановить процесс развития и омоложения СД 2 типа.

Диабет – это часть клубка, именуемого метаболическим синдромом, который является одной из причин многих тяжелых заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых, поэтому профилактика СД принесет пользу всем.

Одной из организаций, борющейся с диабетом, является Международная диабетическая федерация (IDF). Она объединяет не только врачей и пациентов с диабетом, но и всех неравнодушных к этой проблеме людей. В ее составе – более 200 ассоциаций из 160 стран мира.

Российская диабетическая федерация является ее членом более 10 лет, объединяет шесть крупных российских ассоциаций. Она входит в Европейский регион IDF наряду с 66 ассоциациями из 55 стран. К приоритетным направлениям деятельности IDF относится обеспечение специалистов современными методическими пособиями и рекомендациями по эффективному лечению диабета и его осложнений, а также оказание помощи и защита прав людей с диабетом.

IDF проводит активную работу по лоббированию интересов людей с диабетом на самом высоком уровне, вплоть до ООН. Благодаря такому «давлению» со стороны IDF и ассоциаций, в нее входящих, в декабре 2006 г. ООН приняла историческую резолюцию по борьбе с СД.

Цель глобального научного направления в медицине – сделать так, чтобы пациент сам управлял своей болезнью. Первые попытки обучения больных СД были предприняты в 20–30-х гг. прошлого века с открытием инсулина, когда пациентов пытались обучать самостоятельно менять дозы на основании измерения показаний глюкозы в моче. В 1970-е годы удалось продемонстрировать, какой мощный эффект дает обучение в плане профилактики поражения нижних конечностей.



В конце 1990-х гг. ВОЗ признала обучение методом лечения хронических заболеваний. В 1989 г. в Советском Союзе появились первые школы диабета, открывавшиеся на базе нашего Эндокринологического центра, отмечает профессор. Сначала для больных СД 1 типа и для больных СД 2 типа, не получающих инсулин, потом для детей, следом для пациентов с СД 2 типа на инсулине.

Это направление расширилось. Мы брали за основу программы обучения больных сахарным диабетом, разработанные в Германии. Они хорошо структурированы по типам диабета и фактически доведены до совершенства. Мы же адаптировали эти программы для наших пациентов, что-то меняли, добавляли. Впоследствии стали разрабатывать собственные национальные программы.

Затем Александр Юрьевич приступил к «философии диабета».

Экспертные оценки количества лиц с сахарным диабетом и средних расходов на 1 человека в странах Восточной Европы (в таблице приведены данные по части восточно-европейских стран)

Лечение сахарного диабета 1 типа включает:

- Инсулинотерапия;
- Обучение и самоконтроль;
- Заместительная инсулинотерапия является единственным методом лечения СД 1 типа;
- Питание и физическая активность лишь учитываются для коррекции дозы инсулина.

Лечение сахарного диабета 2 типа включает:

- Питание;
- Физическая активность;
- Сахароснижающие препараты;
- Обучение и самоконтроль.

Профессор А.Ю. Майоров рассказал о персонализации выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы – ХБП или ожирения.

Совсем недавно, в октябре, принят новый Консенсус FDA/EASD, но вам про него уже рассказали, с некоторым удивлением и большим уважением в голосе сказал профессор А.Ю. Майоров о выступлении профессора Р. Базарбековой. Тем не менее, он изложил основные моменты Консенсуса FDA/EASD.

Пациент-центрированное управление гликемическим контролем при СД 1 типа. Консенсус FDA/EASD 2018

Оценка ключевых характеристик пациента

- Образ жизни.
- Сопутствующие заболевания, например, АССЗ.
- Клинические характеристики, например, возраст.

- Профиль допущения.
- Культурный и социально-формирующий контекст.

Рассмотрение специфических факторов, влияющих на выбор лечения

- Индивидуальная цель.
- Воздействие на вес и гиподинамию.
- Профиль побочного эффекта лекарств.
- Сложность режима терапии.
- Выбор режима приема для оптимизации приверженности.
- Доступность препаратов, цена.

Совместное принятие решений для создания плана лечения

- Вовлечение обученного и информированного пациента.
- Оценка предпочтений пациента.
- Мотивационное интервью, постановка целей и совместное принятие решения.
- Ответственность пациента за принятие решения.
- Доступ пациента к программам обучения.

Согласование плана лечения

Установление целей:

- Специфические;
- Измеряемые;
- Достижимые;
- Реалистичные;
- Определенные во времени.

Выполнение плана лечения

Пациенты, не достигшие целей, как правило, должны приходить на визиты 1 раз в 3 месяца, пока не будет достигнут результат.

На начальных этапах часто нужна большая частота для проведения обучения.

Постоянный мониторинг и поддержка

- Эмоциональное благополучие.
- Проверка переносимости препаратов.
- Мониторинг гликемического статуса.
- Обратная связь на основе самоконтроля гликемии, количества шагов, веса, липидов.

Пересмотр и согласование плана лечения

- Обзор плана лечения.
- Общее согласие на изменения.
- Согласованная интенсификация терапии для избегания клинической инерции.
- Весь круг должен повторяться регулярно (хотя бы 1–2 раза в год).

Все эти этапы «вертятся» вокруг целей лечения:

- Предотвращение осложнений;
- Оптимизация качества жизни.

Страна	Число лиц с диабетом		Средние расходы на 1 человека с диабетом, \$
	общее	недиагностировано	
Азербайджан	484 600	196 900	697
Украина	2 836 300	1 152 600	249
Казахстан	818 200	332 500	833
Россия	8 455 300	4 540 500	1176
Молдова	190 000	77 200	318
Всего	15 603 100	7 305 500	995

Терапевтические цели при сахарном диабете 1 и 2 типа

Показатели контроля углеводного обмена (индивидуальные цели лечения)

	Возраст или ОПЖ		
	молодой	средний	пожилой или ОПЖ <5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые макрососудистые осложнения или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%

Соответствие HbA_{1c} среднему уровню глюкозы плазмы (ССГП) за последние 3 месяца
$$ССГП \text{ (ммоль/л)} = 1,5944 \times HbA_{1c} \text{ (\%)} - 2,594$$

Бланк анализа на гликированный гемоглобин ФБГУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Гликированный гемоглобин	Значение	Единица измерения	Референсный интервал
HbA_{1c} (NGSP)	9,1<	%	4–6
HbA_{1c} (IFCC)	75,9<	ммоль/моль	20–42
Усредненный уровень глюкозы плазмы за 3 месяца	11,9<	ммоль/л	

Терапевтические цели при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков

Целевые показатели гликемического контроля у детей, подростков и молодых людей

HbA_{1c} (%)	Глюкоза плазмы перед едой (ммоль/л)	Глюкоза плазмы после еды (ммоль/л)	Глюкоза плазмы перед сном (ммоль/л)
<7,0	4,0–7,0	5,0–10,0	4,4–7,8

Цели могут быть индивидуализированы от 6,5 до 7,5% для достижения как можно более близких к нормальным, но при отсутствии тяжелых гипогликемий, частых легких гипогликемий и избыточного стресса для ребенка и его семьи.

Факторы, которые могут быть приняты при постановке индивидуальных целей, включают, но не ограничиваются:

- Доступность технологий, включая инсулиновые помпы и непрерывное мониторирование глюкозы;
- Способность распознавать симптомы гипогликемии и гипергликемии;
- Тяжелые гипогликемии в анамнезе/нарушения распознавания гипогликемий;
- Приверженность к лечению;
- Нарушения в гликировании в высокую или низкую сторону;
- Наличие остаточной секреции инсулина.

Профессор А.Ю. Майоров коротко рассказал о компании «ЭЛТА», предлагающей больным сахарным диабетом надежные и доступные измерители для регулярного контроля уровня глюкозы в капиллярной крови, с помощью которых больные могут мониторировать свое состояние и своевременно принимать лекарства, если это необходимо.

По его словам, «Компания «ЭЛТА» – единственная российская компания, которая специализируется на производстве глюкометров для контроля сахарного диабета».

Александр Юрьевич отдельно остановился на ее продукции, в частности глюкометре «Сателлит Экспресс», у которого капля крови составляет всего 1 мкл, а время измерения уровня глюкозы в крови – 7 секунд, и на использование которого нет возрастных ограничений.

В комплект глюкометра входят сам прибор, ручка-прокальватель, контрольная полоска, 25 тест-полосок, 25

одноразовых ланцетов и инструкция. Преимущества глюкометров «Сателлит Экспресс» – высокая точность измерений, скорость, безболезненность – ручка оснащена тонкой иглой, и доступность расходных материалов-тест полосок.

Частота самоконтроля глюкозы в крови у взрослых больных СД 2 типа:

- В дебюте заболевания и при декомпенсации ежедневно, несколько раз;
- В дальнейшем, в зависимости от вида сахароснижающей терапии;
- На интенсифицированной терапии – не менее 4 раз, ежедневно;
- На прероральной сахароснижающей терапии или агонистах рецепторов ГПП-1 или базальном инсулине – не менее 1 раза в сутки, в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю;
- На готовых смесях инсулина – не менее 2 раз в сутки, в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю;
- На диетотерапии – 1 раз в неделю, в разное время суток.

Частота самоконтроля глюкозы в крови у больных с предшествующим сахарным диабетом во время беременности:

- Ежедневный самоконтроль гликемии – не менее 7 раз в сутки (перед и через 1 час после приема пищи, на ночь) при плохом самочувствии, при необходимости (риск гипогликемии, тетрация дозы пролонгированного инсулина) – в 3 и 6 часов.

В заключение профессор Майоров Александр Юрьевич подчеркнул жизненную необходимость самоконтроля глюкозы крови для лучшего качества жизни пациента.

ДИАБЕТ ПОД КОНТРОЛЕМ. ДОСТУПНО.

Измерители концентрации глюкозы в крови



РЕКЛАМА

- Точность измерений соответствует ГОСТу*
- Доступная стоимость тест-полосок
- Каждая тест-полоска упакована индивидуально
- Для экспресс-теста требуется маленькая капля крови (1 мкл) и всего 7 секунд
- Бессрочное сервисное обслуживание



ЭЛТА

диабетподконтролем.рф

 satelliteonline

8 800 080 80 08 Круглосуточная горячая линия
Звонок по Казахстану бесплатный

*ГОСТ ISO 15197-2011

Рег. уд. № ФСР 2009/06498 от 26 марта 2018г.

Система менеджмента качества сертифицирована на соответствие требованиям ISO 9001, ISO 13485

ИМЕЮТСЯ ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина

Данные клинические рекомендации разработаны экспертами Российской ассоциации эндокринологов (состав рабочей группы отражен в приложении А1). В феврале 2015 г. состоялось первое заседание экспертной комиссии под председательством профессора А.С. Аметова, и по итогам заседания было принято решение о создании проекта российских клинических рекомендаций по профилактике сахарного диабета типа 2. В июне 2016 г. состоялось второе заседание рабочей группы, в ходе которого была согласована основная концепция написания рекомендаций.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, предиабет, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, гликированный гемоглобин, избыточная масса тела, ожирение, индекс массы тела, абдоминальное ожирение, модификация образа жизни.

Prophylaxis of diabetes mellitus type 2: the role and place of Metformin

These clinical guidelines were developed by the medical experts of the Russian Association of Endocrinologists (members of the Advisory Group are in the Appendix A1). February 2015, kick off meeting of the Advisory Group under the chairmanship of Professor Alexander S. Ametov. During the meeting it was decided to work up the project of the Russian clinical guidelines for the prevention of T2DM. June 2016, the second meeting of the Advisory Group, the guidelines medical concept was approved.

Keywords: type 2 diabetes, prediabetes, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, glycosylated hemoglobin, overweight, obesity, body mass index, abdominal obesity, life-style intervention.

Сокращения

НbA1c	– гликированный гемоглобин
АГ	– артериальная гипертензия
ГПН	– глюкоза плазмы натощак
ГСД	– гестационный сахарный диабет
ИМТ	– индекс массы тела
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
НГН	– нарушение гликемии натощак
НТГ	– нарушение толерантности к глюкозе
ПГТТ	– пероральный глюкозотолерантный тест
СД2	– сахарный диабет типа 2
ТГ	– триглицериды
ЛПВП-хс	– холестерин липопротеинов высокой плотности

Термины и определения

Сахарный диабет типа 2 (СД2) – эндокринное заболевание, характеризующееся повышением глюкозы плазмы, в основе которого лежат преимущественная недостаточная секреция инсулина с нарушением его действия (инсулинорезистентность) либо инсулинорезистентность с нарушением секреции инсулина, либо оба данных фактора.

Нарушение гликемии натощак (НГН) – нарушение углеводного обмена, характеризующееся повышением глюкозы плазмы натощак (ГПН) от 6,1 до 6,9 ммоль/л.

Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – значения глюкозы плазмы после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) варьируют от 7,8 до 11,0 ммоль/л.

Предиабет – нарушения углеводного обмена, приводящие к высокому риску развития сахарного диабета (СД) при значениях глюкозы плазмы, недостаточных для постановки диагноза СД.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1.1. Определение

СД2 – эндокринное заболевание, характеризующееся повышением глюкозы плазмы, в основе которого лежит преимущественная недостаточная секреция инсулина с нарушением его действия (инсулинорезистентность) либо инсулинорезистентность с нарушением секреции инсулина, либо оба данных фактора. На сегодняшний день СД2 является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний в мире – число больных на 2015 г. превысило 300 млн. человек. СД2 проявляется различными симптомами поражения органов и тканей, приводя к существенно снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти. Основные причины смерти при СД2 – различные поражения системы кровообращения и онкологические заболевания. СД является фактором высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а изменение углеводного обмена уже на этапе нарушения толерантности к глюкозе являются самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых поражений. Согласно данным исследования 15 792 лиц среднего возраста из 4 регионов США, уровень НbA_{1c} уже в диапазоне 5,5–6,0% ассоциировался с увеличением риска развития СД на 90%, риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 30%, инсульта на 20%, смерти по любой причине на 20% [11], а повышение НbA_{1c} до 6,0–6,5% приводило к увеличению риска развития СД в 4 раза, сердечно-сосудистых заболеваний на 90%, инсульта в 2 раза, смерти по любой причине на 60%. Состояние, которое мы называем предиабетом, поражает



от 10 до 25% пациентов среднего и старшего возраста. Под термином «предиабет» подразумеваются нарушения углеводного обмена (НГН и НТГ), которые не позволяют поставить диагноз СД2, однако ассоциированы с негативными последствиями для здоровья.

1.2. Этиология и патогенез

Предиабет обусловлен количественным и/или качественным дефицитом инсулина. В основе предиабета лежат сниженная активность инсулина в гепатоцитах, адипоцитах и мышечной ткани, обусловленная недостаточностью количественной выработки инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также снижением чувствительности рецепторов на поверхности клеток к инсулину (инсулинорезистентность). Имеющиеся нарушения пострецепторного действия инсулина наряду с прогрессированием снижения выработки инсулина приводят к повышению глюкозы до значений, соответствующих НГН (6,1–6,9 ммоль/л) и/или НТГ (7,8–11,0 ммоль/л после ПГТТ с 75 г глюкозы) [3]. У больных с умеренной гипергликемией основной дефект заключается в снижении чувствительности к инсулину на уровне периферических тканей, главным образом в мышцах. А при гипергликемии натощак дополнительным фактором может являться повышение продукции глюкозы печенью [1].

1.3. Эпидемиология

Согласно данным IDF на 2015 г., общемировая распространенность НТГ среди лиц 20–79 лет составила 6,7% (4,5–12,1%), по прогнозам, к 2040 г. данная цифра увеличится до 7,8% (5,2–14,9%) [3]. Проведенное в Российской Федерации исследование NATION с использованием анкетирования и скринингового определения HbA_{1c} выявило распространенность предиабета в 19,26% случаев (20 млн.) в возрастной группе 20–70 лет у активного населения. Как СД2, так и предиабет ассоциировались с увеличением массы тела и возрастом обследуемых лиц. Гендерные различия в распространенности нарушений углеводного обмена отсутствовали [4].

1.4. Кодирование по МКБ

Р 73.0 Отклонение значений гликемии при проведении ПГТТ.

Р 73.9 Гипергликемия неясного генеза.

1.5. Классификация

В зависимости от вида нарушений углеводного обмена предиабет подразделяется на НГН и НТГ [9].

Нарушение гликемии натощак диагностируется при значениях ГПН (не менее 8–12 ч. после последнего приема пищи) от 6,1 до 6,9 ммоль/л.

Нарушение толерантности к глюкозе представляет собой сочетание НГН и недостаточного по своей силе и активности инсулинового ответа на 75 г глюкозы, разведенной в 200–300 мл воды. Нарушение секреторного ответа оценивается в рамках ПГТТ с 75 г глюкозы. Показания к его проведению – НГН или

уточнение диагноза у пациентов, относящихся к высокому риску по развитию СД, в том числе тех, у кого при случайном определении значения HbA_{1c} составили 5,7–6,4%. НТГ определяется при значениях глюкозы плазмы от 7,8 до 11,0 ммоль/л через 120 мин. (2 ч.) при проведении ПГТТ, при этом гликемия натощак составляет $<7,0$ ммоль/л. В рамках эпидемиологического исследования (Decode) было показано, что НТГ является мощным фактором риска сердечно-сосудистого поражения и смерти от него [10].

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Жалобы и анамнез

В настоящее время в большинстве случаев предиабет выявляют случайно, в рамках плановых диспансерных обследований населения или прицельного обследования пациента при подтверждении/исключении нарушений углеводного обмена, в первую очередь СД2. Особенность предиабета – отсутствие четкой клинической симптоматики, что в первую очередь объясняется незначительной глюкозурией и сохранением обеспечением энергией органов и тканей. В редких случаях пациенты предъявляют неспецифические жалобы на снижение трудоспособности, повышенную утомляемость, худшее заживление раневых дефектов. В большинстве случаев на первый план выходят избыточная масса тела или ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и патология сердечно-сосудистой системы. В рамках имеющейся резистентности к инсулину могут отмечаться выраженные клинические проявления неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), подагрического артрита, гиперурикемия. Часто в анамнезе у женщин прослеживается наличие гестационного СД (ГСД) или крупный плод.

Проведенное в Российской Федерации исследование NATION показало корреляцию нарушений углеводного обмена с возрастом и индексом массы тела (ИМТ) обследованных. Частота невыявленного СД2 и других нарушений углеводного обмена существенно возрастала с 40–45-летнего возраста. Сходные данные были получены в различных этнических группах на разных континентах. Нарушения углеводного обмена коррелировали с повышением ИМТ, отягощенным наследственным анамнезом, малоподвижным образом жизни, нарушениями липидного спектра и т.д. (табл. 1). Полученные данные позволили экспертам Американской диабетологической ассоциации сформировать рекомендации по скринингу на СД2 и другие нарушения углеводного обмена [6]. Данные, полученные в исследовании NATION, диктуют необходимость создания отечественных рекомендаций по скринингу и мерам профилактики СД2.

2.2. Физикальное обследование

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела. При осмотре у пациентов с предиабетом часто отмечается увеличение окружности талии (>80 см у женщин

и >94 см у мужчин), распределение жировой массы имеет место преимущественно на туловище с относительным уменьшением в области ягодиц и бедер. У подавляющего числа пациентов отмечаются повышение артериального давления (АД), атерогенные дислипидемии с повышением уровней триглицеридов (ТГ) и относительным снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-хс), гиперурикемия, нарушения фибринолитических свойств крови.

2.3. Лабораторная диагностика

Диагноз «предиабет» ставят при:

- ГПН – 6,1–6,9 ммоль/л или/и
- диапазон глюкозы плазмы после ПГТТ составляет 7,8–11,0 ммоль/л и/или
- значения HbA_{1c} 5,7–6,4%.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

ПГТТ не проводится на фоне:

- обострения заболевания;
- кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды и др.).

Исследование крови на HbA_{1c} должно быть выполнено с использованием метода определения HbA_{1c} сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Нормальным считается уровень HbA_{1c} до 6,0% (42 ммоль/моль).

3. ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

3.1. Немедикаментозные методы профилактики

- Успешное изменение образа жизни эффективно в отношении снижения прогрессирования НТГ в СД2.
- Интенсивное изменение образа жизни в рамках исследования DPP состояло из 16 индивидуальных учебных занятий со специалистом и последующих ежемесячных индивидуальных или групповых занятий. Цель занятий – снижение массы тела на $\geq 7\%$, соблюдение низкокалорийной диеты с ограничением жиров и умеренные физические нагрузки – ≥ 150 мин. в неделю.
- Мероприятия по изменению образа жизни, которые проводились в исследовании, сложно применить в реальной клинической практике.
- Системы здравоохранения, особенно в развивающихся странах, могут иметь ограниченные экономические и технические ресурсы.

Большинство участников клинических исследований в последующем снова набирали массу тела.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Для успешного использования нефармакологических методов лечения необходимы программы структурированного обучения пациентов и поддержание их мотивации. Должна быть разработана система внедрения мероприятий по изменению образа жизни.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Кому и как часто следует проводить скрининг:

Каждые 3 года	1 раз в год, при наличии
Лица старше 45 лет	<ul style="list-style-type: none"> • ИМТ > 25 кг/м² и/или ОТ > 80 см у женщин, ОТ > 94 см у мужчин; • семейного анамнеза по СД2 (родители, родные братья и сестры); • малоподвижного образа жизни; • принадлежности к некоторым этническим группам, например, азиатской, афроамериканской, латиноамериканской; • начальных нарушений углеводного обмена по результатам предыдущих исследований; • у женщин с ГСД или рождением крупного плода (4 кг и более) в анамнезе; • ЛПВП-хс $< 0,9$ ммоль/л; • ТГ $> 2,8$ ммоль/л; • СПКЯ, черного акантоза, НАЖБП; • АГ

3.2. Методы фармакологической профилактики сахарного диабета типа 2

Сегодня возникла реальная необходимость в пересмотре подходов к профилактике СД2.

В настоящее время наряду с немедикаментозными подходами к профилактике СД2 закончены крупномасштабные исследования с использованием фармацевтических препаратов.

Среди них весомую роль играют исследования с метформином (табл. 2). В работы включены пациенты с предиабетом, преимущественно с НТГ. Средняя продолжительность наблюдения варьировала от 2,5 до 3 лет, средняя доза препарата составляла 1500–1700 мг.

Снижение перехода предиабета в СД2 в среднем отмечено в 25–40% случаев, однако при сравнении с нефармакологическими методами у молодых пациентов с ожирением эффективность метформина повышалась и была сопоставима с таковой в группе интенсивного изменения образа жизни (см. рисунок в Приложении В).

Основные исследования эффективности метформина у пациентов с предиабетом – DPP [7] и DPPOS [8].

В исследовании DPP [7] было показано, что риск развития СД у лиц с предиабетом в группе изменения



образа жизни (диета, 150 мин. физической активности в неделю) снижался на 58% по сравнению с группой плацебо. Прием метформина приводил к снижению риска развития СД на 31% по сравнению с пациентами из группы плацебо. В дальнейшем исследовании DPP было продлено (DPPOS), оно проводится до настоящего времени. Цель DPPOS [8] – оценка в долгосрочной перспективе вмешательств, инициированных в DPP, по профилактике СД, оценка микрососудистых и нейропатических исходов, факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам I фазы исследования DPPOS (2002–2008 гг.) риск развития СД в группе изменения образа жизни снижался на 34%, в группе терапии метформином – на 18% по сравнению с пациентами из группы плацебо, что подтверждает результаты исследования DPP и демонстрирует ухудшение показателей в группе изменения образа жизни из-за снижения приверженности пациентов указанной интервенции с течением времени.

Во II фазе исследования DPPOS (2008 – последний отчет за январь 2014 г.) риск развития СД снижался на 27% в группе изменения образа жизни и на 18% в группе терапии метформином, что также свидетельствует о снижении приверженности пациентов комплексу мероприятий, направленных на изменение образа жизни, с течением времени и в то же время демонстрирует стабильное снижение риска развития СД в группе терапии метформином. Кроме того, в данном исследовании продемонстрировано достоверно более значимое снижение гликемии натощак и более редкое применение

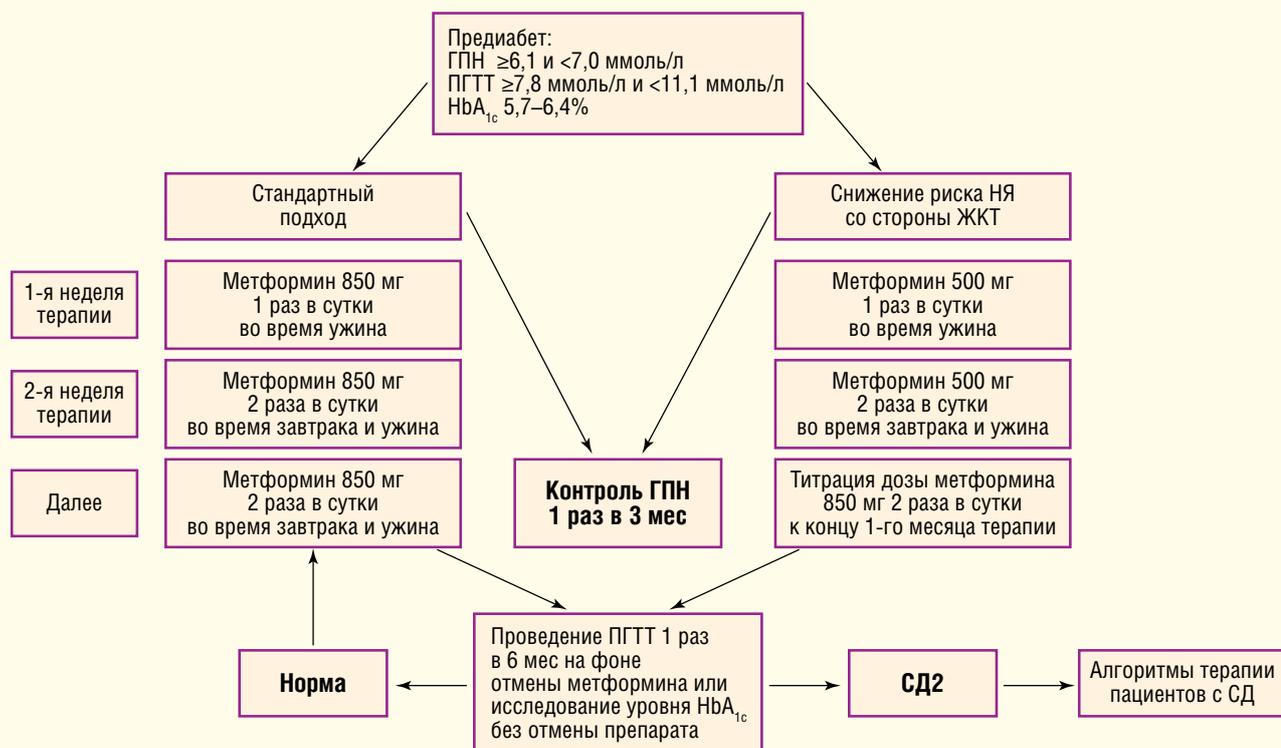
сахароснижающих препаратов в группе терапии метформином.

По результатам исследований DPP и DPPOS в России 6 июля 2016 г. в инструкции по медицинскому применению препарата Глюкофаж[®] было одобрено показание: профилактика СД2 у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития СД2.

Эти данные, а также фармакоэкономические расчеты позволяют рекомендовать назначение метформина пациентам с предиабетом на территории РФ. Следует отметить, что метформин внесен в перечень препаратов, рекомендованных к назначению при предиабете ADA и AACE [5, 6].

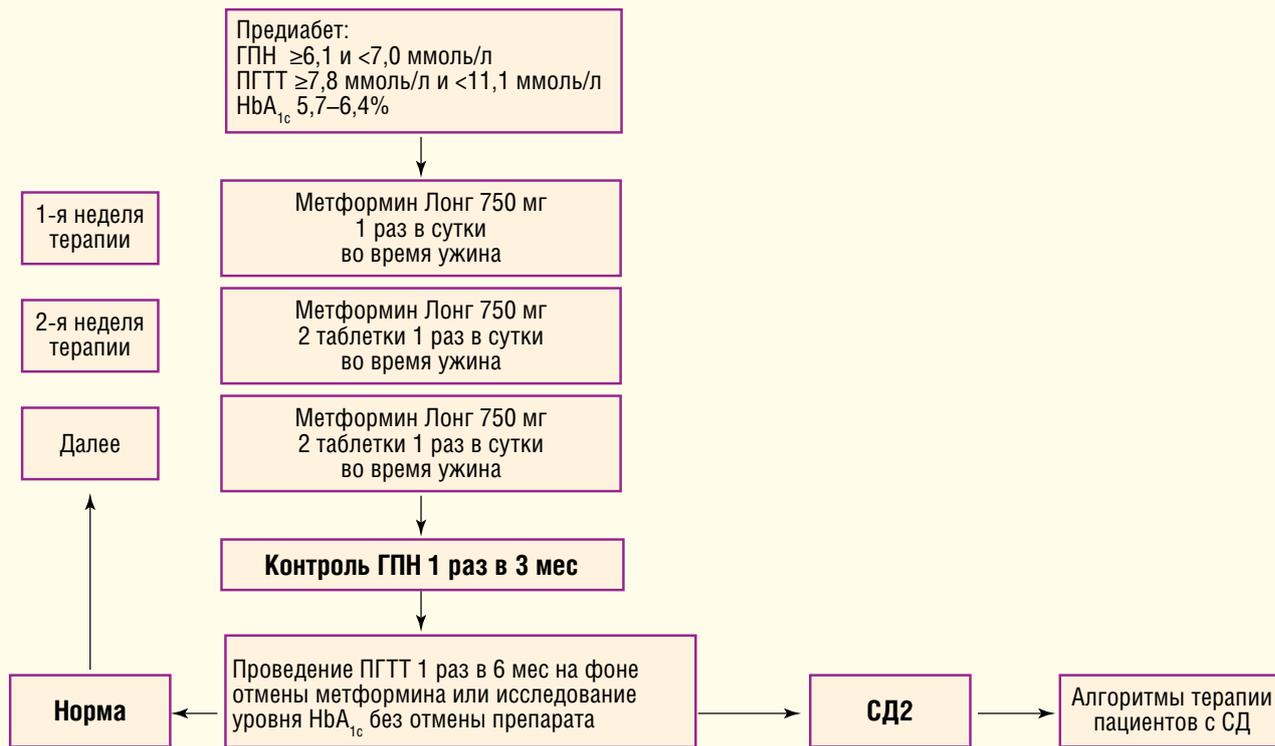
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

В патогенезе СД2 основополагающая роль отводится двум патофизиологическим дефектам – инсулинорезистентности дисфункции β-клеток поджелудочной железы. В ответ на снижение чувствительности клеток к инсулину развивается компенсаторная гиперинсулинемия. С течением времени даже в избытке выделяющегося инсулина становится недостаточно для преодоления данного состояния, вследствие чего развивается гипергликемия. Гипергликемия еще задолго до манифестации СД2 (предиабет) может приводить к повреждению β-клеток за счет ее токсического воздействия (глюкозотоксичность). Патогенз СД2 сопряжен с хронически повышенной продукцией глюкозы печенью, особенно в ночные часы, что приводит к возникновению гипергликемии натощак [2].



Алгоритм терапии предиабета метформином

Расшифровку аббревиатур см. в тексте. НЯ – нежелательные явления; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.



Алгоритм терапии преиабета метформином пролонгированного действия

Основное действие метформина направлено на снижение продукции глюкозы печенью посредством повышения чувствительности клеток печени к инсулину, подавления глюконеогенеза из таких его предшественников, как лактат, пируват, глицерол, что нормализует тощачковый уровень глюкозы [2].

К тому же механизм действия метформина направлен на преодоление резистентности тканей к действию инсулина, в основном это касается печени и мышечной ткани, что повышает утилизацию глюкозы тканями и опосредованно улучшает секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы (снижение компенсаторной гиперинсулинемии).

Метформин снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии. Препарат не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц.

Метформин оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и ТГ. На фоне приема препарата масса тела либо остается стабильной, либо умеренно снижается.

При преиабете метформин обычного высвобождения (время достижения максимальной концентрации в плазме крови составляет 2,5 ч.) целесообразно принимать 2 раза в сутки с целью улучшения секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы (снижение компенсаторной гиперинсулинемии).

Перед назначением препарата следует убедиться в отсутствии противопоказаний к назначению метформина.

В качестве начальной дозы препарата при преиабете целесообразно применять 850 мг 1 раз в сутки во

время ужина в течение 1-й недели терапии. Со 2-й недели терапии рекомендуется увеличить дозу препарата до 850 мг 2 раза в сутки (во время завтрака и ужина) и продолжить прием препарата по данной схеме в последующем. С целью снижения риска развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта можно начинать терапию с 500 мг 1 раз в сутки в течение 1-й недели терапии (во время последнего приема пищи) с последующим увеличением дозы до 850 мг 2 раза в сутки к концу первого месяца терапии. ГПН следует контролировать с частотой 1 раз в 3 мес. Целесообразно проводить ПГТТ 1 раз в 6 мес. на фоне отмены препарата или исследование HbA_{1c} без отмены препарата с целью исключения СД2.

При условии непереносимости метформина обычного высвобождения или низкой приверженности пациента терапии из-за кратности приема (2 раза в сутки) целесообразно рекомендовать применение метформина замедленного высвобождения (пролонгированного действия) 750 мг – 2 таблетки во время ужина.

4. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациенты с преиабетом требуют ежегодного диспансерного наблюдения врачом-эндокринологом или терапевтом. Основная задача назначения метформина – профилактика ухудшения состояния углеводного обмена и развития СД2. В этой связи целесообразно исследовать ГПН и HbA_{1c} как наиболее простые маркеры нарушений углеводного обмена. При невозможности определения HbA_{1c} целесообразно проведение ПГТТ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).



Приложение А1

Состав рабочей группы

1. Абусуев С.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.
2. Аметов А.С. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.
3. Андреева Е.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением эндокринной гинекологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.
4. Анциферов М.Б. – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы (ДЗМ), главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» ДЗМ.
5. Бардымова Т.П. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.
6. Беловалова И.М. – кандидат медицинских наук, помощник директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.
7. Бова Е.В. – кандидат медицинских наук, главный эндокринолог Ростовской области.
8. Болотская Л.Л. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эпидемиологии и государственного регистра сахарного диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.
9. Валеева Ф.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.
10. Вербовой А.Ф. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России.
11. Галстян Г.Р. – доктор медицинских наук, заведующий отделением диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.
12. Догадин С.А. – доктор медицинских наук, главный эндокринолог Красноярского края, профессор кафедры внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.
13. Древаль А.В. – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Московской области, заведующий кафедрой эндокринологии ФУВ ГБУЗ Московской области МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.
14. Зыкова Т.А. – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный эндокринолог г. Архангельска, заведующая курсом эндокринологии кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России.
15. Зилов А.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.
16. Киселева Т.П. – доктор медицинских наук, главный эндокринолог Уральского федерального округа, профессор кафедры внутренних болезней и эндокринологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.
17. Коняева Г.И. – кандидат медицинских наук, главный эндокринолог г. Липецка.
18. Кураева Т.Л. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения сахарного диабета детей и подростков ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.
19. Майоров А.Ю. – доктор медицинских наук, руководитель отделения терапии сахарного диабета с референс-центром обучения управлению диабетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.
20. Малиевский О.А. – доктор медицинских наук, главный детский эндокринолог Минздрава Республики Башкирии, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
21. Мельниченко Г.А. – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.
22. Мисникова И.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ Московской области МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.
23. Мкртумян А.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.
24. Моругова Т.В. – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Республики Башкирии, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский медицинский государственный университет» Минздрава России.
25. Нелаева А.А. – доктор медицинских наук, главный внештатный эндокринолог г. Тюмени, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.
26. Петеркова В.А. – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный детский эндокринолог Минздрава России, директор Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, президент Российской диабетической ассоциации.

27. Петунина Н.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.
28. Сазонова О.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
29. Славицкая Е.С. – кандидат медицинских наук, главный эндокринолог Ставропольского края.
30. Суплотова Л.А. – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Тюменской области, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.
31. Сухарева О.Ю. – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения нефрологии и гемодиализа ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.
32. Фадеев В.В. – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.
33. Халимов Ю.Ш. – доктор медицинских наук, начальник кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России.
34. Шестакова М.В. – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Приложение А2

Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных по ключевым словам, связанным с предиабетом, СД2 и соответствующими разделами клинических рекомендаций. Оценка качества и релевантности найденных источников (Agree).

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, e-library. Глубина поиска составляла до 15 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (прилагаются).

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Эндокринологи 14.01.02.
2. Терапевты 31.08.49.
3. Врачи общей практики 31.08.54.

Таблица III

Уровень достоверности	Источник доказательств
I (1)	<p>Проспективные рандомизированные контролируемые исследования.</p> <p>Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, участием большого количества пациентов и получением большого количества данных.</p> <p>Крупные мета-анализы.</p> <p>Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование.</p> <p>Репрезентативная выборка пациентов.</p>
II (2)	<p>Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных.</p> <p>Несколько исследований с небольшим количеством пациентов.</p> <p>Хорошо организованное проспективное исследование когорты.</p> <p>Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне.</p> <p>Результаты непрезентативны в отношении целевой популяции.</p> <p>Хорошо организованные исследования «случай-контроль».</p>
III (3)	<p>Нерандомизированные контролируемые исследования.</p> <p>Исследования с недостаточным контролем.</p> <p>Рандомизированные клинические исследования как минимум с одной значительной или как минимум тремя незначительными методологическими ошибками.</p> <p>Ретроспективные или наблюдательные исследования.</p> <p>Серия клинических наблюдений.</p> <p>Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию.</p>
IV (4)	<p>Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные.</p>



Таблица П2

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии либо при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском или нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии. Рекомендовано при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Порядок обновления клинических рекомендаций – пересмотр 1 раз в 5 лет.

Приложение Б

Таблицы и рисунки

Таблица 1. Факторы риска развития нарушений углеводного обмена

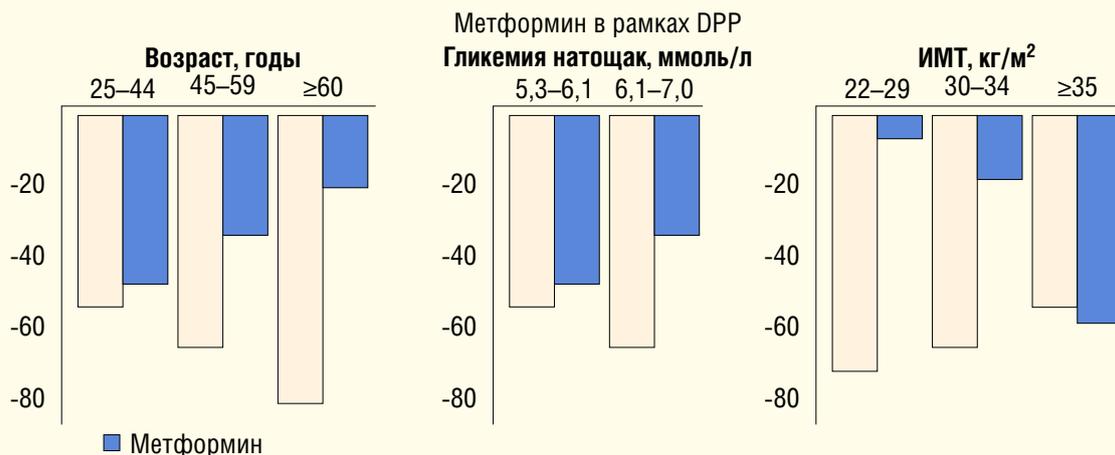
Лица 40 лет с ИМТ ≥ 25 кг/м²:

- низкая физическая активность;
- лица первого родства больных СД2;
- женщины с ГСД в анамнезе;
- лица с АГ
 - ЛПВП-хс < 0,9 ммоль/л;
 - ТГ > 2,8 ммоль/л;
- синдром поликистозных яичников;
- начальные нарушения углеводного обмена

Таблица 2. Эффективность метформина в профилактике сахарного диабета типа 2

Мета-анализ 3 исследований применения метформина при предиабете					
исследование или подкатегория	лечение n/N	контроль n/N	ОШ 95% ДИ	вес	ОШ 95% ДИ
Li и соавт.	1/33	6/37	←■	1,88	0,16 (0,02–1,42)
Knowler и соавт. (OB)	233/1073	313/1082	■	83,56	0,68 (0,56–0,83)
Ramachandran и соавт.	52/128	73/133	■	14,56	0,56 (0,34–0,92)
Общий результат 95% ДИ Всего событий: 286 (лечение), 392 (контроль) Тест на гетерогенность: $\chi^2=2,12$; $p=0,35$; $I^2=5,8\%$ Тест на суммарный эффект: $Z=4,60$, $p<0,00001$	1234	1252	◆	100	0,65 (0,55–0,78)
			0,1 0,2 0,5 1 2 5 10		
			В пользу лечения	В пользу контроля	

ДИ – доверительный интервал; OB – общая выборка; ОШ – отношение шансов.



Эффективность метформина в профилактике сахарного диабета типа 2 в зависимости от массы тела и возраста (адаптировано по: N. Engl J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 393–403).

Список литературы

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т. 1. – С. 84–85.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т. 16. – С. 208–209.
3. Атлас IDF. 7-е изд., 2015.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №2. – С. 104–112.
5. Garber A.J. et al. AACE/ACE Comprehensive type 2 diabetes management algorithm 2017 // Endocrine Practice. – 2017. – Vol. 23. – N2. – P. 207–227.
6. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017 // J. Clin. Appl. Res. Educ. – 2007. – Vol. 40. – Supp. 1, January 2017.
7. DPP Research Group // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 393–403.
8. DPPOS. Lancet Diabetes Endocrinol. Published online September 14, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0).
9. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of WHO/IDF Consultation. – 2006.
10. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and ADA diagnostic criteria. The DECODE study group // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – N9179. – P. 617–621.
11. Selvin E., Steffes M.W. et al. N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – N9. – P. 800–811.

Впервые опубликовано в журнале для непрерывного медицинского образования врачей «Эндокринология: новости, мнения, обучение», №1, 2017 г., стр. 78–87.

ГЛЮКОФАЖ® XR

Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название

Глюкофаж® XR

Международное непатентованное

название:

Метформин

Лекарственная форма:

Таблетки пролонгированного действия 750 мг и 1000 мг

Показания к применению

- Снижение риска и профилактика сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с избыточным весом, с нарушением толерантности к глюкозе и/или нарушенной гликемией натощак и/или повышенным уровнем гликированного гемоглобина, у которых: высокий риск развития сахарного диабета 2 типа; прогрессирует сахарный диабет 2 типа, несмотря на активное изменение образа жизни в течение 3–6 месяцев.
- Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов, особенно у пациентов с избыточным весом, когда диетотерапия и физические нагрузки не приводят к надлежащему гликемическому контролю.

Глюкофаж® XR может применяться в форме монотерапии, или в сочетании с другими оральными противодиабетическими средствами, или с инсулином.

Способ применения и дозы

Взрослые пациенты с нормальной функцией почек (СКФ ≥ 90 мл/мин.)

Снижение риска развития сахарного диабета

- лечение должно быть начато с дозы 500 мг 1 раз в сутки во время ужина
- через 10–15 дней от начала терапии рекомендовано провести оценку уровня гликемии (глюкозотолерантный тест и/или уровень гликемии натощак и/или гликированный гемоглобин должны быть в пределах нормы). Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 4 таблетки (2000 мг) в сутки во время ужина
- рекомендован регулярный мониторинг (каждые 3–6 месяцев) гликемического статуса (оценка глюкозотолерантного теста, гликемии натощак, гликированного гемоглобина)
- решение о повторной оценке продолжения терапии может быть принято в случае, если пациент успешно модифицировал образ жизни и питания

Монотерапия и сочетание с другими оральными противодиабетическими средствами

Таблетки пролонгированного действия 750 мг:

Глюкофаж® XR 750 мг предназначен для пациентов, которые уже получали таблетки метформина (длительного или немедленного высвобождения). Доза Глюкофаж® XR 750 мг должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток метформина (длительного или немедленного высвобождения), до 1500 мг максимально, следует принимать с вечерним приемом пищи.

После 10–15 дней лечения рекомендуется проверить при помощи измерения глюкозы в крови, что доза Глюкофаж® XR 750 мг достаточна.

Таблетки пролонгированного действия 1000 мг:

Глюкофаж® XR 1000 мг следует принимать один раз в день с вечерним приемом пищи, при этом максимальная рекомендуемая доза составляет 2 таблетки в день.

Глюкофаж® XR 1000 мг предусмотрен для поддерживающей терапии у пациентов, в данное время принимающих либо 1000 мг, либо 2000 мг метформина гидрохлорида. При переходе суточной дозы Глюкофаж® XR должна быть экви-

валентна текущей суточной дозе метформина гидрохлорида.

Для пациентов, получающих метформин гидрохлорид в дозе более 2000 мг в день, переход на Глюкофаж® XR не рекомендован.

Если гликемического контроля не удается достичь при приеме максимальной дозы Глюкофаж® XR в 2000 мг один раз в день, то следует рассматривать режим приема два раза в день, при котором обе дозы принимаются с пищей, во время утреннего и вечернего приема пищи. Если гликемического контроля все же достичь не удается, пациентов можно перевести на стандартные таблетки метформина гидрохлорида с максимальной суточной дозой 3000 мг в день.

Побочные действия

Во время начала лечения наиболее частыми нежелательными реакциями является тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, которые в большинстве случаев проходят самопроизвольно.

Расстройства нервной системы: искажение вкусовых ощущений

Желудочно-кишечные расстройства: тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита. Переносимость для желудочно-кишечного тракта можно повысить путем медленного увеличения дозы.

Противопоказания:

гиперчувствительность к метформину или любым вспомогательным веществам; любой вид метаболического ацидоза (лактатацидоз, диабетический кетоацидоз); диабетическая прекома; тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин.); почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин.); острые заболевания с потенциалом изменения функции почек, такие как: обезвоживание, тяжелая инфекция, шок. Острое или хроническое заболевание, которое может приводить к гипоксии тканей, такое как: сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок. Печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм.

Лекарственные взаимодействия

Нерекомендуемые сочетания

Алкоголь

Острая алкогольная интоксикация ассоциирована с повышенным риском кислomолочного ацидоза при острой алкогольной интоксикации. **Йодсодержащие контрастные средства:** Применение метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования с применением йодсодержащих контрастных средств и возобновлять не ранее, чем через 48 часов после исследования и только после того, как функция почек была повторно проанализирована и не было выявлено последующих ухудшений. **Сочетания, требующие мер предосторожности при их применении** Некоторые лекарственные средства, такие как НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, особенно петлевые, могут повышать риск возникновения лактатацидоза вследствие их потенциального отрицательного влияния на функцию почек.

Лекарственные препараты с присущей гипергликемической активностью

Например, глюкокортикоиды (при системном и местном пути введения) и симпатомиметики. Может потребоваться более частый мониторинг уровня глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости следует скорректировать дозировку метформина при лечении другим препаратом и при прекращении его приема. При совместном применении метформина с дру-

гими лекарственными средствами необходимо соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью из-за возможного повышения концентрации метформина в плазме.

Особые указания

Беременность и лактация

Неконтролируемый диабет во время беременности (диабет при беременности или постоянный) ассоциирован с повышенным риском врожденных пороков и перинатальной смертности. Ограниченное количество данных о применении метформина у беременных женщин не свидетельствует о повышенном риске развития врожденных пороков. Исследования на животных не свидетельствуют о неблагоприятном влиянии на беременность, развитие эмбриона или плода, роды или постнатальное развитие.

Когда пациентка планирует забеременеть, и во время беременности, рекомендуется не проводить лечение диабета метформином, а применять инсулин для поддержания уровня глюкозы в крови настолько близким к нормальному, насколько это возможно, чтобы снизить риск пороков развития у плода. Метформин экскретируется в грудное молоко человека. У вскармливаемых грудью новорожденных/младенцев никаких нежелательных явлений не выявлялось. Однако, поскольку имеются лишь ограниченные данные, грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения метформином. Решение о прекращении грудного вскармливания должно приниматься с учетом оценки пользы грудного вскармливания и потенциального риска нежелательного влияния на человека.

Детородная функция

Метформин не влиял на детородную функцию самок и самцов крыс, когда его вводили в дозах до 600 мг/кг/день, что приблизительно втрое больше максимальной рекомендуемой дозы для человека на основании сравнения площади поверхности тела.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Монотерапия метформином не вызывает гипокалиемии и, следовательно, не оказывает действия на способность управлять автомобилем и механизмами.

Однако пациентам следует проявлять бдительность в отношении риска гипокалиемии, когда метформин применяется в сочетании с другими противодиабетическими средствами (например, производными сульфонилмочевины, инсулином или меглитинидами).

Условия отпуска из аптек:

По рецепту

Производитель Мерк КГаА, Германия

Держатель регистрационного удостоверения

Мерк Сероно Лтд, Фелтем, Великобритания

Наименование и страна предприятия-упаковщика

Мерк Сантэ с.а.с., Франция

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:
ТОО «Ацино Каз»

г. Алматы, ул. Бегалина, 136 «А»

Номер телефона: +7 (727) 291-61-51

Адрес электронной почты: PV-KAZ@acino.swiss

Проблемы поддержания метаболической компенсации сахарного диабета 1 типа у подростков



Е.Б. Башнина – д.м.н., профессор, И.М. Царгасова
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

В статье представлено обсуждение основных факторов, препятствующих стойкой метаболической компенсации сахарного диабета 1 типа у подростков, которые необходимо учитывать при ведении пациента, подборе и контроле терапии, а также при обучении самих пациентов.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, инсулинотерапия, метаболическая компенсация, пубертатный период, сахарный диабет 1-го типа, симптозиум, эндокринология.

Difficulties of stable metabolic compensation of type 1 diabetes mellitus in adolescents

The purpose of this report is to discuss the main factors that prevent the stable metabolic compensation of type 1 diabetes mellitus in adolescents, which must be taken into account in the management of the patient, the selection and control of therapy, as well as in training the patients themselves and their parents to control the disease.

Keywords: insulin resistance, diabetes mellitus type 1, endocrinology.

Подростковый период – это переходная фаза развития между детством и взрослой жизнью, которая включает в себя биологические и психосоциальные изменения, связанные с половым созреванием [1].

У детей в пубертатном периоде отмечается крайне лабильное течение сахарного диабета (СД) 1 типа. Проблемы поддержания метаболической компенсации заболевания обусловлены как эндогенными, связанными с изменениями эндокринной регуляции на фоне пубертата, так и экзогенными, обусловленными психосоциальным становлением личности факторами [1, 2].

Исследования в области диabetологии свидетельствуют о том, что у пациентов с СД 1 типа в период полового созревания более высокий риск развития тяжелых сосудистых осложнений по сравнению с молодыми людьми, у которых развивается диабет после

полового созревания [3]. Также признано, что более высокие показатели хронической гипергликемии – HbA_{1c} – часто наблюдаются именно во время пубертатного периода [4].

Эндогенные факторы, приводящие к трудностям метаболической компенсации сахарного диабета 1 типа у подростков

Основным гормональным фактором, вызывающим трудности метаболической компенсации СД 1 типа в пубертатном периоде, является инсулинорезистентность (ИР). Дети и подростки с СД 1 типа имеют очень широкий диапазон чувствительности к инсулину, который определяется по полу, возрасту, количеству жировой ткани и гликемическому контролю. Чувствительность к инсулину значительно снижается с началом полового созревания. Существу-

ют исследования, по результатам которых выявлено, что у девочек в период полового созревания ИР выражена сильнее, чем у мальчиков [6].

Пубертатный период характеризуется снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и появлением физиологической ИР в силу повышения секреции ряда гормонов и в первую очередь гормона роста и половых гормонов [3].

ИР у подростков с СД 1 типа выражается в возрастании потребности в инсулине более 1 ЕД/кг массы, достигающей в отдельных случаях 1,5 и даже 2 ЕД/кг. По сравнению со здоровыми лицами у подростков с СД повышена спонтанная секреция гормона роста (ГР). ГР обладает контринсулярным действием, и даже физиологическое увеличение его уровня в ночное время приводит к снижению чувствительности к инсулину [7].



Увеличение ИР особенно заметно в утренние часы в связи с гиперсекрецией ГР в ночное время, проявляется развитием феномена «утренней зари» и тем самым приводит к значительным трудностям достижения метаболической компенсации. Развитие феномена «утренней зари» требует пересмотра базисной терапии, нередко введения дополнительной инъекции короткого или ультракороткого инсулина в ранние утренние часы, решения вопроса целесообразности перевода на помповую инсулинотерапию [3, 7].

Гипогликемические эпизоды также являются одним из основных патогенетических факторов, определяющих лабильное течение СД у подростков и препятствующих достижению метаболической компенсации.

Факторы риска гипогликемий:

- нарушение режима терапии: увеличение дозы инсулина, уменьшение количества пищи, физические нагрузки;
- низкий уровень гликированного гемоглобина;
- снижение чувствительности к автономным симптомам;
- ночное время;
- прием алкоголя;
- сопутствующие заболевания – целиакия (вследствие нарушенного всасывания) и гипокортицизм (вследствие снижения уровня контринсулярных гормонов) [3].

В многочисленных исследованиях получены убедительные данные о повышении риска развития гипогликемии по мере снижения уровня HbA_{1c} .

Перенесенные гипогликемии, истощение адреналовой и гликогеновой контррегуляции и развивающаяся автономная нейропатия приводят к развитию синдрома нечувствительности к гипогликемии. С другой стороны, страхи в отношении гипогликемии могут привести к ухудшению показателей метаболической компенсации.

Ночная гипогликемия отмечается у 13–56% подростков с СД 1 типа. Более чем у 50% подростков ночная гипогликемия протекает бессимптомно. Скрытая ночная гипогликемия может привести к гипергликемии утром и, если пациент или врач увеличат в связи с этим дозу инсулина, это может усугубить проблему. Ночная гликемия особенно опасна и может привести к синдрому «внезапной смерти в постели», который описывается у молодых людей и даже подростков с СД 1 типа [2].

Важным показателем компенсации СД является отсутствие частых гипогликемий. При стремлении добиться нормогликемии всегда повышен риск развития гипогликемических реакций. При этом необходимо стремиться к компромиссу между возможно максимально низким уровнем гликемии и отсутствием гипогликемических реакций [3].

Гипогликемические эпизоды и феномен «утренней зари» (гипергликемия в ранние утренние часы) у подростков – основные патогенетические факторы, определяющие лабильное течение СД, препятствующие достижению метаболической компенсации [7].

Перенесенный эпизод тяжелой гипогликемии у детей и подростков приводит к долгосрочному высокому риску повторной гипогликемии [8]. Поэтому клиницистам следует продолжать регулярно отслеживать историю гипогликемий при каждом посещении, обучать пациентов и семьи и, когда это возможно, корректировать терапию во избежание повторения гипогликемии [9].

С накоплением опыта ведения интенсивной терапии и совершенствования методов самоконтроля, а также по мере широкого внедрения аналогов инсулина и помповой инсулинотерапии количество случаев тяжелой гипогликемии снизилось до минимальных значений [3].

Экзогенные факторы, приводящие к трудностям метаболической компенсации сахарного диабета 1 типа у подростков

У подростков с СД 1 типа наблюдается более высокая распространенность аффективных расстройств (тревога, депрессия, расстройство питания, рискованное поведение) по сравнению с подростками без СД [10].

Исследования показали, что психические расстройства приводят к ухудшению управления и контроля СД и, как следствие, к ухудшению лабораторных показателей компенсации заболевания. И наоборот, по мере ухудшения гликемического контроля возрастает вероятность психических проблем [11].

Психосоциальными факторами, ухудшающими метаболическое управление СД 1 типа, являются:

- плохая поддержка/сплоченность семьи;
- один родитель;
- семейные стрессы/конфликты;
- наличие психического расстройства/расстройства пищевого поведения;
- чрезмерное давление сверстников;
- плохая приверженность терапии [12].

Жизненная ситуация, в которой оказывается ребенок, характеризуется высокой зависимостью от взрослых, безусловно, не только в материальном, но и в психологическом плане. Родители принимают решения о том, какое лечение он будет получать, как будет строиться его жизнь, но наиболее важно то, что именно от них зависит становление его психической сферы, развитие тех или иных характеристик и функций. Следовательно, отношение родителей к ребенку и присущий им стиль воспитания являются центральными факторами достижения как психологического благополучия ребенка, так и компенсации СД [13].

Наличие психологических симптомов и проблем с диабетом у детей и подростков часто зависят от так называемого семейного стресса. Исследования показали, что, хотя родительские психологические проблемы могут искажать восприятие контроля над диабетом ребенка, часто они связаны с плохой психологической адаптацией и контролем СД [14].

Распространенность расстройств пищевого поведения (РПП) среди подростков с СД 1 типа колеблется от 8% до 30%, что значительно выше, чем среди их недиабетических сверстников (1–4%), и чаще наблюдается у девочек, чем у мальчиков. Данная проблема серьезно препятствует поддержанию компенсации углеводного обмена [10].

РПП связаны с плохим метаболическим контролем, более ранним началом и быстрым развитием микрососудистых осложнений. РПП при СД 1 типа в основном проявляются нервной булимией, тогда как нервная анорексия встречается редко [10]. Больные СД 1 типа с нервной булимией постоянно озабочены приемом пищи, не могут удержаться от переедания, при этом наличие избыточной массы тела вызывает у них болезненный страх. Чтобы избежать прибавки массы тела, больные часто прибегают к пропуску инъекции инсулина, и возникающая при этом гипергликемия сопровождается глюкозурией и, следовательно, снижением массы тела [11].

В нескольких исследованиях были определены потенциальные факторы риска развития неупорядоченного питания и нарушения пищевого поведения, к ним относятся:

- женский пол;
- возраст 13–14 лет для девочек и старше 16 лет для мальчиков, связанный с гормональными и психоэмоциональными изменениями;
- увеличение массы тела (частично связанное с инсу-

линотерапией), которое приводит к отрицанию и неудовлетворенности собственной внешностью;

- постоянная озабоченность по поводу питания при СД;
- наличие расстройств пищевого поведения у родителей (особенно матери);
- наличие других психических расстройств (таких как депрессия, тревога или злоупотребление психоактивными веществами);
- проблемы в семейных отношениях (отсутствие доверия к родителям в отношении контроля диабета) [10].

При пятилетнем наблюдении хотя бы один эпизод РПП отмечался у 51% подростков с СД 1 типа. РПП у больных СД повышают риск развития осложнений (ретинопатии, нейропатии, дислипидемии, госпитализации по поводу декомпенсации СД и кетоацидоза) и смертность [4].

Рискованное поведение также создает трудности метаболической компенсации СД у подростков [3]. Рискованное поведение включает в себя в первую очередь употребление алкоголя и запрещенных препаратов. Подростки нуждаются в повторных циклах обучения на новом информационном уровне в школе самоконтроля, а также в доверительных беседах с врачом. Такие проблемы, как нарушение функции головного мозга, формирование зависимости, влияние на функцию печени, блокирование глюконеогенеза с возможностью развития тяжелых отсроченных гипогликемий при употреблении алкоголя, должны подробно обсуждаться с подростками. Подростки должны знать, что курение является дополнительным фактором риска развития сосудистых осложнений, а запрещенные препараты могут нарушать функцию головного мозга и увеличивать количество ошибок в отношении терапии СД. В беседе с подростком следует идти по пути обсуждения

решения возникающих проблем и минимизации рисков ошибок подросткового периода.

Периодическая психосоциальная оценка должна проводиться у всех подростков с СД 1 типа для раннего выявления психосоциальных проблем и своевременного направления к специалисту. Нередко подростки нуждаются в профессиональной помощи психологов [3].

Заключение

Несмотря на современные достижения в области терапии СД 1 типа, стойкая метаболическая компенсация у подростков является сложной задачей практической диабетологии.

Обучение методам управления заболеванием – ключ к успешному ведению больных с СД. Данные исследований в области терапевтического обучения свидетельствуют о том, что лечение СД у подростков должно быть основано на реализации комплексного подхода к поддержанию гликемического контроля, определяющего психосоциальную адаптацию молодых пациентов. Для достижения максимальной эффективности традиционных способов лечения СД необходимо предоставлять всем молодым людям с заболеванием и тем, кто за ними ухаживает, качественное, структурированное обучение. Мотивация подростков к осознанию ответственности за свое здоровье, повышение приверженности к постоянному эффективному самоконтролю являются одной из важнейших задач врача и родителей при работе с подростками [3].

Высокий риск сосудистых осложнений в подростковом возрасте требует приближения целевых показателей углеводного обмена к взрослой популяции, однако гормональные особенности и психологические аспекты подросткового возраста усложняют достижение этой цели и требуют больших усилий как семьи, так и органов здравоохранения.



Список литературы

1. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence, 2011.
2. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011.
3. Дедов И.И., Кураева Т.П., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. – ГЭОТАР-Медиа, 2013.
4. Plamper M., Gohlke B., Woelfle J., Konrad K., Rohrer T., Hofer S., Bonfig W., Fink K., Holl R.W. Interaction of Pubertal Development and Metabolic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus // J. Diabetes Res. – 2017; 2017: 8615769. Published online 2017 Nov 7.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. – 2017; 20 (1): 13–41.
6. Szadkowska A., Pietrzak I., Mianowska B., Bodalska-Lipińska J., H.A. Keenan, E. Toporowska-Kowalska, Mynarski W., Bodalski J. Original Article: Metabolism Insulin sensitivity in Type 1 diabetic children and adolescents. – 2007.
7. Башнина Е.Б., Корналевская А.О., Трясова Т.Ю. Инсулиноterapia у подростков с сахарным диабетом: проблемы и пути решения // Лечащий Врач. – 2012.
8. Pasaud D., Hermann J.M., Karges B., Rosenbauer J., Danne T., Dürr R., Herbst A., Lindauer S., Müther S., Pötzsch S., Raile K., Witsch M., Holl R.W. Initiative DPV. Risk of recurrent severe hypoglycemia remains associated with a past history of severe hypoglycemia up to 4 years: Results from a large prospective contemporary pediatric cohort of the DPV.
9. Blasetti A., Di Giulio C., Tocco A.M., Verrotti A., Tumini S., Chiarelli F., Altobelli E. Variables associated with severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. Published February 1. – 2011. – Vol. 12, Issue 1. – P. 4–10.
10. Kakleas K., Kandyla B., Karayianni C., Karavanaki K. Psychosocial problems in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Problèmes psychosociaux des adolescents atteints de diabète de type 1 (DT1) // Diabetes & Metabolism. – 2009. – Vol. 35. – P. 339–350.
11. Joshua S. Borusa, Lori Laffel. Adherence challenges in the management of type 1 diabetes in adolescents: prevention and intervention // Curr Opin Pediatr. – 2010 Aug; 22 (4): 405–411.
12. Clara Y.Ye., Thor C. Jeppson, Ellen M. Kleinmaus, Harald M. Kliems, Jennifer M. Schopp, MA, Elizabeth D. Cox. Outcomes That Matter to Teens With Type 1 Diabetes // Diabetes Educ. – 2017 Jun; 43 (3): 251–259. Published online 2017 Mar 21.
13. Karishma A. Datye, Daniel J. Moore, William E. Russell, Sarah S. Jaser. A Review of Adolescent Adherence in Type 1 Diabetes and the Untapped Potential of Diabetes Providers to Improve Outcomes // Curr Diab Rep. – 2015 Aug; 15 (8): 621.
14. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Psychological care of children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes. – 2009; 10 (Suppl. 12): 175–184.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №3, 2018 г., стр. 19–21.

Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа

Г.Р. Галстян¹ – д.м.н., профессор, Е.А. Каратаева², Е.А. Юдович²

¹ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, г. Москва

² ООО «Лилли Фарма», г. Москва

Агонисты рецепторов (АР) глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) представляют собой класс сахароснижающих препаратов, разрабатываемых в течение последних 15 лет. ГПП-1 – это пептид, синтезируемый в желудочно-кишечном тракте человека, который вносит значимый вклад в контроль постпрандиальной гликемии, стимулируя глюкозозависимую секрецию инсулина. При сахарном диабете 2 типа (СД2) отмечается снижение «инкретинового эффекта» за счет недостаточности секреции ГПП-1 или ответа на него, что может быть компенсировано применением АР ГПП-1. Эти препараты также оказывают другие эффекты, типичные для ГПП-1, которые включают глюкозозависимое снижение секреции глюкагона, задержку скорости опорожнения желудка, снижение потребления пищи, улучшение функции левого желудочка и снижение артериального давления. АР ГПП-1 короткого действия вводят 1 р./сут. (ликсисенатид) или 2 р./сут. (эксенатид); АР ГПП-1 длительного действия вводят 1 р./сут. (лираглутид) или 1 р./нед. (эксенатид с медленным высвобождением, дулаглутид, албиглутид). Все АР ГПП-1 значительно снижают уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов с СД2 и недостаточным гликемическим контролем на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП). По сравнению с другими сахароснижающими препаратами АР ГПП-1 обеспечивают лучший гликемический контроль, обладая дополнительным преимуществом в виде снижения массы тела. В рамках данного класса АР ГПП-1 длительного действия более эффективны, чем АР ГПП-1 короткого действия, характеризуясь сходным или более низким риском гипогликемии и более низкой частотой нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Результаты прямых сравнительных исследований и данные обзорного мета-анализа показывают, что лираглутид, вводимый 1 р./сут., является АР ГПП-1, наиболее эффективно снижающим уровень HbA_{1c}. Дулаглутид – это единственный АР ГПП-1, вводимый 1 р./нед., который продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с лираглутидом. Использование в клинической практике АР ГПП-1, вводимых 1 р./нед., предлагает пациентам дополнительные преимущества в виде меньшего количества инъекций и простых в использовании предзаполненных шприц-ручек. Несмотря на относительно недавнюю разработку АР ГПП-1, международные руководства по терапии сахарного диабета признают преимущества этого класса препаратов и рекомендуют их в качестве варианта лечения пациентов с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, глюкагоноподобный пептид-1, рецептор(ы) глюкагоноподобного пептида-1, гипогликемические препараты, инкретины.

Gagik R. Galstyan¹ – MD, PhD, Professor, Evgeniya A. Karataeva², Ekaterina A. Yudovich² – MD

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow

² Lilly Pharma Ltd, Moscow

Evolution of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (GLP-1RAs) are a class of antidiabetic drugs developed over the past 15 years. GLP-1, a gastrointestinal peptide hormone that contributes to the postprandial «incretin effect», stimulates glucose-dependent insulin secretion. The incretin effect is greatly diminished in type 2 diabetes, but can be restored by GLP-1RAs. These drugs also exert other GLP-1 effects, including reducing glucagon secretion, delaying gastric emptying, reducing food intake, improving cardiac ventricular function, and lowering blood pressure. Short-acting GLP-1RAs are administered once daily (lixisenatide) or twice daily (exenatide); long-acting GLP-1RAs are administered once daily (liraglutide) or once weekly (slow-release exenatide, dulaglutide, albiglutide). All GLP-1RAs significantly reduce glycated hemoglobin (HbA_{1c}) in patients with type 2 diabetes whose



glycemic control is inadequate with oral antidiabetic drugs. Compared with other antidiabetic medications, GLP-1RAs provide better glycemic control with the additional benefit of weight loss. Within this class, long-acting GLP-1RAs are more efficacious than short-acting GLP-1RAs, with similar or lower risk of hypoglycemia and lower incidence of gastrointestinal adverse effects. Head-to-head trials and a network meta-analysis suggest that once daily liraglutide is the most effective GLP-1RA in reducing HbA_{1c}. Dulaglutide is the only once-weekly GLP-1RA demonstrated to be noninferior to liraglutide. The once-weekly GLP-1RAs offer additional advantages to patients, including fewer injections and easy-to-use, single-dose pen devices. Despite the relatively recent development of GLP-1RAs, international diabetes guidelines recognize the benefits of this class of drugs and recommend them as a treatment option for patients with type 2 diabetes.

Keywords: diabetes mellitus type 2, glucagon-like peptide-1, glucagon-like peptide-1 receptor, hypoglycemic agents, incretins.

Прогресс в понимании патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития сахарного диабета 2 типа (СД2), привел к появлению новых классов сахароснижающих препаратов. Одним из таких классов являются агонисты рецепторов (АР) глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Использование АР ГПП-1 рекомендовано действующими национальными и международными руководствами по терапии сахарного диабета [1–3]. Так, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [4], использование АР ГПП-1 рассматривается в качестве варианта медикаментозного лечения СД2 как в монотерапии, так

и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП); например, метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионами, при надлежащем гликемическом контроле на фоне монотерапии или комбинированной терапии. АР ГПП-1 короткого действия вводят 1 р./сут. (ликсисенатид) или 2 р./сут. (эксенатид); АР ГПП-1 длительного действия вводят 1 р./сут. (лираглутид) или 1 р./нед. (эксенатид с медленным высвобождением, дулаглутид, албиглутид).

Настоящий обзор посвящен описанию физиологии и механизмов действия ГПП-1, разработке АР ГПП-1 для лечения СД2, а так-

же сравнению характерных для различных АР ГПП-1 показателей эффективности, безопасности и анализу предпочтений пациентов. При обобщении эффективности и безопасности АР ГПП-1 мы решили сосредоточиться на их использовании в качестве средств дополнительной терапии у пациентов с ненадлежащим гликемическим контролем на фоне приема ПССП, поскольку эта ситуация является основным показанием к применению данного инновационного класса препаратов. В то же время, было показано, что АР ГПП-1 эффективны в качестве средств монотерапии и дополнения к инсулинотерапии [1–3].

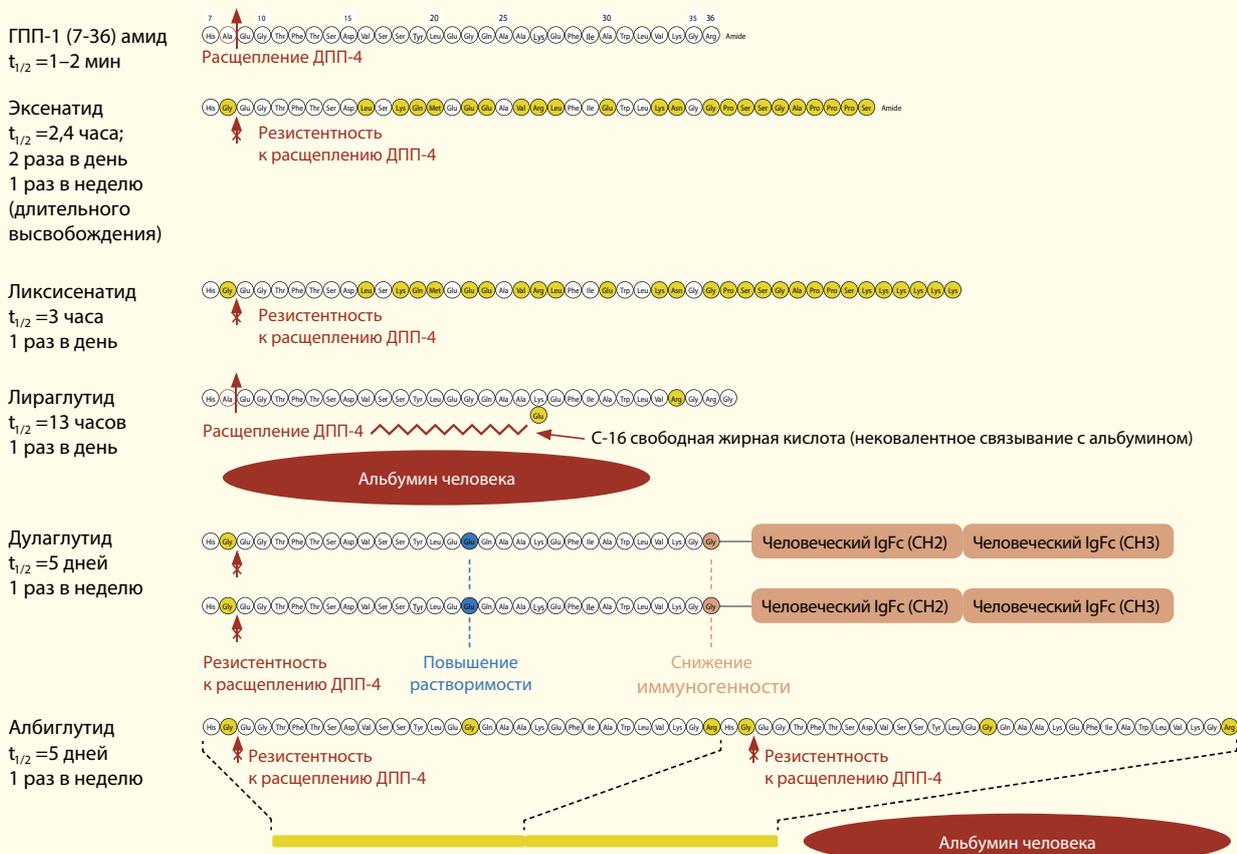


Рисунок 1. Структура глюкагоноподобного полипептида-1 (ГПП-1) и агонистов рецепторов ГПП-1
 Сокращения: ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4.

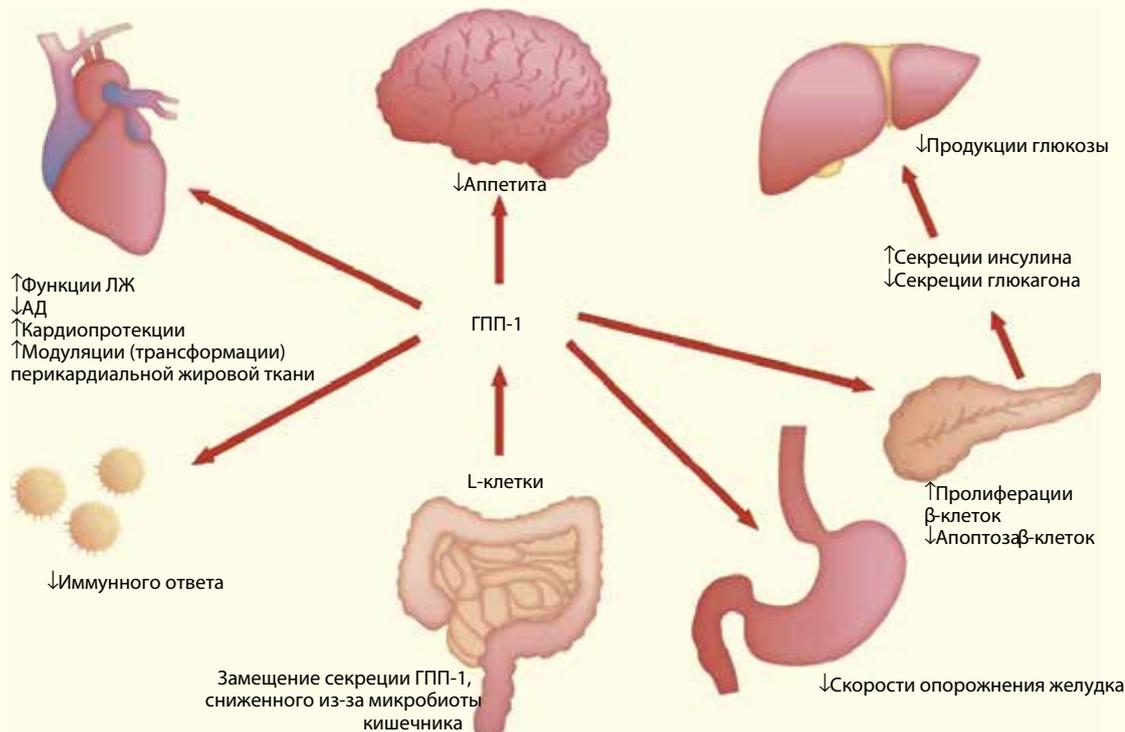


Рисунок 2. Физиологические эффекты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)

Физиология глюкагоноподобного пептида-1

Инкретиновый эффект

Секреция инсулина в ответ на пероральный прием глюкозы является более выраженной, чем в ответ на внутривенное введение эквивалентного количества глюкозы [5]. Этот феномен показывает, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) определенным образом передает информацию о приеме пищи поджелудочной железе, что способствует секреции инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в плазме. Позднее было показано, что данный эффект опосредуется гормонами, секретируемыми в ЖКТ, в частности ГПП-1 и глюкозозависимым инсулиноотропным пептидом (ГИП), этот эффект был назван «инкретиновым эффектом» [6]. Приблизительно 50% нормального инсулинового ответа на пероральный прием глюкозы объясняется именно инкретиновым эффектом [6]. Важно отметить, что инкретиновый эффект заметно снижен у пациентов с СД2 [7].

Хотя механизмы снижения инкретинового эффекта при сахарном диабете не совсем понятны, скорее

всего, это не обусловлено уменьшением секреции ГИП или ГПП-1 [7], хотя существуют предварительные свидетельства того, что нарушение микробиоты кишечника при сахарном диабете способно уменьшать секрецию ГПП-1 [8]. Важно отметить, что ГПП-1 (но не ГИП) остается по меньшей мере частично эффективным у пациентов с СД2 [7]. Как следствие, было доказано, что ГПП-1 имеет потенциальную терапевтическую ценность при СД2.

Структура, секреция и метаболизм ГПП-1

ГПП-1 секретируется L-клетками эпителия дистальных отделов кишечника в ответ на прием пищи, особенно глюкозы, других углеводов и жиров [6]. Секреция ГПП-1 также модулируется гормонами, включая ГИП, и блуждающим нервом, который, как считается, опосредует влияние ГИП в организме человека [6]. ГПП-1 представляет собой пептид, состоящий из 30 или 31 аминокислоты, образующийся из полипептидного предшественника, из которого также образуются глюкагон, ГПП-2 и некоторые другие биологически активные пептиды (рис. 1). Хотя предшественник экс-

прессируется в нескольких тканях, включая L-клетки, альфа-клетки поджелудочной железы и нейроны ствола мозга и гипоталамуса, то какие активные пептиды продуцируются из него, зависит от тканеспецифической экспрессии различных протеолитических ферментов [6, 9]. В L-клетках ГПП-1 главным образом преобразуется до амидированного с C-конца пептида – ГПП-1 (7–36) NH₂ [6, 9] (см. рис. 1). Эти формы ГПП-1 одинаково эффективно стимулируют секрецию инсулина [6], хотя амидированная форма может быть немного более устойчива к C-концевой деградации [9].

Как и в случае многих пептидных гормонов, период полувыведения ГПП-1 из кровотока очень короткий (1–2 минуты) [6, 9] (см. рис. 1). Основным этапом деградации ГПП-1 является удаление двух N-концевых аминокислот под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (см. рис. 1). Образующийся после воздействия ДПП-4 ГПП-1 (9–36) NH₂ связывается с рецепторами ГПП-1 с аффинностью, которая составляет лишь 1% от аффинности интактного ГПП-1 [6]; таким образом, воздействие фермента ДПП-4 эффек-



тивно инактивирует ГПП-1. Как и АР ГПП-1, препараты группы ингибиторов ДПП-4, такие как ситаглиптин, в последние годы успешно разрабатывались в качестве потенциальных сахароснижающих препаратов для терапии СД2.

Эффекты ГПП-1

Эффекты ГПП-1 опосредованы трансмембранными рецепторами ГПП-1, связанными с G-белком [9]. Активация рецептора ГПП-1 стимулирует внутриклеточный сигнальный каскад аденилатциклаза-циклической АМФ-киназы А, в результате чего реализуется большинство эффектов ГПП-1 [9]. Тем не менее в функционировании ГПП-1 и его рецепторов также участвуют другие внутриклеточные сигнальные пути [9].

Основным эффектом ГПП-1 является стимуляция секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы (рис. 2). Важно отметить, что стимуляция секреции инсулина под действием ГПП-1 строго зависит от уровня глюкозы крови, и при отсутствии повышения уровня глюкозы в плазме пептид оказывает минимальный эффект [9]. Повышение уровня глюкозы в плазме увеличивает поглощение глюкозы бета-клетками, что приводит к закрытию калиевых каналов, деполяризации бета-клетки и открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов. Последующий приток кальция в бета-клетку вызывает секрецию инсулина. При активации под действием ГПП-1 протеинкиназа А дополнительно ингибирует калиевые каналы, продлевая деполяризацию клетки и увеличивая секрецию инсулина. Как уже упоминалось, стимулирующее влияние ГПП-1 на секрецию инсулина остается практически интактным при СД2.

ГПП-1 также способствует транскрипции и синтезу инсулина в бета-клетках, которые опосредуются протеинкиназой А и другими сигнальными путями [6]. Это действие ГПП-1 увеличивает количество инсулина, доступного для стимулируемой глюкозой секреции

даже в отсутствие ГПП-1. Доклинические данные свидетельствуют о том, что ГПП-1 также может увеличивать массу бета-клеток, стимулируя регенерацию и пролиферацию, а также ингибируя апоптоз [10]. Хотя этот эффект еще не подтвержден в исследованиях с участием людей, в случае его наличия использование АР ГПП-1 может способствовать замедлению потери массы бета-клеток, что является важным аспектом терапии с учетом прогрессирующего течения СД2 [10].

ГПП-1 также действует на альфа-клетки поджелудочной железы, ингибируя секрецию глюкагона. Глюкагон поддерживает или повышает уровень глюкозы в плазме посредством ряда механизмов, реализуемых главным образом в печени и включающих усиление распада гликогена и увеличение синтеза глюкозы из аминокислот [11]. Секреция глюкагона регулируется непосредственно уровнем глюкозы в плазме крови и косвенно уровнем инсулина [11]. При сахарном диабете недостаточная секреция инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в плазме крови приводит к недостаточному подавлению секреции глюкагона [11]. ГПП-1 подавляет секрецию глюкагона натощак и после приема пищи, что приводит к снижению концентраций глюкозы в крови натощак [5]. В отличие от ГПП-1, ГИП не ингибирует (а в некоторых случаях может усиливать) секрецию глюкагона [7].

ГПП-1 замедляет скорость опорожнения желудка, что способствует уменьшению колебаний постпрандиальной гликемии [5, 9, 12]. Угнетение моторики желудочно-кишечного тракта и замедление скорости опорожнения желудка, вероятно, опосредовано блуждающим нервом [12]. ГПП-1 также усиливает чувство насыщения и уменьшает потребление пищи, что может быть отчасти связано с задержкой опорожнения желудка, обеспечивая пролонгированную стимуляцию механических (растяжение) и распознающих питательные вещества рецепторов насыщения в желудочно-кишечном

тракте [13]. Однако влияние ГПП-1 на потребление пищи также отмечается у здоровых добровольцев, которые не принимали пищу недавно [13]. Уменьшение потребления пищи может быть опосредовано прямым воздействием ГПП-1 на сенсорные нейроны, расположенные в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, или на печеночно-воротный кровоток, хотя точные механизмы не установлены [13]. Также возможно прямое воздействие на центральную нервную систему [9, 13]. Рецепторы ГПП-1 присутствуют в центрах гипоталамуса, которые регулируют потребление пищи, инфузия ГПП-1 в желудочки мозга крыс уменьшает потребление пищи. Гематоэнцефалический барьер в этих центрах может быть достаточно проницаем, чтобы позволить циркулирующему периферически секретированному ГПП-1 поступать к этим нейронам. ГПП-1 также синтезируется в стволе головного мозга, хотя потенциальная роль центрально продуцируемого ГПП-1 в регуляции аппетита и чувства насыщения окончательно неясна.

ГПП-1 может оказывать благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему. Доклинические и клинические исследования показывают, что ГПП-1 может оказывать широкий спектр эффектов в отношении сердечно-сосудистой системы, включая повышение частоты сердечных сокращений, улучшение функции желудочков после острой ишемии миокарда или в случае дилатационной кардиомиопатии, а также возможные кардиопротективные эффекты [14]. Часть этих положительных эффектов может быть опосредована модуляцией жировой ткани внутри и вокруг сердца и его сосудов, при которой этот жир приобретает фенотип бурой жировой ткани, которая ослабляет местное воспаление и атерогенез [15]. Кроме того, последние клинические исследования показывают, что АР ГПП-1 снижают риск развития сердечно-сосудистых событий [16–18].

Наконец, ГПП-1 может ослаблять воспаление и иммунные реакции, дисрегуляторная роль которых

Таблица 1. Преимущества и недостатки АР ГПП-1 при использовании у пациентов с СД2 и недостаточным контролем гликемии на фоне терапии ПССП

	Преимущества	Недостатки
АР ГПП-1 в сравнении с ПССП ^a	<ul style="list-style-type: none"> Лучший контроль гликемии Снижение массы тела Сравнимая безопасность и переносимость Потенциальные преимущества в отношении сердечно-сосудистой системы 	<ul style="list-style-type: none"> Требуется инъекционное введение Преходящие тошнота, рвота
АР ГПП-1 в сравнении с инсулином	<ul style="list-style-type: none"> Сравнимый (препараты короткого действия) или лучший (препараты длительного действия) гликемический контроль Более выраженный эффект в отношении контроля постпрандиальной гликемии Более низкий риск гипогликемии Снижение, а не повышение массы тела Меньшая частота инъекций (препараты длительного действия) Потенциальные преимущества в отношении сердечно-сосудистой системы 	<ul style="list-style-type: none"> Менее выраженный эффект в отношении контроля гликемии натощак Преходящие тошнота, рвота
АР ГПП-1 длительного действия в сравнении с АР ГПП-1 короткого действия	<ul style="list-style-type: none"> Сравнимый или лучший гликемический контроль Более выраженный эффект в отношении контроля гликемии натощак Сравнимое или большее снижение массы тела Сравнимый или более низкий риск гипогликемии Более низкая частота тошноты, рвоты Меньшая частота инъекции Большая приверженность лечению 	<ul style="list-style-type: none"> Менее выраженный эффект в отношении контроля постпрандиальной гликемии

Примечания: ^a Включают производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы и ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

Сокращения: АР ГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты.

при СД2 получает все более широкое признание [8, 9, 14]. Доклинические и клинические исследования начальных фаз показывают, что ГПП-1 и АР ГПП-1 оказывают противовоспалительное действие, воздействуя либо непосредственно на иммунные клетки, либо косвенно – через влияние на обмен веществ и снижение массы тела [8, 9, 14].

Клинические преимущества АР ГПП-1 в сравнении с другими противодиабетическими препаратами

В целом АР ГПП-1 при добавлении их к терапии ПССП (как правило, к метформину в комбинации с ПССП или без) обеспечивают лучший гликемический контроль, чем интенсификация сахароснижающей терапии с использованием производных сульфонилмочевины, тиазолидиндионов и ингибиторов ДПП-4 (табл. 1). Терапия АР ГПП-1 также обладает преимуществом в виде большего снижения массы тела, чем в случае ПССП. Снижение

массы тела, скорее всего, связано с задержкой скорости опорожнения желудка и уменьшением потребления пищи под влиянием АР ГПП-1, как описано выше. Применение АР ГПП-1, как правило, хорошо переносится, хотя часто бывает сопряжено с тошнотой и другими побочными эффектами со стороны ЖКТ. Данные побочные эффекты, как правило, являются легкими и преходящими и обусловлены прямым и косвенным действием АР ГПП-1 на ЖКТ.

Эффективность АР ГПП-1 в сравнении с другими сахароснижающими препаратами была подтверждена в рамках системного мета-анализа, который показал, что АР ГПП-1 (при добавлении к терапии метформином) обеспечивают более эффективный контроль гликированного гемоглобина (HbA_{1c}; среднее изменение от исходного уровня в сравнении с плацебо [95% доверительный интервал (ДИ)]: -1,02% [-1,17%, -0,86%]), чем производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, глиниды,

ингибиторы альфа-глюкозидазы и ингибиторы ДПП-4 (среднее изменение от исходного уровня в диапазоне от -0,66% до -0,82%) [19]. Гликемический контроль при применении АР ГПП-1 был сопоставим с контролем гликемии на терапии базальным инсулином или готовыми смесями инсулина [19]. Снижение массы тела при применении АР ГПП-1 также было значимо большим (среднее [95% ДИ] по сравнению с исходным уровнем: -1,66 кг [-2,26 кг, -1,09 кг]), чем при применении любых других классов сахароснижающих препаратов, за исключением ингибиторов альфа-глюкозидазы; применение большинства других классов препаратов сопровождалось повышением массы тела [19]. Если говорить о безопасности, то АР ГПП-1 не повышают риск гипогликемии в сравнении с плацебо (отношение шансов (odds ratio) [95% ДИ]: 0,92 [0,42, 2,07]), риск гипогликемии при применении АР ГПП-1 был значимо ниже, чем при применении производных сульфонилмочевины, гли-



нидов, базального инсулина и готовых смесей инсулина [19].

На сегодняшний день отсутствуют данные прямых сравнительных исследований АР ГПП-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2), еще одного нового класса сахароснижающих препаратов. Результаты мета-анализа демонстрируют, что 12–24-недельная терапия ингибиторами НГЛТ-2 в комбинации с метформинном приводила к изменению среднего (95% ДИ) уровня HbA_{1c} от исходного уровня на $-0,47\%$ ($-0,66\%$, $-0,27\%$) и массы тела на $-2,28$ кг ($-2,67$ кг, $-1,88$ кг) в сравнении с плацебо [20]. Хотя эти результаты нельзя непосредственно сравнивать с результатами мета-анализов по изучению АР ГПП-1, они в целом позволяют предполагать, что АР ГПП-1 эффективнее контролируют гликемию, чем ингибиторы НГЛТ-2, но при менее выраженном снижении массы тела. Эта мысль дополнительно подкрепляется результатами недавно проведенного системного мета-анализа, в ходе которого был сделан вывод, что лираглутид (особенно в дозе 1,8 мг/сут.) приводит к значимо большему снижению уровня HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак, чем ингибиторы НГЛТ-2, при аналогичном снижении массы тела [21].

Учитывая, что и АР ГПП-1, и ингибиторы ДПП-4 являются препаратами с инкретиновым механизмом действия, полезно сравнить эффективность и безопасность этих двух классов препаратов. В двух последних мета-анализах АР ГПП-1 были значимо более эффективны, чем ингибиторы ДПП-4 в снижении уровня HbA_{1c} и влиянии на динамику массы тела при использовании в комбинации с метформинном или другими ПССП [22, 23]. Однако частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ при применении АР ГПП-1 была выше, чем при применении ингибиторов ДПП-4 [22, 23]. Хотя и АР ГПП-1, и ингибиторы ДПП-4 модулируют одни и те же физиологические пути, АР ГПП-1 обладают большей эффективностью, скорее все-

го потому, что ингибиторы ДПП-4 повышают концентрацию ГПП-1 только в 2–3 раза [24]. Кроме того, действие ингибиторов ДПП-4 зависит от эндогенной секреции ГПП-1, которая имеет место главным образом после еды, тогда как АР ГПП-1 сохраняют относительно высокие концентрации в плазме в течение дня, что обуславливает более выраженный эффект в отношении контроля уровня глюкозы плазмы натощак [24].

Несмотря на некоторые опасения относительно потенциального повышения риска развития панкреатита, рака поджелудочной железы и рака щитовидной железы при использовании АР ГПП-1, несколько последних мета-анализов [22, 25] и крупных когортных исследований [26, 27] пришли к выводу, что АР ГПП-1 не ассоциированы с повышенным риском данных осложнений. АР ГПП-1 также не ассоциированы с каким-либо повышением смертности или частоты тяжелых сердечно-сосудистых явлений [28]. Действительно, последние данные свидетельствуют о том, что АР ГПП-1 могут снижать частоту сердечно-сосудистых исходов, включая смертность, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [16–18].

Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Учитывая физиологические эффекты ГПП-1, использование его в качестве сахароснижающего препарата представляется перспективным. Однако его клинический потенциал ограничивается быстрым разрушением ферментом ДПП-4. Было показано, что природный 39-аминокислотный амидированный пептид, называемый эксендином-4 (присутствует в яде аризонского ядозуба), связывается с рецептором ГПП-1 и активирует его *in vitro* [29]. Эксендин-4 имитировал физиологические эффекты ГПП-1, включая глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина, подавление секреции

глюкагона, задержку скорости опорожнения желудка и уменьшение потребления пищи [29]. Эксендин-4 на 53% гомологичен нативному ГПП-1 (см. рис. 1) и, что наиболее важно, устойчив к действию ДПП-4 вследствие замещения глицина аланином в положении 8 [29]. Таким образом, эксендин-4 был идентифицирован в качестве потенциального АР ГПП-1 с более длительным периодом полувыведения, чем ГПП-1, что непосредственно привело к разработке первого АР ГПП-1 эксенатида.

АР ГПП-1 короткого действия

Эксенатид является синтетической формой эксендина-4 и был первым АР ГПП-1 (Баета®, «АстраЗенека» [AstraZeneca], зарегистрирован в России в 2006 г.), успешно разработанным для терапевтического применения при СД2 [30]. Устойчивость эксенатида к действию ДПП4 удлиняет период его полувыведения приблизительно до 2,4 ч. при подкожном введении [30]. Учитывая этот средний период продолжительности периода полувыведения, эксенатид необходимо вводить 2 р./сут. (10 мкг 2 р./сут.): перед утренним и вечерним приемами пищи [30]. Многие АР ГПП-1, разработанные впоследствии, имеют более длительный период полувыведения, чем эксенатид 2 р./сут. (см. ниже); таким образом, эксенатид считается АР ГПП-1 короткого действия.

Ликсисенатид (Ликсумия®, «Саанофи-Авентис», зарегистрирован в России в 2014 г.) также является АР ГПП-1 короткого действия с периодом полувыведения 3 ч., подобно эксенатиду [30]. Несмотря на относительно короткий период полувыведения, ликсисенатид (20 мкг) вводится только 1 р./сут., до еды [30]. Ликсисенатид представляет собой 44-аминокислотный аналог эксендина-4 с нитью лизиновых остатков на С-конце (см. рис. 1).

АР ГПП-1 длительного действия

Необходимость в двукратном введении эксенатида способство-

вала разработке лекарственной формы эксенатида длительного действия (Баета[®] Лонг, «АстраЗенека», зарегистрирован в Европе в 2011 г., зарегистрирован в России в 2017 г.), в которой пептид инкапсулирован в биологически деградирующие микросферы. Хотя период полувыведения активного пептида, эксенатида, остается неизменным, его постепенное высвобождение из микросфер снижает частоту введения до 1 р./нед. (2 мг 1 р./нед.) [31]. Однако частота выработки антител к лекарственному средству при введении эксенатида 1 р./нед. намного выше, чем при его введении 2 р./сут. [32].

Лираглутид (Виктоза[®], «Ново Нордиск», зарегистрирован в России в 2010 г.) является аналогом ГПП-1 с длинной боковой цепью жирных кислот, присоединенной к лизину в положении 26, и замещением аргинина лизином в положении 34 (см. рис. 1). Эти модификации приводят к нековалентному связыванию с альбумином, который стабилизирует молекулу, препятствуя деградации под действием ДПП-4, и способствует агрегации в гептамеры [7]. Период полувыведения лираглутида составляет 13 ч., что позволяет вводить его 1 р./сут. (обычно 1,2 мг) независимо от приема пищи [30].

Дулаглутид (наряду с албиглутидом) был одним из первых разработанных ГПП-1 действительно длительного действия. Дулаглутид (Трулисити[®], «Эли Лилли энд Компани», зарегистрирован в России в 2016 г.) состоит из двух аналогов ГПП-1, ковалентно связанных посредством линкера с Fc-фрагментом модифицированной тяжелой цепи иммуноглобулина G4 человека, и производится с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Часть дулаглутида, которая является аналогом ГПП-1, была модифицирована для повышения устойчивости к расщеплению ДПП-4, увеличения растворимости и снижения иммуногенности [33]. Действительно, частота выработки антител к дулаглутиду ниже, чем к другим АР

ГПП-1 [32]. Связывание активных пептидов с крупным рекомбинантным белком значимо удлинит период полувыведения дулаглутида – примерно до 5 дней [30]. Учитывая это удлинение периода полувыведения, дулаглутид (обычно 1,5 мг) вводят 1 р./нед. [30].

Подобно дулаглутиду, албиглутид (Эперзан[®], «ГлаксоСмитКляйн», зарегистрирован в Европе в 2014 г., еще не зарегистрирован в России) состоит из двух копий аналога ГПП-1, слитого с крупным белком, в данном случае альбумином человека, и производится с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Период полувыведения (5 дней) и частота введения (1 р./нед., 30 мг) албиглутида очень сходны с данными показателями, характерными для дулаглутида [34].

Сравнение АР ГПП-1

Несмотря на общий механизм действия препаратов АР ГПП-1 короткого и длительного действия, существуют некоторые заметные различия в их эффективности и безопасности. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) 3-й фазы проводилось прямое сравнение АР ГПП-1 (табл. 2); результаты данных прямых сравнений были недавно проанализированы [32, 35] и кратко излагаются.

Сравнение АР ГПП-1 короткого действия

В исследовании GetGoal-X ликсисенатид обеспечивал гликемический контроль, который не уступал гликемическому контролю на фоне терапии эксенатидом 2 р./сут. (среднее, рассчитанное по методу наименьших квадратов, LSM [стандартная ошибка, SE], изменение уровня HbA_{1c} от исходного: -0,79% [0,05%] и -0,96% [0,05%] соответственно) (табл. 2) [36]. Ликсисенатид одинаково эффективно контролировал уровень глюкозы плазмы натощак, как и эксенатид, вводимый 2 р./сут. (LSM [SE] изменение от исходного уровня: -1,22 [0,12] ммоль/л и -1,45 [0,12] ммоль/л соответственно). Снижение массы

тела и профиль безопасности были сходными, за исключением значительно более низкой частоты гипогликемии и тошноты при применении ликсисенатида, которая, возможно, была связана с меньшим количеством инъекций в сутки [36].

Сравнение АР ГПП-1 длительного действия

В нескольких прямых сравнительных исследованиях проводилось сравнение АР ГПП-1, вводимых 1 р./нед., с лираглутидом, вводимым 1 р./сут. В исследовании DURATION-6 применение лираглутида сопровождалось лучшим гликемическим контролем, чем применение эксенатида 1 р./нед. (LSM [SE] изменение уровня HbA_{1c} от исходного: -1,48% [0,05%] и -1,28% [0,05%] соответственно; P=0,0018), но большим снижением массы тела и более высокой частотой тошноты (см. табл. 2) [37]. Лираглутид также более эффективно, чем эксенатид, вводимый 1 р./нед., снижал уровень глюкозы плазмы натощак (LSM [SE] изменение от исходного уровня: -2,12 [0,12] ммоль/л и -1,76 [0,11] ммоль/л соответственно; P=0,02) [37]. Таким образом, эксенатид, вводимый 1 р./нед., не соответствовал критериям не меньшей эффективности в сравнении с лираглутидом [37]. Изменения артериального давления, уровней липидов в сыворотке и других сердечно-сосудистых маркеров были сходны между группами лираглутида и эксенатида, вводимого 1 р./нед.; это касается также сообщаемых пациентами показателей удовлетворенности лечением и психического здоровья [37].

В исследовании HARMONY-7 среднее изменение уровня HbA_{1c} при использовании албиглутида 1 р./нед. (-0,78%) было меньше, чем на терапии лираглутидом (-0,99%): не меньшая эффективность терапии албиглутидом не была продемонстрирована (P=0,0846) (табл. 2). Кроме того, процент пациентов, достигших целевых значений HbA_{1c} в группе лираглутида был выше, чем в группе албиглутида [38]. Лираглутид снижал уровень глюкозы плаз-



Таблица 2. Резюме прямых сравнительных открытых рандомизированных исследований 3-й фазы, в которых проводилось сравнение различных АР ГПП-1 в терапии пациентов с СД2, некомпенсированных на терапии ПССП

Исследование	Продолжительность	N	Фоновая терапия	Препараты сравнения	Изменения уровня значения HbA _{1c} , LSM (SE), если не указано иное	% достижения целевого уровня HbA _{1c}	Изменения массы тела, LSM (SE), если не указано иное	Частота гипогликемии	Частота тошноты
Препараты короткого действия в сравнении с препаратами короткого действия									
GetGoal-X [36]	24 нед.	634	Мет	Эксенатид 2 р./сут. Ликсисенатид 1 р./сут.	-0,96% (0,05) -0,79% (0,05) Не меньшая эффективность	<7%: 49,8% ≤6,5%: 35,4% <7%: 48,5% ≤6,5%: 28,5%	-3,98 кг (0,23) -2,96 кг (0,23)	С клиническими проявлениями: 7,9% С клиническими проявлениями: 2,5%, P<0,05	35,1% 24,5%, P<0,05
Препараты короткого действия в сравнении с препаратами длительного действия									
LEAD-6 [43]	26 нед.	464	Мет, СМ или Мет+СМ	Эксенатид 2 р./сут. Лираглутид 1 р./сут.	-0,79% (0,08) -1,12% (0,08) P<0,0001	<7%: 43% ≤6,5%: 21% <7%: 54%, P=0,0015 ≤6,5%: 35%, P<0,0001	-2,87 кг (0,33) -3,24 кг (0,33), НЗ	Легкая: 34%, 2,600 явления/участника/год Легкая: 26%, 1,932 явления/участника/год P=0,0131	28,0% (9% на неделе 26) 25,5% (3% на неделе 26)
DURATION-1 [42]	30 нед.	295	Мет, СМ, ТЗД или 2 любых препарата из этих классов	Эксенатид 2 р./сут. Эксенатид 1 р./нед.	-1,5% (0,1) -1,9% (0,1) P=0,0023	<7%: 61% ≤6,5%: 42% <7%: 77%, P=0,0039 ≤6,5%: 49%	-3,6 кг (0,5) -3,7 кг (0,5), НЗ	Легкая: с СМ, 15,4%; без СМ, 1,1% Легкая: с СМ, 14,5%; без СМ, 0%	34,5% 26,4%
DURATION-5 [41]	24 нед.	252	Мет, СМ, ТЗД или любая комбинация	Эксенатид 2 р./сут. Эксенатид 1 р./нед.	-0,9% (0,1) -1,6% (0,1) P=0,0001	<7%: 30,1% ≤6,5%: 16,3% <7%: 58,1%, P=0,0001 ^a ≤6,5%: 41,1%, P=0,0001 ^a	-1,4 кг (0,4) -2,3 кг (0,4), НЗ (P<0,05 на неделе 20)	Легкая: n=4 (все с СМ) Легкая: n=5 (все с СМ)	35% 14%
AWARD-1 [44]	26 нед.	978	Мет+Пио	Эксенатид 2 р./сут. Дулаглутид 0,75 мг, 1 р./нед. Дулаглутид 1,5 мг, 1 р./нед.	-0,99% (0,06) -1,30% (0,06), P<0,001 -1,51% (0,06), P<0,001	<7%: 52% ≤6,5%: 38% <7%: 66%, P<0,001 ≤6,5%: 53%, P<0,001 <7%: 78%, P<0,001 ≤6,5%: 63%, P<0,001	-1,07 кг (0,29) 0,2 кг (0,29), P<0,001 -1,3 кг (0,29), P=0,474	≤3,9 ммоль/л: 15,9%, 1,47 явления/участника/год ≤3,9 ммоль/л: 10,7%, 1,10 явления/участника/год НЗ ≤3,9 ммоль/л: 10,4%, 0,45 явления/участника/год P=0,007	26% 16%, P<0,05 28%; НЗ
Препараты длительного действия в сравнении с препаратами длительного действия									
DURATION-6 [37]	26 нед.	911	Мет, СМ, Мет+СМ или Мет+Пио	Лираглутид 1 р./сут. Эксенатид 1 р./нед.	-1,48% (0,05) -1,28% (0,05), P=0,0018	7%: 60% ≤6,5%: НС <7%: 53%, P=0,0011 ≤6,5%: НС	-3,57 кг (0,18) -2,68 кг (0,18), P=0,0005	Легкая: с СМ, 12%; без СМ, 3% Легкая: с СМ, 15%; без СМ, 4%	21% 9%
HARMONY-7 [38]	32 нед.	841	Мет, СМ, Пио или любая комбинация	Лираглутид 1 р./сут. Албиглутид 1 р./нед.	Среднее (95% ДИ): -0,99% (-1,08, -0,90) -0,78% (-0,87, -0,69), не меньшая эффективность, P=0,0846	<7%: 52% ≤6,5%: 28% <7%: 42%, P=0,0023 ≤6,5%: 20%, P<0,0009	Среднее (SD): -2,2 кг (4,15) -0,6 кг (3,12), P<0,0001	≤3,9 ммоль/л: 13,0% ≤3,9 ммоль/л: 10,4% P=0,25	29,2% 9,9%, P<0,0001
AWARD-6 [39]	26 нед.	599	Мет	Лираглутид 1 р./сут. Дулаглутид 1,5 мг, 1 р./нед.	-1,36% (0,05) -1,42% (0,05) не меньшая эффективность, P<0,0001	<7%: 68% ≤6,5%: 51% <7%: 68% ≤6,5%: 55%	-3,61 кг (0,22) -2,90 кг (0,22), P=0,011	≤3,9 ммоль/л: 6%, 0,52 явления/участника/год ≤3,9 ммоль/л: 9%, 0,34 явления/участника/год	18% 20%, НЗ

Примечания: ^a Скорректированное значение P.

Сокращения: 2 р./сут. – два раза в сутки; LSM – среднее, рассчитанное методом наименьших квадратов; Мет – метформин; НЗ – не значимо; Пио – пиоглитазон; 1 р./сут. – один раз в сутки; 1 р./нед. – один раз в неделю; SD – стандартное отклонение; SE – стандартная ошибка; СМ – производные сульфонилмочевины; ТЗД – тиазолидиндионы.

мы натошак в значительно большей степени, чем алираглутид (LSM [95% ДИ] изменение от исходного уровня: -1,68 [-1,91, -1,46] ммоль/л и -1,22 [-1,45, -1,00] ммоль/л соответственно; $P=0,0048$), и был ассоциирован с большим снижением массы тела и большей частотой тошноты [38].

В исследовании AWARD-6 терапия дулаглутидом 1,5 мг была ассоциирована со сходным снижением уровня HbA_{1c} и сходными показателями частоты гипогликемии и тошноты, но отмечено меньшее снижение массы тела в сравнении с лираглутидом (см. табл. 2) [39]. Исследование достигло своей первичной конечной точки – не меньшая эффективность дулаглутида в сравнении с лираглутидом по показателю изменения уровня HbA_{1c} от исходного была продемонстрирована (LSM [SE]: -1,42% [0,05%] и -1,38% [0,05%] соответственно, не меньшая эффективность, $P<0,0001$). Кроме того, и дулаглутид, и лираглутид одинаково снижали уровень глюкозы плазмы натощак (LSM [SE] изменение от исходного уровня: -1,93 [0,12] ммоль/л и -1,90 [0,12] ммоль/л соответственно, $P=0,83$) и постпрандиальную гликемию (-2,56 [0,09] ммоль/л и -2,43 [0,09] ммоль/л соответственно, $P=0,26$). Профили самоконтроля гликемии в семи временных точках к моменту достижения конечной точки исследования были сопоставимы на терапии дулаглутидом и лираглутидом [39]. Частота, тяжесть и вид нежелательных явлений были сходными между группами, за исключением того, что у пациентов в группе лираглутида наблюдалось значимо большее повышение концентрации липазы, чем в группе дулаглутида. Ни в одной из групп лечения не было отмечено случаев подтвержденного панкреатита. Между группами не было значимых различий по влиянию на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, показатели липидограммы или электрокардиограммы. В целом исследование AWARD-6 показало, что дулаглутид обладает не мень-

шей эффективностью в контроле HbA_{1c} в сравнении с лираглутидом и сходным профилем безопасности [39].

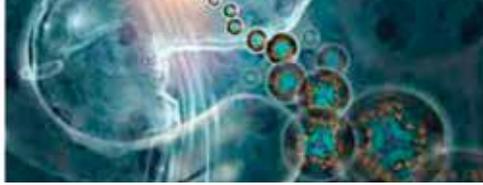
Описанные выше исследования показывают, что дулаглутид – это единственный АР ГПП-1, вводимый 1 р./нед., который продемонстрировал не меньшую эффективность в отношении гликемического контроля в сравнении с лираглутидом. Хотя прямые сравнительные исследования АР ГПП-1, вводимых 1 р./нед., не проводились, системный мета-анализ показал, что контроль HbA_{1c} , уровня глюкозы плазмы натощак и динамика массы тела при применении дулаглутида в дозе 1,5 мг или эксенатида 1 р./нед. были значимо больше, чем при применении алираглутида [40]. Влияние этих АР ГПП-1, вводимых 1 р./нед., на артериальное давление, уровни липидов и гипогликемию были в целом сходными [40].

Сравнение АР ГПП-1 короткого действия с АР ГПП-1 длительного действия

Наиболее яркие различия внутри группы АР ГПП-1 наблюдаются между агонистами короткого и длительного действия. В 30-недельном исследовании DURATION-1 и 24-недельном исследовании DURATION-5 эксенатид длительного действия, вводимый 1 р./нед., характеризовался большим снижением уровня HbA_{1c} (среднее [95% ДИ] различие в изменении уровня HbA_{1c} от исходного: DURATION-1 -0,33% [-0,54%, -0,12%], DURATION-5 -0,7% [-0,9%, -0,4%]), большим процентом пациентов, достигших целевых уровней HbA_{1c} , большим или сходным снижением массы тела, сходной частотой гипогликемии и более низкой или сравнимой частотой тошноты в сравнении с эксенатидом короткого действия, вводимым 2 р./сут. (см. табл. 2) [41, 42]. Эксенатид, вводимый 1 р./нед., также более эффективно, чем эксенатид, вводимый 2 р./сут., снижал уровень глюкозы плазмы натощак (LSM [SE] изменение от исходного уровня: DURATION-1 -2,3 [0,2] ммоль/л

и -1,4 [0,2] ммоль/л соответственно; $P<0,0001$; DURATION-5 -1,9 [0,3] ммоль/л и -0,7 [0,3] ммоль/л соответственно, $P=0,0008$) [41, 42]. Однако эксенатид, вводимый 2 р./сут., обеспечивал лучший контроль постпрандиальной гликемии (измеряли только в исследовании DURATION-1), чем при введении 1 р./нед. (LSM [SE] изменение от исходного уровня: -6,9 [0,5] ммоль/л и -5,3 [0,5] ммоль/л, $P=0,0124$) [42]. В исследованиях DURATION-1 и DURATION-5 эксенатид, вводимый 1 р./нед., был ассоциирован с большим снижением уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в сравнении с эксенатидом, вводимым 2 р./сут.; изменения артериального давления не различались между группами.

В исследовании LEAD-6 лираглутид был более эффективен, чем эксенатид, вводимый 2 р./сут., в снижении уровня HbA_{1c} (LSM [SE]: -1,12% [0,08%] и -0,79% [0,08%] соответственно, $P<0,0001$) и характеризовался большей долей пациентов, достигших целевых уровней HbA_{1c} (см. табл. 2) [43]. Лираглутид также более эффективно, чем эксенатид, вводимый 2 р./сут., снижал уровень глюкозы плазмы натощак (LSM [SE] изменение от исходного уровня: DURATION-1 -1,61 [0,20] ммоль/л и -0,60 [0,20] ммоль/л соответственно; $P<0,0001$), но менее эффективно влиял на колебания постпрандиальной гликемии после завтрака (расчетное различие между вариантами лечения [95% ДИ]: 1,33 [0,80, 1,86] ммоль/л; $P<0,0001$) и ужина (1,01 [0,44, 1,57] ммоль/л; $P=0,0005$) [43]. Кроме того, лираглутид приводил к большему повышению или меньшему снижению содержания некоторых липидов в сыворотке и характеризовался большей удовлетворенностью лечением, чем эксенатид, вводимый 2 р./сут. Лираглутид был ассоциирован с более низкой частотой гипогликемии, чем эксенатид, вводимый 2 р./сут., при этом гипогликемия наблюдалась в основном у пациентов, принимавших производные сульфонилмочевины



(см. табл. 2). Снижение массы тела в группах лираглутида и эксенатида, вводимого 2 р./сут., было сходным (табл. 2).

В исследовании AWARD-1 применение дулаглутида в дозах 0,75 мг и 1,5 мг обеспечивало значимо лучший контроль гликемии, чем применение эксенатида 2 р./сут. (см. табл. 2) [44]. При применении дулаглутида в дозе 1,5 мг (доза, зарегистрированная в России для комбинированной терапии) препарат снижал уровень HbA_{1c} (LSM [SE]) на -1,51% (0,06%) в сравнении с -0,99% (0,06%) при применении эксенатида 2 р./сут. ($P < 0,001$). Снижение уровня глюкозы плазмы натощак при применении дулаглутида в дозе 1,5 мг также было более выраженным, чем при применении эксенатида 2 р./сут. (LSM [SE] изменение от исходного уровня: -43 [2] мг/дл (2,4 [0,1] ммоль/л) и -24 [2] мг/дл (1,3 [0,1] ммоль/л) соответственно, $P < 0,001$). Дулаглутид в дозе 1,5 мг также был ассоциирован с большим снижением среднего значения всех препрандиальных уровней глюкозы крови в сравнении с плацебо и эксенатидом ($P < 0,001$ для обоих сравнений) и среднего значения всех постпрандиальных уровней глюкозы в сравнении с эксенатидом ($P = 0,047$). Однако степень снижения колебаний постпрандиальной гликемии при применении эксенатида 2 р./сут. была большей ($P < 0,001$), что, скорее всего, связано с тем, что препрандиальные уровни глюкозы в этой группе лечения были выше. Снижение массы тела и частота тошноты в группе дулаглутида 0,75 мг (но не в группе дулаглутида 1,5 мг) были значимо ниже, чем в группе эксенатида, вводимого 2 р./сут. Гипогликемия в группе дулаглутида 1,5 мг отмечалась реже, чем в группе эксенатида, вводимого 2 р./сут. Применение дулаглутида 1,5 мг также приводило к значимо большему снижению уровней триглицеридов (но не уровня холестерина) в плазме в сравнении с эксенатидом, вводимым 2 р./сут. В группе дулаглутида 1,5 мг (но не в группе эксенатида) отмечалось не-

большое, но статистически значимое повышение частоты сердечных сокращений (LSM [SE] изменение от исходного уровня: 2,80 [0,52] в минуту и 1,18 [0,52] в минуту соответственно; $P < 0,05$ при сравнении групп лечения); какие-либо значимые изменения артериального давления отсутствовали в обеих группах лечения.

Несколько систематических обзоров и мета-анализов сравнивали АР ГПП-1 короткого и длительного действия. В одном мета-анализе АР ГПП-1, вводимые 1 р./нед., были более эффективны, чем эксенатид, вводимый 2 р./сут., в снижении уровня HbA_{1c} и сопровождалась сравнимой динамикой массы тела и частотой гипогликемии [22]. В другом мета-анализе АР ГПП-1 (включая лираглутид) были ассоциированы с более низкой частотой тошноты и рвоты, но с более высокой частотой диареи, чем АР ГПП-1 короткого действия [45]. Еще в одном мета-анализе было показано, что снижение массы тела по сравнению с инсулинотерапией при применении АР ГПП-1 длительного действия (включая лираглутид) обычно меньше, чем при применении АР ГПП-1 короткого действия [46]. Это может быть обусловлено уменьшением степени замедления скорости опорожнения желудка при применении агонистов длительного действия из-за тахифилаксии рецептора ГПП-1 с длительной активацией [12]. Систематический обзор (с ограниченным мета-анализом) показал, что АР ГПП-1, вводимые 1 р./нед., как правило, более эффективны, чем эксенатид, вводимый 2 р./сут., в снижении уровня HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак, при сопоставимом влиянии на динамику массы тела [47]. В обзоре также сделан вывод о том, что лираглутид обеспечивает лучший гликемический контроль, чем эксенатид, вводимый 1 р./нед., или албиглутид, но не превосходит дулаглутид [47].

Совокупность данных свидетельствует о том, что АР ГПП-1 длительного действия, вводимые 1 р./нед., обеспечивают лучший

гликемический контроль, чем большинство АР ГПП-1 короткого действия. Большее влияние на контроль HbA_{1c} , вероятно, связано со снижением уровня глюкозы плазмы натощак в результате длительной активации рецепторов ГПП-1. На основании исследований, проведенных на сегодняшний день, можно утверждать, что лираглутид оказался наиболее эффективным из АР ГПП-1 в снижении уровня HbA_{1c} . Среди АР ГПП-1, вводимых 1 р./нед., только дулаглутид продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с лираглутидом.

Приверженность, средства введения и предпочтения пациента

Как и сами АР ГПП-1, устройства, используемые для их введения, эволюционировали после появления эксенатида, вводимого 2 р./сут. (табл. 3). Все АР ГПП-1, вводимые ежедневно (эксенатид 2 р./сут., ликсисенатид, лираглутид), выпускаются в виде предварительно заполненных многодозовых шприц-ручек, которые требуют от пациента использования и утилизации новой иглы для каждой инъекции, а в случае лираглутида – установки подходящей дозы [48–50]. В противоположность этому, все АР ГПП-1, вводимые 1 р./нед., выпускаются в виде однодозовых устройств. Эксенатид, вводимый 1 р./нед., выпускается в виде однодозовой контурной упаковки, содержащей несколько компонентов, которые требуют сборки, или в виде одноразовой шприц-ручки; оба устройства требуют от пациента тщательного перемешивания препарата и прикрепления отдельной иглы перед выполнением инъекции [31]. Албиглутид также выпускается в виде одноразовой шприц-ручки, которая требует перемешивания и прикрепления иглы [34]. Дулаглутид, напротив, выпускается в виде предварительно заполненной, предварительно собранной одноразовой шприц-ручки с предварительно прикрепленной иглой; не требует переме-

Таблица 3. Сравнительная характеристика средств введения АР ГПП-1

АР ГПП-1	Характеристики средств введения						
	Предварительно заполненная шприц-ручка	Однодозовое	Многодозовое	Предустановленная доза	Предварительно собранное устройство	Предварительно смешанный препарат	Предварительно прикрепленная игла
Баета* (эксенатид 2 р./сут.)	√		√		√	√	
Ликсумия* (ликсисенатид)	√		√	√	√	√	
Виктоза* (лираглутид)	√		√		√	√	
Баета Лонг* (эксенатид 1 р./нед.), шприц-ручка	√	√		√	√		
Баета Лонг* (эксенатид 1 р./нед.), контурная упаковка		√					
Трулисити* (дулаглутид)	√	√		√	√	√	√
Эперзан* (албиглутид)	√	√		√	√		

Примечания: 2 р./сут. – два раза в сутки; АР ГПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; 1 р./нед. – один раз в неделю.

шивания [51]. Применение средств для введения АР ГПП-1 основано на результатах разработки шприц-ручек для введения инсулина, которые продемонстрировали способность помогать в преодолении барьеров терапии, включая снижение страха перед иглами, переносимость, удобство, простоту использования и социальную приемлемость [52].

Хотя АР ГПП-1 обычно обеспечивают лучший контроль гликемии, чем ПССП, инъекционная форма введения может сделать их непривлекательными для некоторых пациентов. Опросы, в которых оценивали предпочтения пациентов при выборе между ингибитором ДПП-4 (ситаглиптином) и АР ГПП-1, вводимыми 1 р./сут. (т.е. лираглутидом), выявили противоречивые результаты [53–55]. Эти опросы показывают, что способ применения (пероральный или инъекционный) является основной причиной предпочтения ситаглиптина, тогда как влияние на уровень HbA_{1c} и массу тела являются главными причинами предпочтения лираглутида [53–55]. Соответственно, пациенты с ожирением, избыточной массой тела или более высокими уровнями HbA_{1c} , как правило, предпочитают лираглутид, тогда как другие пациенты, особенно пожилые, склонны пред-

почитать ситаглиптин [53–55]. Насколько нам известно, предпочтение пациентов при выборе между АР ГПП-1, вводимым 1 р./нед., и ингибитором ДПП-4 или другими пероральными препаратами не изучались ни в одном из исследований.

В нескольких исследованиях изучались предпочтения пациентов и простота использования средств для введения АР ГПП-1. В небольшом открытом пилотном исследовании удовлетворенность пациентов при применении ликсисенатида и лираглутида была выше, чем при применении шприц-ручки эксенатида 2 р./сут.; шприц-ручка ликсисенатида также была быстрее в использовании и характеризовалась меньшим количеством ошибок при использовании в сравнении со шприц-ручкой эксенатида [56]. В неконтролируемом открытом исследовании шприц-ручки дулаглутида большинство пациентов, ранее не выполнявших инъекции, сообщили, что использование шприц-ручки было «простым» или «очень простым» (99%) и удобным (98,1%), и что они были удовлетворены проведением инъекций (97,1%) [57]. Характеристики шприц-ручки дулаглутида, получившие наивысшие оценки, были связаны с наличием предварительно прикрепленной

иглы, автоматическим введением дозы, что устраняло необходимость дополнительных манипуляций с иглой, пациент не вводит себе иглу под кожу, игла скрыта от глаз пациента [57]. В экспериментальном исследовании дискретного выбора, в котором использовались гипотетические препараты, смоделированные по типу дулаглутида и лираглутида, пациенты с СД2 без предшествующего опыта применения инъекционных препаратов отдавали явное предпочтение однодозовым шприц-ручкам перед многодозовыми [58]. Тип средства для введения препарата пациенты оценивали как второй по важности аспект терапии после частоты дозирования.

Введение АР ГПП-1 длительного действия 1 р./нед. является очевидным преимуществом в сравнении с их аналогами короткого действия. Как отмечалось выше, пациенты в эксперименте с дискретным выбором оценивали частоту дозирования как наиболее важный аспект АР ГПП-1, отдавая явное предпочтение препаратам с введением 1 р./нед. [58]. Менее частое введение также ассоциировано с лучшей приверженностью лечению, что продемонстрировано в исследованиях, в которых приверженность терапии АР ГПП-1 длительного действия была выше,



чем приверженность терапии АР ГПП-1 короткого действия [59, 60].

Выводы

АР ГПП-1 являются новым классом сахароснижающих препаратов, основанных на воспроизведении инкретинового эффекта, который часто снижен при СД2. Помимо основного эффекта – глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина – АР ГПП-1 воздействуют на ряд тканей-мишеней, включающих желудочно-кишечный тракт, головной мозг, сердечно-сосудистую и иммунную системы. Эти эффекты не только приводят к улучшению гликемического контроля, но также улучшают сердечно-сосудистые исходы и приводят к снижению массы тела, особенно в сравнении с большинством других сахароснижающих препаратов. АР ГПП-1 длительного действия демонстрируют значимо лучший гликемический контроль при аналогичном или меньшем риске развития гипогликемии и нежелательных эф-

фектов в отношении ЖКТ, чем их аналоги короткого действия. Кроме того, лекарственные формы, вводимые 1 р./нед., предлагают пациентам удобство в виде меньшего количества инъекций и простоту в использовании однодозовых устройств, что обуславливает большую удовлетворенность пациентов и их приверженность лечению. Эти преимущества АР ГПП-1 были признаны в международных руководствах по терапии сахарного диабета, которые рекомендуют их в качестве терапевтической опции для пациентов с СД2 и недостаточным гликемическим контролем на фоне ПССП [1–3].

Дополнительная информация

Финансирование работы

Написание рукописи осуществлялось при спонсорской поддержке компании «Эли Лилли энд Компани», которая является производителем/лицензиатом дулаглутида.

Конфликт интересов

Каратаева Е.А. и Юдович Е.А. являются сотрудниками компании ООО «Лилли Фарма», Галстян Г.Р. сотрудничал с компаниями «Лилли Фарма Лтд.», «Ново Нордиск», «Астра-Зенека», «МСД» [MSD], «Берингер Ингельхайм» [Boehringer Ingelheim], «Новартис» [Novartis], «Такеда» [Takeda], «Санофи» и «Сервье» [Servier] в качестве консультанта, члена консультативного совета и/или докладчика.

Благодарности

Помощь в написании медицинского текста была предоставлена Rebecca Lew, PhD, CMPP и Mark Snape, MB BS, CMPP из «ПроСкрайб – Энвижн Фарма Груп» [ProScribe – Envision Pharma Group] и финансировалась «Эли Лилли энд Компани». Услуги «ПроСкрайб» соответствовали международным рекомендациям по надлежащей публикационной практике (GPP3).

Участие авторов

Все авторы участвовали в подготовке, критическом пересмотре и утверждении окончательного варианта рукописи.

Список литературы

1. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care.* – 2017; 40 (Suppl 1): 64–74. doi: 10.2337/dc17-S011
2. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 executive summary. *Endocr Pract.* – 2016; 22 (1): 84–113. doi: 10.4158/EP151126.CS
3. 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; 38 (1): 140–149. doi: 10.2337/dc14-2441
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, №1S. – С. 1–121. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 8th edition. *Diabetes mellitus.* – 2017; 20 (1 S): 1–121. (in Russ.)] doi: 10.14341/DM20171S8
5. D'Alessio D.A., Vahl T.P. Utilizing the GLP-1 signaling system to treat diabetes: sorting through the pharmacologic approaches. *Curr Diab Rep.* – 2005; 5 (5): 346–352. doi: 10.1007/s11892-005-0092-2
6. Kieffer T.J., Habener J.F. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev.* – 1999; 20 (6): 876–913. doi: 10.1210/edrv.20.6.0385
7. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* – 2016; 18 (3): 203–216. doi: 10.1111/dom.12591
8. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the beta-cell-centric classification schema. *Diabetes Care.* – 2016; 39 (2): 179–186. doi: 10.2337/dc15-1585
9. De Graaf C., Donnelly D., Wootten D. et al. Glucagon-like peptide-1 and its class B G protein-coupled receptors: a long march to therapeutic successes. *Pharmacol Rev.* – 2016; 68 (4): 954–1013. doi: 10.1124/pr.115.011395
10. Buteau J. GLP-1 signaling and the regulation of pancreatic β -cells mass/function. *Avances en Diabetologia.* – 2015; 31 (3): 3–8. doi: 10.1016/S1134-3230(11)70002-3
11. Cryer P.E. Minireview: Glucagon in the pathogenesis of hypoglycemia and hyperglycemia in diabetes. *Endocrinology.* – 2012; 153 (3): 1039–1048. doi: 10.1210/en.2011-1499
12. Nauck M.A., Kemmeries G., Holst J.J., Meier J.J. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes.* – 2011; 60 (5): 1561–1565. doi: 10.2337/db10-0474
13. Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide-1. *Physiol Rev.* – 2007; 87 (4): 1409–1439. doi: 10.1152/physrev.00034.2006

14. Drucker D.J. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* – 2016; 24 (1): 15–30. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.009
15. Aldiss P., Davies G., Woods R. et al. ‘Browning’ the cardiac and perivascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *Int J. Cardiol.* – 2017; 228: 265–274. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.074
16. Marso S.P., Bain S.C., Consoi A. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J. Med.* – 2016; 375 (19): 1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
17. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J. Med.* – 2016; 375 (4): 311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
18. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R. et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *New Engl J. Med.* – 2015; 373 (23): 2247–2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225
19. Liu S.C., Tu Y.K., Chien M.N., Chien K.L. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* – 2012; 14 (9): 810–820. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01606.x
20. Zhang Q., Dou J., Lu J. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract.* – 2014; 105 (3): 313–321. doi: 10.1016/j.diabres.2014.06.006
21. Lorenzi M., Ploug U.J., Langer J. et al. Liraglutide versus SGLT-2 inhibitors in people with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Ther.* – 2017; 8 (1): 85–99. doi: 10.1007/s13300-016-0217-4
22. Karagiannis T., Liakos A., Bekiari E. et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* – 2015; 17 (11): 1065–1074. doi: 10.1111/dom.12541
23. Maruthur N.M., Tseng E., Hutfless S., et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* – 2016; 164 (11): 740–751. doi: 10.7326/M15-2650
24. Pratley R.E., Nauck M., Bailey T. et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet.* – 2010; 375 (9724): 1447–1456. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60307-8
25. Guo X., Yang Q., Dong J., et al. Tumour risk with once-weekly glucagonlike peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review. *Clin Drug Investig.* – 2016; 36 (6): 433–441. doi: 10.1007/s40261-016-0389-8
26. Azoulay L., Filion K.B., Platt R.W. et al. Association between incretin-based drugs and the risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med.* – 2016; 176 (10): 1464–1473. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1522
27. Azoulay L., Filion K.B., Platt R.W. et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ.* – 2016; 352: i581. doi: 10.1136/bmj.i581
28. Monami M., Dicembrini I., Nardini C. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* – 2014; 16 (1): 38–47. doi: 10.1111/dom.12176
29. Bhavsar S., Mudaliar S., Cherrington A. Evolution of exenatide as a diabetes therapeutic. *Curr Diabetes Rev.* – 2013; 9 (2): 161–193. doi: 10.2174/1573399811309020007
30. State Register of Medicinal Products. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed 21 Mar 2017.
31. Bydureon (exenatide extended-release) [summary of product characteristics]: Södertälje, Sweden: AstraZeneca AB, 2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf. Accessed 28 Mar 2017.
32. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* – 2016; 18 (4): 317–332. doi: 10.1111/dom.12596
33. Jendle J., Grunberger G., Blevins T. et al. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes Metab Res Rev.* – 2016; 32 (8): 776–790. doi: 10.1002/dmrr.2810
34. Eperzan (albiglutide) [summary of product information]: Cork, Ireland: GlaxoSmithKline, 2015. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002735/WC500165117.pdf. Accessed 4 Jan 2017.
35. Trujillo J.M., Nuffer W., Ellis S.L. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab.* – 2015; 6 (1): 19–28. doi: 10.1177/2042018814559725
36. Rosenstock J., Raccach D., Koranyi L. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care.* – 2013; 36 (10): 2945–2951. doi: 10.2337/dc12-2709
37. Buse J.B., Nauck M., Forst T. et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet.* – 2013; 381 (9861): 117–124. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61267-7
38. Pratley R.E., Nauck M.A., Barnett A.H. et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY-7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014; 2 (4): 289–297. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70214-6
39. Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T. et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* – 2014; 384 (9951): 1349–1357. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4

Регистрационный номер: РК-ЛС-5№022156, РК-ЛС-5№022157

Торговое название препарата Трулисити®

Международное непатентованное название Дулаглутид

Лекарственная форма Раствор для подкожного введения 0,75 мг/0,5 мл, 1,5 мг/0,5 мл.

Состав 0,5 мл препарата содержит: активное вещество – дулаглутид 0,75 мг и 1,5 мг. Вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат 1,37 мг, кислота лимонная безводная 0,07 мг, маннитол 23,2 мг, полисорбат 80 (растительный) – 0,10 мг, вода для инъекций до 0,5 мл.

Описание Прозрачный бесцветный раствор

Фармакотерапевтическая группа Пищеварительный тракт и обмен веществ. Средства для лечения сахарного диабета. Сахароснижающие препараты для перорального приема. Аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1). Дулаглутид. Код АТХ А10ВJ05

Фармакологические свойства Фармакокинетика После подкожного введения пациентам с сахарным диабетом 2-го типа, максимальная концентрация (C_{max}) дулаглутида в плазме наблюдается через 48 ч. Равновесная концентрация в плазме наблюдалась через 2–4 недели введения дулаглутида в дозе 1,5 мг 1 раз в неделю. Концентрации после подкожного введения однократной дозы дулаглутида (1,5 мг) в область живота, бедра или плеча были сопоставимы. После подкожного введения дулаглутида в дозах 0,75 мг или 1,5 мг пациентам с сахарным диабетом 2-го типа в равновесном состоянии средний объем распределения составлял приблизительно 19,2 л и 17,4 л, соответственно. Предполагается, что дулаглутид распадается на составляющие его аминокислоты с помощью общих метаболических путей катаболизма белков. Средний очевидный клиренс дулаглутида у человека в равновесном состоянии после введения в дозах 0,75 мг или 1,5 мг составлял 0,111 л/ч. и 0,107 л/ч., соответственно, с периодом полувыведения 4,5 и 4,7 дня, соответственно. Возраст, пол, расовая принадлежность, масса тела не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику дулаглутида.

Фармакодинамика У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, дулаглутид улучшает контроль гликемии уже после первого введения за счет устойчивого снижения концентрации глюкозы крови натощак, перед едой и после приема пищи, которое поддерживается в течение недели до введения следующей дозы. Фармакодинамическое исследование дулаглутида продемонстрировало, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа наблюдалось восстановление первой фазы секреции инсулина до значения, превышающего наблюдаемые у здоровых лиц, получавших плацебо, а также улучшение второй фазы секреции инсулина в ответ на внутривенное болюсное введение глюкозы. В том же исследовании было также показано, что при однократном введении дулаглутида в дозе 1,5 мг увеличивалась максимальная секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы и улучшалась функция бета-клеток у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с плацебо. Фармакодинамический профиль и соответствующий фармакодинамический профиль дулаглутида позволяет вводить препарат 1 раз в неделю.

Показания к применению Взрослые – при сахарном диабете 2 типа для улучшения гликемического контроля. Монотерапия – в случаях, когда только диета и физические упражнения не обеспечивают надлежащего гликемического контроля у пациентов, которым не показано применение метформина в связи с непереносимостью или противопоказаниями. Комбинированная терапия – в сочетании с другими сахароснижающими лекарственными препаратами, включая инсулин, если данные препараты вместе с диетой и упражнениями не обеспечивают надлежащего гликемического контроля.

Способ применения и дозы. Монотерапия – рекомендуемая доза составляет 0,75 мг один раз в неделю. Комбинированная терапия – рекомендуемая доза составляет 1,5 мг один раз в неделю. Для потенциально уязвимых групп пациентов, таких как лица ≥ 75 лет, возможна начальная доза 0,75 мг 1 раз в неделю. Трулисити® следует вводить подкожно в область живота, бедра или плечо. Не следует вводить препарат внутривенно или внутримышечно. Доза может вводиться в любое время дня во время или вне приема пищи. При пропуске дозы ввести препарат как можно скорее при условии, что до следующей запланированной дозы остается как минимум 3 дня (72 часов). Если до следующей запланированной дозы осталось менее 3 дней (72 часов), следует игнорировать

пропущенную дозу и ввести следующую дозу в запланированный день. В каждом случае пациенты затем могут возобновить расписание по регулярному введению препарата один раз в неделю. При необходимости, день еженедельного введения можно изменить при условии, что последняя доза была введена 3 и более дней (72 часа) назад. *Особые группы пациентов.* Пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции почек коррекции дозировки не требуется. Существует весьма ограниченный опыт применения Трулисити® пациентами с тяжелой формой нарушения функции почек (рСКФ [по формуле СКД-EP] < 30 мл/мин/1,73 м²) или терминальной стадией заболевания почек, поэтому данным группам пациентов Трулисити® не рекомендован. Пациентам с печеночной недостаточностью коррекции дозировки не требуется. *Детский и подростковый возраст до 18 лет.* У детей младше 18 лет безопасность и эффективность дулаглутида к настоящему моменту не установлены. *Пожилый возраст.* Не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста.

Инструкция по использованию шприц-ручки. Перед использованием шприц-ручки Трулисити® следует внимательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства и проконсультироваться с лечащим врачом. Шприц-ручка Трулисити® является одноразовой, предзаполненной, готовой к применению. Каждая шприц-ручка содержит только одну дозу и соответственно используется однократно. Шприц-ручка Трулисити® была создана для упрощения инъекции для пациента. Трулисити® применяется 1 раз в неделю. Вы можете делать в календаре заметки о дате следующей инъекции. Когда Вы нажимаете зеленую кнопку введения, шприц-ручка автоматически вводит иглу в Вашу кожу, производит инъекцию препарата и извлекает иглу после завершения инъекции. Обращаться осторожно, учитывая наличие стеклянной части в шприц-ручке Трулисити®.

Противопоказания – гиперчувствительность к дулаглутиду или любому из вспомогательных компонентов.

Побочные действия Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто: $\geq 1/10$; часто: от $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечасто: от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редко: от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; очень редко: $< 1/10000$ и неизвестно: нет возможности оценить на основании имеющихся данных. Очень часто – гипогликемия* (при применении в сочетании с инсулином, глимепиридом, метформином** или метформином плюс глимепиридом), тошнота, диарея, рвота**, боль в животе**. Часто – гипогликемия* (при применении в качестве монотерапии или в сочетании с метформином плюс пиоглитазоном), ухудшение аппетита – диспепсия, запор, метеоризм, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, отрыжка, утомляемость, синусовая тахикардия, атриовентрикулярная блокада (АВБ) первой степени. Не часто – гиперчувствительность, реакции в месте введения. Редко – анафилактические реакции, острый панкреатит, отек Квинке.

Лекарственные взаимодействия Трулисити® замедляет опорожнение желудка и может нарушать всасывание совместно вводимых пероральных препаратов. Пациентам, принимающим пероральные лекарственные препараты, которые требуют быстрого всасывания в желудочно-кишечном тракте, следует применять Трулисити® с осторожностью. Для некоторых препаратов с пролонгированным высвобождением повышенное высвобождение в связи с более длительным нахождением в желудке может немного повысить степень воздействия препарата. При применении с Трулисити® коррекция дозы парацетамола, атростастина, дигоксина, лизиноприла, метопролола, варфарина, оральных контрацептивов метформина не требуется. При комбинированном применении с разовой дозой Трулисити® концентрация ситаглиптина не изменялась. Повышенная экспозиция может усилить воздействие дулаглутида на уровень глюкозы в крови.

Особые указания Трулисити® не должен применяться у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Использование агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) может быть связано с нежелательными желудочно-кишечными реакциями. Трулисити® не изучался у пациентов с тяжелыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта, включая тя-

желую форму пареза желудка, и не рекомендован к применению у этой категории больных. При подозрении на панкреатит прием Трулисити® следует прекратить. При подтверждении панкреатита не следует возобновлять прием Трулисити®. У пациентов, получающих Трулисити® в сочетании с сульфонилмочевинной или инсулином, может иметься повышенный риск развития гипогликемии. Данный риск может быть уменьшен за счет снижения дозы сульфонилмочевины или инсулина. Существует ограниченный клинический опыт применения препарата у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. *Беременность.* Данные о применении Трулисити® у беременных женщин отсутствуют или ограничены. В связи с этим Трулисити® не рекомендован к применению во время беременности. *Кормление грудью.* Трулисити® не следует использовать во время кормления грудью. *Репродуктивная функция.* Данные о влиянии дулаглутида на фертильность у человека отсутствуют. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.* Препарат Трулисити® не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. При назначении Трулисити® совместно с препаратами сульфонилмочевины, либо с инсулином пациенты должны быть проинструктированы о принятии необходимых мер предосторожности во избежание гипогликемии во время управления транспортом.

Передозировка Симптомы передозировки Трулисити® в клинических исследованиях включали нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и гипогликемию. В случае передозировки необходимо начать соответствующее поддерживающее лечение в соответствии с клиническими признаками и симптомами пациента.

Форма выпуска и упаковка По 0,5 мл препарата помещают в шприц-ручку. На шприц-ручку наклеивают этикетку самоклеящуюся. По 4 шприц-ручки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладываются в пачку из картона.

Условия хранения Со шприц-ручкой следует обращаться с осторожностью, так как она содержит стеклянные детали. Если Вы уроните шприц-ручку на твердую поверхность, не используйте ее. Для введения препарата возьмите новую шприц-ручку. В оригинальной упаковке, в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°C. Не замораживать! Допускается хранение при температуре не выше 30°C в течение не более 14 дней. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Наименование и страна организации-Производителя Элай Лилли энд Компани, США

Наименование и страна организации-Упаковщика Элай Лилли Италия С.п.А., Италия

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения Элай Лилли Восток С.А., Швейцария

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственных средств

Представительство компании «Элай Лилли Восток С.А.» Республика Казахстан, 050059, г. Алматы, ул. Иваналова 21. Тел.: 8 (727) 2447447

40. Zaccardi F, Htike Z.Z., Webb D.R. et al. Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* – 2016; 164 (2): 102–113. doi: 10.7326/M15-1432
41. Blevins T, Pullman J, Malloy J. et al. DURATION-5: Exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2011; 96 (5): 1301–1310. doi: 10.1210/jc.2010-2081
42. Drucker D.J., Buse J.B., Taylor K. et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet.* – 2008; 372 (9645): 1240–1250. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61206-4
43. Buse J.B., Rosenstock J., Sesti G. et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* – 2009; 374 (9683): 39–47. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60659-0
44. Wysham C., Blevins T., Arakaki R. et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care.* – 2014; 37 (8): 2159–2167. doi: 10.2337/dc13-2760
45. Bettge K., Kahle M., Abd El Aziz M.S. et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* – 2017; 19 (3): 336–347. doi: 10.1111/dom.12824
46. Abd El Aziz M.S., Kahle M., Meier J.J., Nauck M.A. A meta-analysis comparing clinical effects of short-or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* – 2017; 19 (2): 216–227. doi: 10.1111/dom.12804
47. Xue X., Ren Z., Zhang A., et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide and liraglutide in type 2 diabetes: a systemic review of randomised controlled trials. *Int J. Clin Pract.* – 2016; 70 (8): 649–656. doi: 10.1111/ijcp.12847
48. Byetta (exenatide) [prescribing information]: Wilmington, DE, USA: AstraZeneca Pharmaceuticals, 2015. Available at: http://www.azpicentral.com/byetta/pi_byetta.pdf#page=1. Accessed 4 Jan 2017.
49. Lyxumia (lixisenatide) [summary of product characteristics]: Paris, France: sanofi-aventis, 2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf. Accessed 4 Jan 2017.
50. Victoza (liraglutide) [prescribing information]: Plainsboro, NJ, USA: Novo Nordisk Inc., 2016. Available at: <http://www.novo-pi.com/victoza.pdf>. Accessed 4 Jan 2017.
51. Trulicity (dulaglutide) [prescribing information]: Indianapolis, IN, USA: Eli Lilly and Company, 2015. Available at: <http://pi.lilly.com/us/trulicity-uspi.pdf>. Accessed 4 Jan 2017.
52. Anderson B.J., Redondo M.J. What can we learn from patient-reported outcomes of insulin pen devices? *J. Diabetes Sci Technol.* – 2011; 5 (6): 1563–1571. doi: 10.1177/193229681100500633
53. DiBonaventura M.D., Wagner J-S., Girman C.J. et al. Multinational Internet-based survey of patient preference for newer oral or injectable type 2 diabetes medication. *Patient Prefer Adherence.* – 2010; 4: 397–406. doi: 10.2147/PPA.S14477
54. Evans M., McEwan P., O’Shea R., George L. A retrospective, case-note survey of type 2 diabetes patients prescribed incretin-based therapies in clinical practice. *Diabetes Ther.* – 2013; 4 (1): 27–40. doi: 10.1007/s13300-012-0015-6
55. Ludemann J., Dutting E.D., Dworak M. Patient preference and tolerability of a DPP-4 inhibitor versus a GLP-1 analog in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: a 24-week, randomized, multicenter, crossover study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* – 2015; 6 (4): 141–148. doi: 10.1177/2042018815595584
56. Stauder U., Enginee D., Elton H. et al. Comparative assessment of lixisenatide, exenatide, and liraglutide pen devices: a pilot user-based study. *J. Diabetes Sci Technol.* – 2014; 8 (1): 123–131. doi: 10.1177/1932296813511733
57. Matfin G., Van Brunt K., Zimmermann A.G. et al. Safe and effective use of the once weekly dulaglutide single-dose pen in injection-naive patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Sci Technol.* – 2015; 9 (5): 1071–1079. doi: 10.1177/1932296815583059
58. Gelhorn H.L., Poon J.L., Davies E.W. et al. Evaluating preferences for profiles of GLP-1 receptor agonists among injection-naive type 2 diabetes patients in the UK. *Patient Prefer Adherence.* – 2015; 9: 1611–1622. doi: 10.2147/PPA.S90842
59. Johnston S.S., Nguyen H., Felber E. et al. Retrospective study of adherence to glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Adv Ther.* – 2014; 31 (11): 1119–1133. doi: 10.1007/s12325-014-0166-0
60. Qiao Q., Ouwens M.J.N.M., Grandy S. et al. Adherence to GLP-1 receptor agonist therapy administered by once-daily or once-weekly injection in patients with type 2 diabetes in Germany. *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2016; 9: 201–205. doi: 10.2147/DMSO.S99732

Впервые опубликовано в журнале «Сахарный диабет», Том 20, №24, 2017 г., стр. 286–298.



УДК 616.379-008.64:616-06:617.582-089.873

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей – нецененная опасность при сахарном диабете



О.В. Прибила¹, О.В. Зинич¹, Г.А. Мелуа²

¹ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комисаренко НАМН Украины», г. Киев

² Киевская городская клиническая больница № 1, г. Киев

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смерти лиц разного возраста и пола во многих странах мира, в том числе в Украине. При этом наличие сахарного диабета – один из ведущих факторов риска их развития. Изложенный клинический случай, на наш взгляд, демонстрирует возможный исход такого тяжелого заболевания, как облитерирующий атеросклероз артерий, у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом 2-го типа вследствие коморбидности, отсутствия ранней диагностики диабетических и атеросклеротических поражений сосудов. Несмотря на проведение адекватной комплексной терапии не всегда удается избежать ампутации пораженной конечности. Таким образом, основой современной медико-социальной помощи должна быть ранняя диагностика и профилактика указанной патологии.

Введение

В последние годы все чаще происходит обновление данных в области патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний, формируются диагностические критерии, прогностические маркеры, разрабатываются терапевтические стратегии (Ковалева О.Н., 2010). Обновленная информация базируется на интегрированной, мультидисциплинарной идентификации факторов риска и научной оценке достоверности их прогностической значимости. Проведено значительное количество проспективных эпидемиологических исследований, таких как Фремингемское (Framingham Heart Study), изучавших связь между генетическими и эпигенетическими факторами и развитием в будущем различного спектра сосудистых поражений (Куликов В.А., 2012). Данные, полученные при анализе результатов, легли в основу рекомендаций для профилактики ишемической болезни сердца в клинической практике 1994 г. Позже, начиная с 2003 г., ежегодно публикуются новые варианты рекомендаций, соз-

данные экспертами восьми международных медицинских сообществ, где, помимо кардиологических организаций, учитываются предложения экспертов Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) и Международной федерации сахарного диабета (International Diabetes Federation – IDF).

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – одна из главных независимых причин сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что при одинаковой степени дислипидемии атеросклероз у больных СД 2-го типа развивается в 2 раза быстрее, чем у лиц без нарушений углеводного обмена (Панов А.В., Лаевская М.Ю., 2003). Злокачественное течение атеросклероза обусловлено гликированием липопротеидов и их перекисной модификацией, что ведет к существенному увеличению их атерогенности, а также наличием других факторов риска гиперкоагуляции, чем и объясняются довольно частые случаи острых тромбоэмболических осложнений на фоне существующей хрониче-

ской артериальной, венозной, сердечной недостаточности.

Острый артериальный тромбоз как компонент острой артериальной недостаточности, как правило, возникает вследствие нарушения целостности сосудистой стенки, изменения системы гемостаза и замедления кровотока. Несмотря на развитие ангиохирургии и появление новых методов лечения больных облитерирующим атеросклерозом, частота ампутаций конечностей у пациентов этой категории достигает 28% в экономически развитых странах и варьируется в пределах 13,7–32,3 на 100 тыс. населения ежегодно. Сложность ведения этих пациентов чаще всего обусловлена тяжестью их общего состояния, наличием выраженной сопутствующей кардиальной и цереброваскулярной патологии, частой декомпенсацией СД 2-го типа (Дрюк Н.Ф. и соавт., 1991). Несмотря на наличие целого ряда консервативных и оперативных техник, не существует единого мнения о подходе к выбору того или иного метода реконструкции при тромбозе сосудов разного калибра, в том числе



бедренно-подколенного сегмента.

Симптоматика при остром тромбозе артерий нижних конечностей достаточно изменчива, однако следует отметить ряд отличительных особенностей:

- внезапная острая постоянная боль, иррадиирующая в дистальный отдел пораженной конечности;
- ощущение онемения и похолодания;
- ощущение «ползания мурашек» как проявление нарушения чувствительности.

При физикальном обследовании больных выявляют следующие признаки:

- изменение окраски кожных покровов: в начале заболевания – бледность, при более выраженной ишемии – «мраморный» рисунок, позже появляются признаки гангрены;
- снижение кожной температуры;
- отсутствие пульсации артерии ниже окклюзии;
- расстройства поверхностной (тактильной, болевой) и глубокой (проприоцептивной) чувствительности;
- нарушения двигательной функции конечности;
- болезненность при пальпации мышц отмечается при прогрессировании процесса и развитии тяжелой степени ишемии;
- субфасциальный отек мышц.

В рутинной практике диагностика острой артериальной недостаточности не вызывает трудностей. Для выявления локализации, причины и степени развития окклюзии используют дополнительные методы обследования: ультразвуковую доплерографию, ангиосканирование, контрастную и радионуклидную ангиографию, бронхоскопию, бронхографию, компьютерную томографию и др. (Затевахин И.И. и соавт., 2002).

Консервативное лечение при острой артериальной недостаточности чаще применяют как вспомогательный метод в пред-

послеоперационный период (Батаков С.С., Хмельникер С.М., 2003) или как самостоятельный метод – лишь при начальной степени ишемии (ишемия напряжения, или IA и IB степени по классификации В.С. Савельева (1974)).

При этом применяют:

- антикоагулянты (прямые, непрямые);
- внутриаартериальную тромболитическую терапию внутривенно в первые 24 ч.;
- спазмолитическую терапию внутривенно;
- дезагреганты;
- коррекцию метаболических нарушений;
- физиотерапевтическое лечение.

Оперативные вмешательства делятся на направленные на спасение ишемизированной конечности (баллонная катетерная эмболия и тромбэктомия, эндартерэктомия, обходное шунтирование) и ампутации (Трегубенко А.И., Пайкин А.Е., 1991).

Неправильное ведение послеоперационного периода нередко «сводит на нет» результаты выполненной операции (Затевахин И.И. и соавт., 2004). Необходим постоянный врачебный контроль за комплексом проводимых консервативных мероприятий. У пациентов может развиваться полиорганный постишемический синдром, проявляющийся резким плотным отеком конечности, артериальной гипотензией, легочной недостаточностью («шоковое легкое»), острой почечной и сердечной недостаточностью, а также локальный субфасциальный отек, ретромбоз магистральных артерий, кровотечение из операционной раны, гематомы.

Прогноз у пациентов с критической ишемией нижних конечностей неутешительный. Согласно данным литературы, у больных с критической ишемией нижних конечностей в 60% случаев выполняют сосудистые реконструкции, в 20% – первичную ампутацию, в 20% – другие методы коррекции кровотока, при этом через год лишь в 55% случаев сохранятся обе

нижних конечности, в 25% – выполняют «большую» ампутацию. Летальный исход в течение 1-го года после ампутации наступает у 40–45%, 5 лет – у 70%, а к 10-му году – практически у 100% оперированных (Stoffers H. et al., 1991). Причиной такой значительной летальности в 37% случаев является инфаркт миокарда, в 15% – инсульт. Протезирование на ранних сроках (до 2 лет) проводят в 69,4% случаев ампутаций голени, в 30,3% – бедра.

Клинический случай

В нижеприведенном клиническом случае описано стремительное развитие острого тромбоза подколенно-бедренной артерии с формированием тяжелых осложнений на каждом этапе лечения, что подтверждает необходимость раннего диагностирования и своевременного лечения пациентов.

Пациент И., 76 лет, поступил в отделение клинической фармакологии и возрастной эндокринологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комисаренко НАМН Украины» с жалобами на головокружение, повышение артериального давления, «перебои» в работе сердца, тахикардию, одышку при подъеме выше третьего этажа, сухость во рту, онемение рук и ног, боль в ногах при ходьбе на расстояние >300 м, судороги икроножных мышц, ухудшение зрения и памяти.

Болеет СД 2-го типа в течение 18 лет. Масса тела – 82 кг, рост – 166 см, окружность талии – 102 см, окружность бедер – 112 см, индекс массы тела – 29,75 кг/м². С начала заболевания получал пероральную антигипергликемическую терапию (метформин, препараты сульфонилмочевины в разных дозах). На момент госпитализации пациент принимал метформин в дозе 2500 мг, глимеиприд 4 мг, эналаприл 10 мг + гидрохлоротиазид 25 мг утром; небиволол 5 мг утром, периодически эналаприл 5 мг вечером, ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут. курсами по 2–3 мес. Не курит, алкоголь употребляет в умеренном количестве. После проведения ком-



плексного клинко-лабораторного обследования установлен клинический диагноз: «СД 2-го типа, тяжелая форма, состояние декомпенсации. Диабетический кетоз. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей. Диабетическая периферическая полинейропатия нижних конечностей, сенсомоторная форма. Диабетическая ретинопатия обоих глаз, непролиферативная стадия, геморрагическая форма, средней степени тяжести. Зрелая катаракта правого глаза. Незрелая катаракта левого глаза. Хроническая болезнь почек: диабетическая нефропатия II ст. Диабетическая, атеросклеротическая, дисциркуляторная энцефалопатия. Хронический холецистит, стадия ремиссии. Ишемическая болезнь сердца: диффузный и постинфарктный (декабрь 2008 г.) кардиосклероз. Сердечная недостаточность ПА стадии. Гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 4. Атеросклероз сосудов нижних конечностей. Распространенный остеохондроз позвоночника».

Основываясь на жалобах, данных осмотра и лабораторно-инструментального обследования, назначена дезинтоксикационная, сосудистая, метаболическая, нейропротекторная, антигипоксанта терапия, скорректирована антигипергликемическая, антиагрегантная, антигипертензивная и гиполипидемическая (розувастатин 10 мг) терапия.

На 9-е сутки появились жалобы на резкую боль в правой стопе, онемение пальцев стопы, периодический озноб, повышение температуры тела до 37,1°C. При осмотре: общее состояние не изменено, status localis: кожа правой стопы истончена, бледная, холодная на ощупь с выраженным сосудистым рисунком, пульсация на a. dorsalis pedis и a. tibialis posterior на правой нижней конечности отсутствует.

По данным дуплексного сканирования сосудов нижних конечностей и осмотра сосудистого хирурга установлен диагноз: «Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей III степени, тромботическая окклюзия подколенной артерии справа, критическая ишемия нижних конечностей справа».

Проведено следующее лечение: пентоксифиллин, гепарин натрия 5000 МЕ внутривенно однократно с последующим переходом на эноксапарин натрия 8000 МЕ 2 раза в сутки, декстран/натрий хлорид, никотиновая кислота, дротаверин, диклофенак натрия, декскетопрофен, омепразол, сорбитол/натрия лактат/натрия хлорид/кальция хлорид/калия хлорид/магния хлорид, инициирована инсулинотерапия, скорректирована дислипидемическая терапия (розувастатин 20 мг); антигипертензивная терапия – без изменений.

Несмотря на принятые меры, состояние ухудшилось. Принято решение перевести пациента в отделение сосудистой хирургии Киевской областной клинической больницы №1.

Дальнейшая динамика:

1-е сутки. Пациенту проведена артериография и тромболитическая терапия (альтеплаза 50 мг) правой нижней конечности, в результате чего удалось восстановить просвет верхней и средней трети подколенной артерии, стеноз нижней трети оставался на уровне 60–70%. Интенсифицирована терапия антикоагулянтами, антиагрегантами, статинами, никотиновой кислотой, добавлена антибиотикотерапия (амоксциллин/клавулановая кислота).

2-е сутки. Проведена баллонная ангиопластика подколенной, задней и передней большеберцовых артерий справа (рис. 1, 2). На следующий день после проведенной операции увеличилась отечность правой конечности, появилась разлитая гематома.



Рисунок 1. Просвет артерий голени до проведенного тромболитического и баллонной ангиопластики



Рисунок 2. Просвет артерий голени после проведенной баллонной ангиопластики

5-е сутки. Состояние пациента значительно ухудшилось, констатировано полное закрытие восстановленного сегмента бедренно-подколенной артерии.

6-е сутки. Появилась олигоурия (суточный диурез 200 мл), повысились уровни креатинина (322,0 мкмоль/л), мочевины (27,5 ммоль/л), общего белка (48,0 г/л), альбумина (27,6 г/л); другие биохимические показатели – в пределах референтных послеоперационных значений. В связи с развитием быстропрогрессирующей острой почечной недостаточности принято решение о проведении экстренной ампутации правой нижней конечности на уровне средней трети бедра.

В послеоперационный период пациенту проводили переливание эритроцитарной массы, антибиотикотерапию, дезинтоксикационную, гепатопротекторную терапию, постоянную подачу увлажненного кислорода, терапию гепарином натрием.

В тот же день вечером при контрольном осмотре выявлена неврологическая симптоматика: сенсорная афазия, нарушение речи, дезориентация в пространстве, невыполнение простейших задач. При осмотре невропатологом: голова повернута влево, глазные щели S<D, зрачки S<D, движение глазами яблоками вправо ограничено, рефлексы с рук D<S, верхняя проба Барре положительная справа, менингеальные знаки отсутствуют. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга установлено острое нарушение мозгового кровообращения по ишеми-

ческому типу в бассейне средней мозговой артерии слева (рис. 3).

На фоне проводимой сосудистой и нейропротекторной терапии состояние пациента улучшилось, однако сохранились афазия, парез верхней правой конечности. Диурез восстановился до 1,5 л/сут.

15-е сутки. Пациент выписан из отделения сосудистой хирургии с положительной динамикой для продолжения лечения по месту жительства. Амбулаторно на протяжении 1 мес. после снятия швов проводили гепатопротекторную, нейропротекторную терапию, антибиотикотерапию, вакуумную терапию, направленную на ускорение заживления после ампутационной раны.

Обсуждение

Приведенный клинический случай, на наш взгляд, является яркой иллюстрацией торпидного

течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов пожилого возраста с СД 2-го типа, что связано с наличием множественных сопутствующих патологий, затрудняющих проведение эффективных лечебных мероприятий, и, несмотря на проведение комплексной терапии, не всегда позволяет избежать крайне тяжелых осложнений.

Пациент постоянно принимал антигипертензивную, антигипергликемическую, гиполипидемическую, антитромбоцитарную терапию с периодическим контролем состояния и коррекцией схем. В период развития острого тромбоза лечение проходило с учетом реканализации артерии путем проведения тромболитика в течение 52 ч. с момента появления жалоб с интенсификацией предыдущей антитромбоцитарной терапии. В мировой практике дальнейшим этапом при отрицательных результатах и отсутствии острых осложнений является стентирование или обходное шунтирование поврежденных сосудов на фоне усиления антитромбоцитарной, дезагрегантной и гиполипидемической терапии (зачастую добавление клопидогрела к терапии ацетилсалициловой кислотой, повышение дозы статинов до 40–80 мг, переход с введения гепарина натрия на низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия)), что позволяет улучшить прогноз развития сопутствующих сосудистых событий. Однако в случае развития острых осложнений методом выбора является ампутация.

Заключение

Приходится констатировать, что отдаленные результаты тромболитической терапии у подобных тяжелых пациентов вряд ли можно считать удовлетворительными – высок процент ампутаций, полиорганных осложнений. Несмотря на выполненные на самом высоком профессиональном уровне хирургические вмешательства, у большинства больных в отдален-

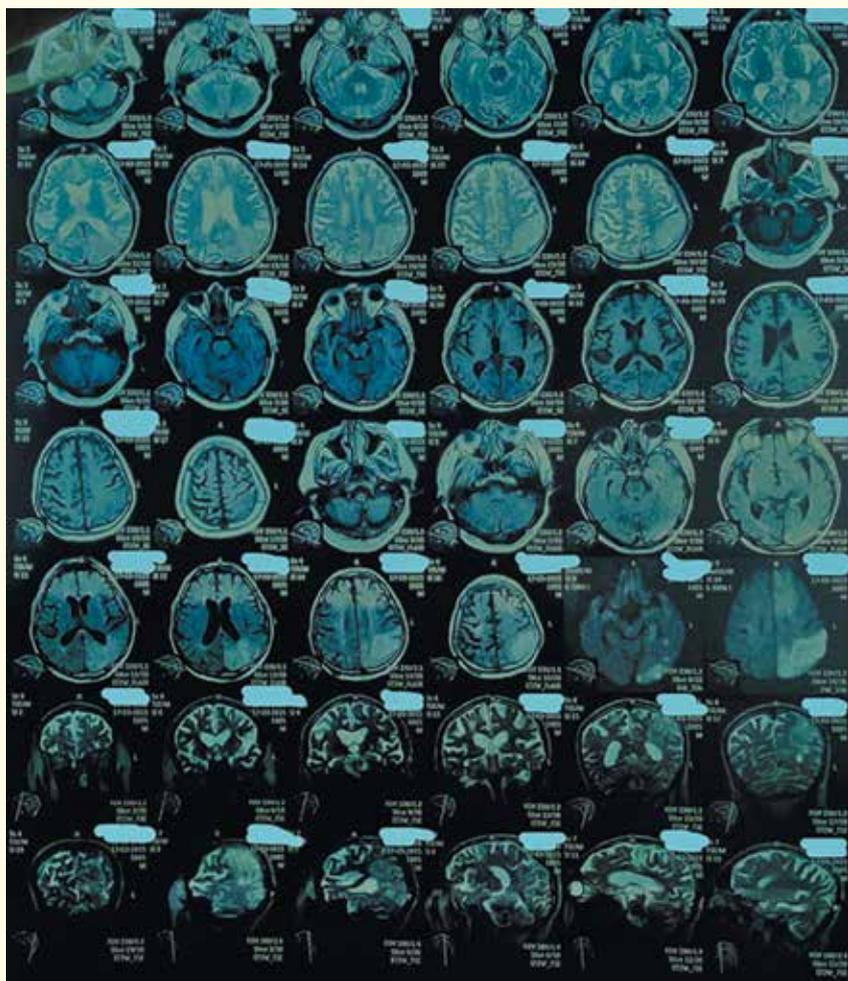


Рисунок 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга



ный послеоперационный период отмечается ухудшение состояния оперированной конечности в связи с прогрессированием основного заболевания.

Учитывая сложность тактики ведения пациентов с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей, особенно при наличии у них дополнительных факторов риска – сердечно-сосудистых

заболеваний и/или СД, большее внимание следует уделять раннему выявлению и профилактике этой патологии.

Развитие системы диспансеризации таких больных с проведением профилактических курсов консервативной терапии позволит уменьшить количество проводимых ампутаций конечностей. Отсутствие адекватной медико-пси-

хологической помощи приводит к росту социальной несостоятельности таких больных и экономических затрат как самих пациентов, так и государства, связанных с необходимостью госпитализации для повторных хирургических вмешательств, реабилитацией после ампутации пораженной конечности.

Список литературы

1. Батаков С.С., Хмельникер С.М. (2003) Лечение острой артериальной непроходимости брюшной аорты и артерий конечностей. *Здравоохранение Урала*; 7: 22–24.
2. Дрюк Н.Ф., Карпенко Л.Н., Тураев П.И. (1991) Пути улучшения результатов лечения острой непроходимости аорты и магистральных артерий конечностей у больных пожилого и старческого возраста. *Клин. хир.*; 7: 1–5.
3. Затевахин И.И., Золкин В.Н., Мельниченко А.Ю. (2004) Острая артериальная непроходимость: наш опыт. *Материалы 15-й Междунар. конф. Рос. общества ангиологов и сосудистых хирургов. Петрозаводск, Кондопога.* – С. 98–100.
4. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Золкин В.Н. (2002) Острая артериальная непроходимость. Клиническая классификация и тактика лечения. *Ангиология и сосудистая хирургия*; 2: 74–77.
5. Ковалева О.Н. (2010) Ишемическая болезнь сердца и метаболический синдром – опасный тандем. *Новости медицины и фармации* (<http://www.mif-ua.com/archive/article/11948>).
6. Куликов В.А. (2012) Фремингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. *Вест. ВГМУ*; 11 (2): 16–24.
7. Панов А.В., Лаевская М.Ю. (2003) Сахарный диабет типа 2 и атеросклероз: тактика гипополипидемической терапии. *Consilium medicum*; 4 (11): 560–564.
8. Савельев В.С. (1974) Классификация острой артериальной ишемии (<http://promedica.ru/klassifikator/surgeryclassificm/583-klassifikatsiya-ostroj-arterialnoj-ishemii-v-s-savelev-1974-g>).
9. Трегубенко А.И., Пайкин А.Е. (1991) Ошибки, опасности и осложнения при хирургическом лечении эмболии и тромбоза магистральных артерий конечности. *Экстренная реконструктивная сосудистая хирургия.* – Москва. – С. 127–128.
10. Stoffers H., Kaiser V., Knottnerus J.A. (1992) Prevalence in the general practice. In: F.G.R. Fowkes (Ed.) *Epidemiology of peripheral vascular disease.* Springer, London; 109–113 pp.

Впервые опубликовано в «Украинском медицинском журнале», №2 (124), Т. 2, 2018 г.

10.21518/2079-701X-2017-3-75-79

Современный взгляд на лечение акромегалии аналогами соматостатина



И.А. Иловайская – к.м.н.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Акромегалия является заболеванием с полиорганным поражением. Кроме того, при акромегалии часто встречаются психологические расстройства и отмечается значительное снижение качества жизни. Нейрохирургическое лечение (транссфеноидальная аденомэктомия) рекомендуется в качестве первой линии лечения у большинства пациентов с акромегалией. Согласно современным рекомендациям, больным, не достигшим биохимического контроля после оперативного лечения, обязательно назначается медикаментозная терапия [1, 2, 6]. Если радикальное удаление соматотропиномы маловероятно (т.е. опухоль с распространением за пределы турецкого седла, инвазивная, размерами 20 мм и более) и нет строгих показаний для операции, многие международные эксперты в качестве первой линии лечения рекомендуют применять аналоги соматостатина, которые являются безусловными лидерами среди препаратов для терапии акромегалии.

Ключевые слова: акромегалия, медикаментозная терапия, аналоги соматостатина, ланреотид Аутожел.

I.A. Ilovaiskaya – PhD in Medicine

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy, Moscow

Current views on the treatment of acromegaly with somatostatin analogues

Acromegaly is a disease with multiple organ failure. Furthermore, acromegaly is frequently accompanied by psychological disorders, with a significant decrease in the quality of life. Neurosurgical treatment (transsphenoidal adenomectomy) is recommended as first-line treatment for most patients with acromegaly. According to the recent guidelines, patients after surgery who failed to achieve biochemical control should receive pharmacotherapy [1, 2, 6]. If radical removal of somatotropinoma is unlikely (for an invasive tumor that spread outside the sella, 20 mm or more in size) and there are no strict indications for surgery, many global experts recommend somatostatin analogues as the first-line treatment, which are the absolute leaders among drugs for the treatment of acromegaly.

Keywords: acromegaly, pharmacotherapy, somatostatin analogues, lanreotide Autogel.

Акромегалия является заболеванием с полиорганным поражением, которое характеризуется внешними изменениями, увеличением паренхиматозных органов, множественной коморбидностью (включая сердечно-сосудистые заболевания и нарушения углеводного обмена) и сокращением продолжительности жизни [1–3]. Кроме того, при акромегалии часто встречаются психологические расстройства, такие как перепады настроения, заниженная самооценка и сложности в отношениях

с другими людьми [3], что показали исследования, проведенные с использованием и общего, и специфического для данного заболевания опросников пациентов с акромегалией [4].

Цели лечения акромегалии включают достижение биохимического контроля, регресс клинической симптоматики, контроль над объемом соматотропиномы при сохранении гипофизарных функций, лечение сопутствующих заболеваний, улучшение качества и продолжительности жизни [1, 2, 7].

Понятие «биохимический контроль» при акромегалии определяется строгими гормональными критериями, которые должны достигаться и поддерживаться в течение всей жизни пациента: уровень гормона роста (ГР) при однократном определении должен быть менее 2 нг/мл при использовании стандартных наборов или менее 1 нг/мл при использовании сверхчувствительных наборов; минимальный уровень ГР в ходе теста с нагрузкой глюкозой¹ должен быть менее 1 нг/мл при использовании стандартных наборов

¹ Тест не проводится пациентам, которые находятся в данный момент на медикаментозной терапии.

или менее 0,4 нг/мл при использовании сверхчувствительных наборов; уровень ИРФ-1 должен соответствовать референсным значениям, соответствующим полу и возрасту пациента [1, 2, 6, 7]. Эти биохимические критерии были выработаны в ходе длительных эпидемиологических исследований, которые показали, что при поддержании именно таких уровней ГР и ИРФ-1 у пациентов с акромегалией продолжительность жизни становится сопоставимой с популяционными показателями, в том числе снижается смертность от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний – ведущих причин смертности при акромегалии [8, 9].

Возможные методы лечения акромегалии включают нейрохирургическое удаление соматотропиномы, медикаментозное лечение и лучевые методы воздействия на опухоль.

Нейрохирургическое лечение (трансфеноидальная аденомэктомия) рекомендуется в качестве первой линии лечения у большинства пациентов с акромегалией, которые не имеют соматических противопоказаний для оперативного вмешательства [1, 2, 6]. Однако исход нейрохирургического лечения зависит от многих факторов, среди которых немаловажное место занимает размер соматотропиномы и квалификация нейрохирурга [9, 10]. Конечной целью оперативного лечения является не просто отсутствие визуализации опухоли, а достижение биохимических критериев контроля над заболеванием, описанных выше. Поэтому после операции в обязательном порядке должно проводиться гормональное обследование, обычно не ранее чем через 12 недель после операции, включающее определение уровня ИРФ-1 и однократное определение ГР, а также тест с нагрузкой глюкозой [1, 2, 7]. Биохимический контроль обычно достигается у 70–75% пациентов с соматотропиномами, локализующимися в пределах турецкого седла, и лишь у 10–33% больных с опухолями гипофиза, распространяющимися за его пределы.

Цели лечения акромегалии включают достижение биохимического контроля, регресс клинической симптоматики, контроль над объемом соматотропиномы при сохранении гипофизарных функций, лечение сопутствующих заболеваний, улучшение качества и продолжительности жизни

К сожалению, только 25% соматотропином не выходят за пределы турецкого седла, что обусловлено особенностями самой опухоли, а не поздней диагностикой заболевания. Поэтому даже в специализированных клиниках с опытными нейрохирургами доля больных, достигших биохимического контроля акромегалии после однократной операции, не превышает 50% [10, 11]. Соответственно, очень часто встает вопрос о дальнейшем лечении пациентов. Согласно современным рекомендациям по лечению акромегалии, больным, не достигшим биохимического контроля после оперативного лечения, обязательно назначается медикаментозная терапия [1, 2, 6].

Среди возможных вариантов медикаментозного лечения во врачебном арсенале имеются аналоги соматостатина, агонисты дофаминовых рецепторов и антагонисты гормона роста². Аналоги соматостатина являются безусловными лидерами среди препаратов для терапии акромегалии, так как значительно более эффективны (по сравнению с агонистами дофаминовых рецепторов) и способствуют как регрессу клинической симптоматики, так и уменьшению размера опухоли гипофиза (в то время как антагонисты гормона роста блокируют только периферические эффекты гормона роста, не уменьшая его концентраций и не воздействуя на соматотропиному).

На сегодняшний день в широкой клинической практике используются два основных аналога соматостатина – октреотид и ланреотид. Лекарственные формы ланреотида и октреотида длительного действия воздействуют главным образом на

рецепторы соматостатина 2-го подтипа и обладают примерно равной эффективностью в достижении биохимического контроля над акромегалией [12, 13]. Различия этих препаратов заключаются в профиле дополнительных веществ, фармакокинетике и способе применения. Лекарственные формы ланреотида представляют собой гель, образующийся в результате смешивания активной субстанции с дистиллированной водой, выпускаются в готовых к применению предварительно заполненных шприцах, инъекции – максимальный объем 0,6 мл – выполняются подкожно и технически просты. Ланреотид Аутожел (Л-Аутожел, Соматулин Аутожел, Ипсен) может вводиться людьми без специальной медицинской подготовки.

Лекарственные формы октреотида длительного действия представляют собой биодеградирующие полимерные микросферы, которые выпускаются в виде порошка с растворителем объемом 2 мл, требуют разведения с соблюдением ряда условий и вводятся глубоко внутримышечно. Октреотид длительного действия обычно вводит специально обученный средний медицинский персонал. Эти различия могут повлиять на удобство для пациента, потому что инъекции Л-Аутожеля может выполнять сам пациент или его родственники, а инъекции препаратов октреотида проводятся в медицинских учреждениях. Специальные исследования подтвердили эффективность и простоту инъекций Л-Аутожеля [14, 15]. Частота достижения биохимического контроля акромегалии не отличалась между пациентами, которые выполняли инъекции препарата в медицинском учреждении или производили самостоятельно. Кроме того, не было отмечено увеличения частоты локальных побочных эффектов. Все пациенты выбирали продолжение лечения методом самостоятельных инъекций или инъекций, производимых родственниками. К тому же недавно была выпущена новая форма шприца с контролем правиль-

² На 01.02.2017 не зарегистрированы в РФ.

ности выполнения инъекции – при полном введении геля раздается щелчок, свидетельствующий о конце манипуляции. В специальном исследовании, изучающем удовлетворенность лечением, 64,5% пациента признали новый шприц еще более удобным [16].

Возможные методы лечения акромегалии включают нейрохирургическое удаление соматотропиномы, медикаментозное лечение и лучевые методы воздействия на опухоль

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании была доказана высокая эффективность Л-Аутожеля: уже через 4 недели после первой инъекции концентрации ГР снизились более чем в 2 раза от исходного уровня у 63% пациентов на Л-Аутогель по сравнению с отсутствием изменений на плацебо [17]. Затем пациенты из группы плацебо были переведены на лечение Л-Аутогель (одинарный слепой этап), через 3 месяца лечения фиксированными дозами у 72% пациентов было отмечено снижение концентрации ГР в 2 раза и более от исходного уровня (включая 49% больных с уровнем ГР $\leq 2,5$ нг/мл) и у 54% пациентов нормализовался уровень ИРФ-1. После титрации дозы в зависимости от биохимических показателей еще через 3 мес. значимое снижение концентрации ГР от исходного уровня было отмечено уже у 82% (ГР $\leq 2,5$ нг/мл – 54%), нормальное содержание ИРФ-1 – у 59% [17]. Результаты различных клинических исследований длительностью до 4 лет показали высокую эффективность Л-Аутожеля: целевые значения ГР и ИРФ-1 достигаются в среднем у 58% пациентов, чувствительных к лечению аналогами соматостатина [18].

Еще одной особенностью препарата является возможность увеличения интервала между инъекциями с 4 до 6 или даже 8 недель. У пациентов, достигших целевых значений ГР и ИРФ-1 на терапии пролонгированными формами октреотида, при переключении на Л-Аутогель при-

мерно в 45% случаев был увеличен интервал между инъекциями до 6–8 недель без потери эффективности лечения [19].

Как уже было сказано выше, нейрохирургическое лечение может помочь не всем пациентам с акромегалией. Поэтому нейрохирургическая операция как первая линия лечения проводится в первую очередь пациентам, у которых имеются самые высокие шансы на радикальное удаление соматотропиномы (т.е. эндоселлярные и неинвазивные опухоли), а также в тех случаях, когда есть экстренные показания – опухоль гипофиза стала причиной компрессионного синдрома, или хиазмального синдрома, есть признаки кровоизлияния в опухоль или отмечается ликворея. Если радикальное удаление соматотропиномы маловероятно (т.е. опухоль с распространением за пределы турецкого седла, инвазивная, размерами 20 мм и более) и нет строгих показаний для операции (например, нет хиазмального синдрома), многие международные эксперты в качестве первой линии лечения рекомендуют применять АСС [7, 12, 20].

Только 25% соматотропином не выходят за пределы турецкого седла, что обусловлено особенностями самой опухоли, а не поздней диагностикой заболевания. Поэтому даже в специализированных клиниках с опытными нейрохирургами доля больных, достигших биохимического контроля акромегалии после однократной операции, не превышает 50%

Основаниями для такой рекомендации стали результаты нескольких исследований. В открытом проспективном исследовании оценивались показатели ГР и ИРФ-1, а также изменения объема соматотропиномы у 26 пациентов с впервые выявленной акромегалией [20]. Л-Аутогель назначался в качестве первой линии терапии на 12 мес., начальная доза препарата составила 120 мг 1 раз в 4 недели. Через 3 месяца лечения, если показатель ГР

достигал диапазона от 1 до 2,5 нг/мл, интервал между инъекциями увеличивался до 6 или 8 недель; конечная схема лечения составила 120 мг каждые 4 недели у 9 (34,6%) пациентов, 120 мг каждые 6 недель у 8 (30,8%) пациентов и 120 мг каждые 8 недель у 9 (34,6%) пациентов. Через 12 мес. лечения целевые значения ГР и ИРФ-1 были достигнуты у 14 (53,8%) пациентов; уменьшение объема опухоли более чем на 25% от исходного было отмечено у 20 (76,9%) пациентов, причем у 12 из них была биохимическая ремиссия заболевания и у 8 не было. Это исследование продемонстрировало эффективность Л-Аутожеля в качестве первой линии лечения и подтвердило его способность не только снижать секреторную активность опухоли, но и оказывать выраженный антипролиферативный эффект даже в тех случаях, когда не достигнута полная ремиссия акромегалии.

Одно из последних исследований – проспективное открытое мультицентровое исследование PRIMARYS, в ходе которого оценивалось влияние Л-Аутожеля на объем соматотропиномы, на клинические симптомы акромегалии, а также на качество жизни у 90 пациентов с впервые выявленной акромегалией, которые наблюдались в 39 центрах из 11 европейских стран [22, 23]. Все больные в качестве первой линии терапии получали препарат в дозе 120 мг каждые 4 недели (без титрации дозы). К 12-й неделе лечения значимое уменьшение объема соматотропиномы (на 20% от исходного объема и более) было отмечено у 54,1% больных. В конце исследования (на 48-й неделе лечения или во время последнего обследования) значимое уменьшение объема соматотропиномы наблюдалось у 62,9% больных [22]. Данные post-hoc анализа исследования PRIMARYS показали, что ключевым предиктором уменьшения объема соматотропиномы было выраженное снижение концентрации ИРФ-1. Доля пациентов с существенным уменьшением объема опухоли была значительно выше в группе, достигшей биохимического контроля (69–73%) по сравнению с группой с

сохраняющейся активностью акромегалии (41–51%) [22]. Кроме того, пациенты заметили улучшение самочувствия и регресс клинических проявлений акромегалии.

Инъекции Л-Аутожеля может выполнять сам пациент или его родственники, а инъекции препаратов октреотида проводятся в медицинских учреждениях. Специальные исследования подтвердили эффективность и простоту инъекций Л-Аутожеля

Симптомы акромегалии и качество жизни, связанное со здоровьем, значительно улучшались с 12 до 48 недели лечения [23]. По данным опросника, выраженность физических симптомов в конце исследования не различалась у пациентов с контролируемой и неконтролируемой акромегалией, в то время как общие показатели и психологические симптомы были лучше у больных с контролируемым заболеванием [23]. В последующем за ним вторым *post-hoc* анализе исследования PRIMARYS авторами было рассмотрено влияние Л-Аутожеля на углеводный и липидный обмен. Согласно современным представлениям ACC, обладая контринсулярным действием и подавляя секрецию инсулина, могут оказывать незначительный неблагоприятный эффект на метаболизм глюкозы [26]. Тем не менее, анализ данных гликемического и липидного профиля в исследовании PRIMARYS говорит о том, что Л-Аутожеля не оказывает неблагоприятного действия на углеводный обмен. Напротив, у пациентов с подтвержденным на начало исследования сахарным диабетом достоверно снижался уровень HbA_{1c} (-1,44% (ДИ 95%: -2,52; -0,36), при этом среди пациентов с нормальным гликемическим профилем показатели HbA_{1c} практически не менялись. Также в общей группе пациентов и у пациентов без диабета достоверно снижался уровень триглицеридов на 0,2 ммоль/л и 0,17 ммоль/л соответственно (ДИ 95%) и повышался уровень ЛПВП на 0,2 ммоль/л и 0,22 ммоль/л соответственно

(ДИ 95%). Спектр побочных эффектов на фоне лечения Л-Аутожеля принципиально не отличается от такового на фоне лечения другими аналогами соматостатина, за исключением значительно более низкой частоты локальных изменений в месте инъекции и отсутствия технических затруднений при введении препарата [13, 15, 17, 22].

Ланреотид Аутожеля является аналогом соматостатина, который эффективно используется как после нейрохирургического удаления соматотропиномы, так и в качестве первой линии терапии акромегалии

Таким образом, ланреотид Аутожеля является аналогом соматостатина, который эффективно используется как после нейрохирургического удаления соматотропиномы, так и в качестве первой линии терапии акромегалии.

Еще одна возможная тактика лечения аналогами соматостатина – это проведение предоперационной подготовки [1, 2, 6]. Только радикальная нейрохирургическая операция приводит к фактическому излечению пациента, однако, как уже обсуждалось выше, применение оперативного лечения ограничивается объемом опухоли и тяжестью соматического состояния больного. Предоперационная подготовка может быть направлена на максимально возможное улучшение кардиальной и респираторной функций, так как лечение аналогами соматостатина способствует уменьшению массы миокарда, восстановлению нормального сердечного ритма, снижению выраженности проявлений нарушения дыхания (обструктивного и центрального апноэ), снижению АД; уменьшению отека языка и мягких тканей верхнего респираторного тракта облегчает проведение интубации. В этой ситуации Л-Аутожеля с его фармакокинетическим профилем, когда терапевтические концентрации активного вещества отмечаются в крови уже через 1–2 дня после инъекции, является

предпочтительным препаратом, и 3–6 месяцев лечения может быть достаточно для улучшения состояния пациента.

Другой целью предоперационной подготовки может являться повышение шансов радикальной аденомэктомии за счет максимального уменьшения размеров экстракеллярного компонента соматотропиномы.

Персонализированный подход к пациенту с акромегалией позволяет использовать аналоги соматостатина после нерадикального нейрохирургического лечения в качестве первой линии терапии, а также в качестве предоперационной подготовки

Эффект уменьшения опухоли отмечается уже через 3 мес. лечения, однако доля больных с уменьшением опухоли увеличивается к 12 мес. лечения [12, 13, 18]. Поэтому в таких случаях имеет смысл планировать длительность лечения не менее 12 мес. Мета-анализ 10 исследований, оценивших исходы нейрохирургического лечения после предоперационной подготовки, показал, что в центрах с нейрохирургами, не имеющими достаточного опыта проведения аденомэктомий³, оправданно назначение аналогов соматостатина до проведения операции [24].

Итак, аналоги соматостатина (ланреотид и октреотид) занимают важное место в лечении больных с акромегалией. Персонализированный подход к пациенту с акромегалией позволяет использовать аналоги соматостатина после нерадикального нейрохирургического лечения в качестве первой линии терапии, а также в качестве предоперационной подготовки. Ланреотид Аутожеля отличается простотой инъекций и возможностью самостоятельного введения препарата. Медикаментозное лечение акромегалии проводится длительно (в большинстве случаев – пожизненно), поэтому удобство для пациента существенно повышает приверженность к лечению.

³ Нейрохирургом с достаточным опытом проведения аденомэктомии считается доктор, выполнивший не менее 200 операций самостоятельно и оперирующий не менее 50 пациентов в год.

СОМАТУЛИН® АУТОЖЕЛЬ®

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета фармации
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «10» октября 2017 г. №N010991, N010993, N010994

Торговое название

Соматулин® Аутожель®

Международное непатентованное название

Ланреотид

Лекарственная форма

Раствор для инъекций пролонгированного высвобождения 60 мг, 90 мг, 120 мг

Состав

1 предварительно заполненный шприц содержит:

60 мг: активное вещество – ланреотид ацетат (эквивалентно ланреотиду основанию) – 77,9 (65,4)* мг, вспомогательные вещества: кислота уксусная ледяная**, вода для инъекций

90 мг: активное вещество – ланреотид ацетат (эквивалентно ланреотиду основанию) – 113,6 (95,4)* мг, вспомогательные вещества: кислота уксусная ледяная**, вода для инъекций

120 мг: активное вещество – ланреотид ацетат (эквивалентно ланреотиду основанию) – 149,4 (125,5)* мг, вспомогательные вещества: кислота уксусная ледяная**, вода для инъекций

* – что обеспечивает инъекцию 60 мг, 90 мг и 120 мг ланреотида соответственно

** – кислота уксусная ледяная добавляется либо нет в зависимости от содержания безводного ацетата в активной субстанции

Описание

Опалесцирующая очень вязкая жидкость

Фармакотерапевтическая группа

Гипоталамо-гипофизарные гормоны и их аналоги. Гормоны гипоталамуса. Гормоны, замедляющие рост. Ланреотид. Код АТХ H01C803

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Внутренние фармакокинетические параметры ланреотида после внутривенного введения здоровым добровольцам показали ограниченное внесосудистое распределение с равновесным объемом распределения 16,1 л. Общий клиренс составлял 23,7 л/ч, терминальный период полувыведения 1,14 часа и среднее время нахождения в плазме крови 0,68 часов.

В исследованиях по оценке экскреции менее 5% ланреотида выводилось с мочой и менее 0,5% были найдены неизменными в фекалиях, что указывает на некоторую экскрецию с желчью.

После глубокого подкожного введения Соматулина Аутожель® 60, 90 и 120 мг здоровым добровольцам, концентрация ланреотида увеличилась до достижения средней максимальной концентрации сыворотки 4,25, 8,39 и 6,79 нг/мл соответственно. Данные уровни максимальной концентрации в плазме были достигнуты в течение первого дня после введения соответственно на 8, 12 и 7 час (среднее значение). После пика уровня концентрация ланреотида в сыворотке постепенно снижалась после кинетики первого порядка с терминальным периодом полувыведения 23,3, 27,4 и 30,1 дней соответственно и через 4 недели после введения средний уровень ланреотида сыворотки составлял 0,9, 1,11 и 1,69 нг/мл соответственно. Абсолютная биодоступность была 73,4, 69,0 и 78,4% соответственно.

После глубокого подкожного введения Соматулина Аутожель® 60, 90 и 120 мг пациентам с акромегалией концентрация ланреотида увеличилась до достижения средней максимальной концентрации сыворотки 1,6, 3,5 и 3,1 нг/мл. Данные объемы максимальной концентрации в плазме были достигнуты в течение первого дня после введения соответственно на 6, 6 и 24 час. После пика уровня концентрация ланреотида в сыворотке постепенно снижалась и через 4 недели после введения средний сывороточный уровень ланреотида составлял 0,7, 1,0 и 1,4 нг/мл соответственно.

Устойчивый уровень ланреотида в сыворотке достигался, в среднем, после 4 инъекций каждые 4 недели. После повторного введения каждые 4 недели средние объемы максимальной концентрации в плазме на устойчивом уровне были равны 3,8, 5,7 и 7,7 нг/мл для 60, 90 и 120 мг соответственно, средняя минимальная концентрация в плазме полученных объемов составляла 1,8, 2,5 и 3,8 нг/мл. Показатель колебания пик-короти был в пределах от 81 до 108%.

Линейные фармакокинетические профили высвобождения наблюдались после трех глубоких подкожных инъекций Соматулина Аутожель® 60, 90 и 120 мг у пациентов с акромегалией. Минимальная постоянная концентрация ланреотида в сыворотке крови, определяемая после трех глубоких подкожных инъекций Соматулина Аутожель® 60, 90 или 120 мг каждые 28 дней, соответствует устойчивому уровню ланреотида в сыворотке, определяемому у пациентов с акромегалией, получавших предшествующее лечение внутримышечными инъекциями Соматулина 30 мг каждые 14, 10 или 7 дней соответственно.

При анализе популяции с 290 пациентами с гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями (ГЭП-НЭО), получавшими Соматулин® Аутожель® 120 мг, отмечено быстрое начальное высвобождение ланреотида, среднее значение C_{max} 7,49±7,58 нг/мл достигалось в течение первого дня после однократного введения. Устойчивая концентрация достигалась после 4–5 инъекций Соматулина Аутожель® 120 мг каждые 28 дней и сохранялась до даты последней оценки (до 96 недель после первой инъекции). В стационарном состоянии средние значения C_{max} были 13,9±7,44 нг/мл, средний уровень ланреотида сыворотки составлял 6,56±1,99 нг/мл. Средний кажущийся период полувыведения составлял 49,8±28,0 дней.

Почечная/печеночная недостаточность

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью показали снижение приблизительно в 2 раза общего клиренса ланреотида сыворотки с соответствующим увеличением периода полувыведения и площади под фармакокинетической кривой (AUC). У пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью наблюдалось снижение клиренса (30%). Объем распределения и среднее время определения препарата увеличились у пациентов со всеми степенями печеночной недостаточности.

Никакого влияния на клиренс ланреотида не наблюдалось при анализе популяции пациентов с ГЭП-НЭО, в том числе 165 с легкой и умеренной почечной недостаточностью (106 и 59 соответственно), получавших Соматулин® Аутожель®. Пациенты с ГЭП-НЭО с тяжелыми нарушениями почечной функции не были изучены.

Пациенты с ГЭП-НЭО с печеночной недостаточностью (в соответствии со шкалой Child-Pugh) не были изучены.

Нет необходимости изменять начальную дозу у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, так как концентрация ланреотида в сыворотке у данной группы населения как ожидается, будет в пределах диапазона концентрации сыворотки благополучно переносимой здоровыми лицами.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов выявлено увеличение периода полувыведения и среднего времени определения ланреотида в плазме по сравнению с молодыми здоровыми субъектами. Нет необ-

ходимости изменять начальную дозу для пожилых пациентов, так как концентрация ланреотида в сыворотке у данной группы населения как ожидается, будет в пределах диапазона концентрации сыворотки, благополучно переносимой здоровыми лицами.

При анализе популяции пациентов с ГЭП-НЭО, включая 122 в возрасте от 65 до 85 лет, не наблюдалось никакого влияния возраста на клиренс и объем распределения ланреотида.

Фармакодинамика

Ланреотид представляет собой октапептидный аналог природного соматостатина. Подобно соматостатину, ланреотид является ингибитором ряда эндокринных, нейроэндокринных, экзокринных и паракринных механизмов. Ланреотид обладает высокой тропностью к соматостатиновым рецепторам человека (SSTR) 2 и 5, и низкой тропностью к человеческому SSTR 1, 3 и 4. Активность человеческого SSTR 2 и 5 является первичным механизмом, лежащим в основе подавления секреции гормона роста (ГР). Ланреотид обладает намного более выраженным и более длительным действием по сравнению с природным соматостатином. Он характеризуется селективностью по отношению к секреции гормона роста по сравнению с инсулином, что делает этот препарат подходящим для лечения акромегалии.

Ланреотид, подобно соматостатину, оказывает общее экзокринное антисекреторное действие. Он подавляет базальную секрецию мотилина, желудочного ингибиторного пептида и панкреатического полипептида, но не оказывает значимого действия на секрецию секретина или гастрина натощак. Кроме того, ланреотид уменьшает уровни хромогранина А в плазме и 5-гидроксиндолоуксусной кислоты в моче у пациентов с ГЭП-НЭО и повышенные уровни маркеров этих опухолей. Кроме того, ланреотид снижает уровни хромогранина А в плазме и 5-гидроксиндолоуксусной кислоты в моче у пациентов с ГЭП-НЭО и повышенные уровни маркеров этих опухолей. Ланреотид подавляет индуцируемое пищей усиление кровотока в верхней мезентеральной артерии и портальной вене. Ланреотид значительно уменьшает стимулируемую простагландином E1 тошечкишенную водно-электролитную секрецию (вода, натрий, калий и хлорид). Ланреотид уменьшает уровень пролактина у пациентов с акромегалией, получающих лечение в течение длительного времени.

Ингибирующее действие ланреотида на кишечную экзокринную секрецию, пищеварительные гормоны и механизмы клеточной пролиферации представляет особый интерес для его применения в лечении симптомов эндокринных опухолей пищеварительной системы, особенно карциноидных опухолей.

Показания к применению

- акромегалия: при остающемся повышенном уровне гормона роста (ГР) и/или инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) после оперативного лечения и/или лучевой терапии; или у пациентов, которым не показано проведение оперативного лечения и/или лучевой терапии
- клинические симптомы акромегалии
- клинические симптомы нейроэндокринных опухолей
- гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли (ГЭП-НЭО) грэд 1 и 2 (индекс пролиферации Ki67 до 10%), имеющие происхождение из средней кишки, поджелудочной железы или неуточненного первичного очага (за исключением опухолей, имеющих происхождение из задней кишки) у взрослых пациентов с нерезектабельными местнораспространенными или метастатическими опухолями

Способ применения и дозы

Акромегалия

Рекомендуемая начальная доза составляет от 60 до 120 мг каждые 28 дней.

Например, у пациентов, ранее получавших лечение Соматулином в дозе 30 мг каждые 14 дней, начальная доза Соматулина Аутожель® должна составлять 60 мг каждые 28 дней. У пациентов, ранее получавших лечение Соматулином в дозе 30 мг каждые 10 дней, начальная доза Соматулина Аутожель® должна составлять 90 мг каждые 28 дней. У пациентов, ранее получавших лечение Соматулином в дозе 30 мг каждые 7 дней, начальная доза Соматулина Аутожель® должна составлять 120 мг каждые 28 дней.

В дальнейшем доза должна подбираться индивидуально в зависимости от ответной реакции пациента (которая оценивается на основании изменения уровней ГР и ИФР-1 в плазме крови и оценки изменения выраженности клинических симптомов заболевания).

Рекомендуется:

- снизить дозу при нормализации показателей (ГР < 1 нг/мл и нормализация ИФР-1 и/или исчезновение клинических симптомов);
- оставить дозу прежней при концентрации ГР между 2,5 нг/мл и 1 нг/мл;
- увеличить дозу при концентрации ГР выше 2,5 нг/мл.

Пациенты с хорошим контролем при лечении аналогами соматостатина могут получать инъекции Соматулина Аутожель® 120 мг через каждые 42 или 56 дней.

Клинические симптомы нейроэндокринных опухолей

Рекомендуемая начальная доза составляет 90 мг каждые 28 дней в течение 2 месяцев. В дальнейшем дозу следует подбирать в зависимости от достигнутого уменьшения симптоматики. В случае недостаточного ответа, оцениваемого по клиническим симптомам («приливы» и мягкий стул), доза может быть увеличена до 120 мг каждые 28 дней (4 недели). В случае достаточного ответа, оцениваемого по клиническим симптомам («приливы» и мягкий стул), доза может быть снижена до 60 мг каждые 28 дней (4 недели).

Гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли (ГЭП-НЭО) грэд 1 и 2 (индекс пролиферации Ki67 до 10%), имеющие происхождение из средней кишки, поджелудочной железы или неуточно-первичного очага (за исключением опухолей, имеющих происхождение из задней кишки) у взрослых пациентов с нерезектабельными местнораспространенными или метастатическими опухолями
Рекомендуемая доза составляет 120 мг каждые 28 дней. Лечение Соматулином Аутожель® должно продолжаться столь долго, сколько необходимо для контроля опухоли.

Инструкция по приготовлению и введению препарата

ПОЖАЛУЙСТА, ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТЕ ДАННУЮ ИНСТРУКЦИЮ, ПРЕЖДЕ ЧЕМ ПРИСТУПИТЬ К ПРОВЕДЕНИЮ ИНЪЕКЦИИ.

Соматулин® Аутожель® поставляется в предварительно заполненном шприце, снабженном защитным устройством, которое автоматически закрывает иглу сразу после проведения инъекции, тем самым помогая предотвратить случайный укол иглой после использования. Препарат предназначен для немедленного и однократного введения сразу после вскрытия упаковки.

Один шприц с препаратом предназначен только для однократного введения.

Соматулин® Аутожель® должен вводиться глубоко подкожно в верхне-наружный квадрант ягодицы. Инъекция должна проводиться работником здравоохранения. Пациенты с акромегалией или пациенты, получающие симптоматическое лечение при карциноидных опухолях, получающие стабильную дозу, могут производить инъекции в домашних условиях самостоятельно, либо инъекция может проводиться близким к пациенту лицом после соответствующей подготовки, проведенной специалистом здравоохранения. В случае самостоятельного введения инъекция производится в верхнюю часть наружной поверхности бедра. Решение о возможности проведения инъекций самим пациентом или прошедшим подготовку лицом должно приниматься работником здравоохранения. Независимо от места введения кожа в месте инъекции не должна собираться в складку;

игла должна быть введена быстро, на всю длину, перпендикулярно поверхности кожи. Места инъекций должны чередоваться между правой и левой сторонами.

При введении препарата соблюдайте следующие указания:

1. Достаньте упаковку препарата из холодильника за 30 минут до применения. Не распечатывайте пакет вплоть до непосредственного применения.
2. Перед вскрытием проверьте целостность пакета, в который помещен шприц с препаратом. Также необходимо убедиться, что у препарата не истек срок хранения (указан на картонной коробке и на пакете).

НЕ ПРИМЕНЯЙТЕ ПРЕПАРАТ В СЛУЧАЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПАКЕТА ИЛИ ПОСЛЕ ИСТЕЧЕНИЯ СРОКА ХРАНЕНИЯ.

3. В наличии чистого места для приготовления к инъекции.
4. Вскройте пакет и извлеките из него шприц.
5. Выберите место для предполагаемой инъекции:

A – в верхне-наружный квадрант ягодицы (при проведении инъекции медицинским работником или близким пациенту человеком), или

B – в верхнюю часть наружной поверхности бедра (при самостоятельном проведении инъекции). Места инъекций каждый раз должны чередоваться между правой и левой сторонами.

6. Прозеинфицируйте место предполагаемой инъекции, избегая интенсивного растирания кожи.
7. Переверните и потяните защитное устройство поршня, как показано на рисунке, и удалите его.
8. Снимите колпачок с иглы.
9. Растягивая кожу большим и указательным пальцами, быстро введите иглу на всю ее длину, перпендикулярно поверхности кожи (глубокая подкожная инъекция).
10. Медленно введите весь препарат, оказывая постоянное равномерное давление на поршень до упора, сохраняя при этом иглу в неподвижном состоянии. Обычно для полного введения препарата требуется около 20 секунд. В тот момент, когда поршень упрется в противоположный конец шприца, Вы ощутите и/или услышите щелчок.
11. Внимание: когда Вы ощутите и/или услышите щелчок, продолжайте удерживать поршень в нажатом состоянии во избежание срабатывания защитного устройства до того, как игла будет извлечена из места инъекции.
12. Продолжая удерживать поршень в нажатом состоянии, извлеките иглу из места инъекции.
13. После извлечения иглы отпустите поршень. Игла автоматически втянется в трубку защитного устройства и заблокируется в нем.
14. Слегка прижмите место инъекции сухим ватным шариком или стерильной салфеткой, чтобы избежать кровотечения. Не растирайте и не массируйте место введения препарата после проведения инъекции.
15. Утилизируйте использованный шприц в предназначенный для этой цели контейнер. Не выбрасывайте использованный шприц в корзину для бытовых отходов.

Побочные действия

Нежелательные реакции, сообщенные пациентами с акромегалией и ГЭП-НЭО, получавшими лечение ланреотидом во время клинических исследований, зарегистрированы в соответствующей системе органов тела согласно следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $1/100$).

Наиболее частыми ожидаемыми побочными эффектами при лечении ланреотидом являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (наиболее часто сообщалось о диарее и боли в животе, обычно слабо или умеренно выраженных и преходящих), желчнокаменная болезнь (обычно протекает бессимптомно) и реакции в месте введения (боль, узелки и уплотнение).

Профиль побочных эффектов аналогичен при всех показаниях к применению.

Класс системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гипогликемия, снижение аппетита**, гипергликемия, сахарный диабет		
Психиатрические нарушения			Бессонница*	
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение, головная боль, летаргия**		
Нарушения со стороны сердца		Синусовая брадикардия*		
Сосудистые нарушения			«Приливы»*	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, жидкий стул*, абдоминальная боль	Тошнота, рвота, запор, метеоризм, вздутие живота, дискомфорт в животе, диспепсия, стеаторея**	Изменение цвета каловых масс*	Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Желчно-каменная болезнь	Дилатация желчных протоков*		
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани		Костно-мышечная боль**, миалгия**		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Алопеция, гипотрихоз*		
Нарушения общего характера и реакции в месте введения		Астения, утомляемость, реакции в месте введения (боль, припухлость, уплотнение, узелок, зуд)		
Исследования		Повышение активности АЛТ*, отклонение от нормы активности АСТ*, отклонение от нормы активности АЛТ*, повышение уровня билирубина в крови*, повышение уровня глюкозы в крови*, повышение уровня гликозилированного гемоглобина*, снижение массы тела, снижение активности панкреатических ферментов**	Повышение активности АСТ*, повышение активности щелочной фосфатазы в крови*, отклонение от нормы уровня билирубина в крови*, снижение уровня натрия в крови*	
Нарушения со стороны иммунной системы				Аллергические реакции (включая ангионевротический отек (Квинке), анафилактический шок, гиперчувствительность)

Противопоказания

- гиперчувствительность к ланреотиду или к другим препаратам этого класса или к одному из вспомогательных веществ

Лекарственные взаимодействия

- Циклоспорин (перорально): снижение уровня циклоспорина в крови (снижение кишечной абсорбции циклоспорина). Следует увеличить дозу циклоспорина под контролем уровня в циркулирующей крови и снизить дозу после прекращения лечения ланреотидом.
- Инсулин, глитазоны, репаглинид, препараты сульфонилмочевины: риск гипогликемии или гипергликемии: снижение потребности в противодиабетической терапии вследствие снижения или увеличения эндогенной секреции глюкогена. Следует усилить самоконтроль гликемии и, при необходимости, адаптировать дозировку противодиабетической терапии во время лечения ланреотидом.
- Одновременное применение препаратов, вызывающих брадикардию (например, бета-блокаторы) может оказать дополнительное воздействие на незначительное снижение частоты сердечных сокращений, обусловленное ланреотидом. Может потребоваться коррекция дозы таких сопутствующих препаратов.
- Ограниченные опубликованные данные показывают, что аналоги соматостатина могут снижать метаболический клиренс соединений, как известно, метаболизирующихся ферментами цитохрома P450, что может быть связано с подавлением гормона роста. Поскольку не может быть исключено, что возможно ланреотид оказывает такое воздействие, другие препараты, которые в основном метаболизируются CYP3A4 и которые имеют низкий терапевтический индекс (например, хинидин) должны применяться с осторожностью.

Взаимодействие с лекарственными средствами, обладающими выраженной связью с белками крови, маловероятно ввиду слабого связывания ланреотида с белками сыворотки.

Особые указания

Ланреотид может снижать моторику желчного пузыря и приводить к формированию камней в желчном пузыре. Поэтому пациенты могут нуждаться в периодическом мониторинге. При продолжительном лечении ланреотидом рекомендуется проводить эхографию желчного пузыря перед началом лечения и через каждые 6 месяцев.

Фармакологические исследования на животных и людях показали, что ланреотид, подобно соматостатину и его аналогам, ингибирует секрецию инсулина и глюкагона. Следовательно, у пациентов, получающих ланреотид, может развиваться гипогликемия или гипергликемия. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови в начале лечения ланреотидом или при изменении дозы. Противодиабетическая терапия должна корректироваться соответственно. У пациентов, получающих инсулин, доза инсулина должна сначала быть снижена на 25%, затем адаптирована в зависимости от уровня глюкозы в крови, который необходимо тщательно проверять у данной группы пациентов сразу после начала лечения.

Небольшое снижение функции щитовидной железы может наблюдаться во время лечения ланреотидом у пациентов, страдающих акромегалией, хотя клинической гипотиреоз редок. Рекомендуется проводить анализы функции щитовидной железы при клинических показаниях.

У пациентов, не имеющих сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, ланреотид может привести к снижению частоты сердечных сокращений, не обязательно при этом достигнув пороговой величины брадикардии. У пациентов с предшествующими сердечными расстройствами может возникнуть синусовая брадикардия. Следует проявлять осторожность при назначении лечения ланреотидом пациентам с брадикардией.

Появление выраженной и продолжительной стеатореи может потребовать дополнительного назначения препаратов панкреатических экстрактов.

Особые группы пациентов Почечная/печеночная недостаточность: у пациентов с нарушением функции почек или печени не требуется изменение дозы ланреотида.

Пожилые пациенты: у пожилых пациентов не требуется изменение дозы ланреотида.

Применение в педиатрии Не рекомендуется применять Соматулин® Аутожел® у детей и подростков до 18 лет в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности.

Беременность и лактация

Беременность Исследования на животных не выявили тератогенных эффектов, связанных с ланреотидом во время органогенеза. Количество беременностей с воздействием ланреотида очень ограничено. В связи с этим, ланреотид следует назначать беременным женщинам только в случае крайней необходимости.

Лактация Неизвестно, выделяется ли данный препарат с грудным молоком. Поскольку многие препараты выделяются с грудным молоком, следует проявлять осторожность, когда ланреотид назначается в период лактации.

Репродуктивная функция Снижение репродуктивной функции было отмечено у крыс женского пола вследствие ингибирования секреции ГР при дозах, превышающих терапевтические дозы, получаемые людьми.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Влияние Соматулин® Аутожел® на способность управления автотранспортом и работу с механизмами установлено не было. Тем не менее, сообщалось о головокружении при применении Соматулина Аутожел®. В случае, если у пациента отмечается головокружение, он не должен управлять автотранспортом или работать с механизмами.

Передозировка

Симптомы: усиление побочных эффектов. В случае передозировки показано симптоматическое лечение.

Форма выпуска и упаковка

По 266 мг (для дозировки 60 мг), по 388 мг препарата (для дозировки 90 мг) или по 510 мг препарата (для дозировки 120 мг) помещают в одноразовый полипропиленовый шприц с защитным устройством объемом 0,5 мл с иглой из нержавеющей стали (1,2 мм x 20 мм), закрытой колпачком из пластика. Шприц упаковывают в пакет из полиэтилентерефталата/алюминия/полиэтилена. На пакет наклеивают этикетку. Пакет вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре от +2°C до +8°C (в холодильнике) в оригинальной упаковке. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Ipssen Pharma Biotech 83870 Силь, Франция

Владелец регистрационного удостоверения

Ипсен Фарма, Франция

Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Представительство

АО IPSEN PHARMA (ИПСЕН ФАРМА) в РК

050040 г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 45, оф. 2

Тел./факс: +7 (727) 264-64-48, 264-66-20, 264-67-15

Адрес электронной почты:

pharmacovigilance.kazakhstan@ipssen.com

Список литературы

1. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения (Пособие для врачей). Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – М.: «УП Принт», 2012. – 79 с.
2. Katznelson L., Laws E.R. Jr, Melmed S., Molitch M.E., Murad M.H., Utz A., Wass J.A. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2014; 99: 3933–3951.
3. Pantanetti P., Sonino N., Arnaldi G., Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary.* – 2002; 5: 17–19.
4. Webb S.M., Badia X., Surinach N.L., Spanish AcroQoL Study Group. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J. Endocrinol.* – 2006; 155: 269–277.
5. Webb S.M., Badia X. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* – 2016; 103 (1): 106–111.
6. Melmed S., Colao A., Barkan A., et al. Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2009 May; 94 (5): 1509–17.
7. Giustina A., Chanson P., Bronstein M.D., et al. Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2010 Jul; 95 (7): 3141–3148.
8. Ritvonen E., Löyttyniemi E., Jaatinen P. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer.* – 2015 Jun; 23 (6): 469–80.
9. Ramos-Levi A.M., Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine.* – 2017 Feb; 55 (2): 346–359.
10. Jane J.A. Jr., Starke R.M., Elzoghby M.A., Reames D.L., et al. Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly: Remission Using Modern Criteria, Complications, and Predictors of Outcome. *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2011; 96 (9): 2732–40.
11. Shin S.S., Tormenti M.J., Paluzzi A., et al. Endoscopic endonasal approach for growth hormone secreting pituitary adenomas: outcomes in 53 patients using 2010 consensus criteria for remission. *Pituitary.* – 2013 Dec; 16 (4): 435–44.
12. Cola A., Auriemma R.S., Galdiero M., Lombardi G. & Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *Clin Endocrinol Metab.* – 2009; 94: 3746–3756.
13. Murray R.D., Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2008; 93: 2957–2968.
14. Bevan J.S., Newell-Price J., Wass J.A., et al. Home administration of lanreotide Autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective. *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2008 Mar; 68 (3): 343–349.
15. Salvatori R., et al. Effectiveness of self- or partner-administration of an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide in lanreotide-naive patients with acromegaly. *Pituitary.* – 2010; 13: 115–122.
16. Witek P., Mucha S., Ruchata M. Patient satisfaction and preferences of lanreotide Autogel treatment in acromegaly. *Endokrynol Pol.* – 2016; 67 (6): 572–579.
17. Melmed S., Cook D., Schopohl J., et al. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary.* – 2010; 13 (1): 18–28.
18. Burness C.B., Dhillon S., Keam S.J. Lanreotide Autogel: a review of its use in the treatment of patients with acromegaly. *Drugs.* – 2014 Sep; 74 (14): 1673–91.
19. Ronchi C.L., Boschetti M., Degli Uberti E.C., et al. Italian Multicenter Autogel Study Group in Acromegaly. Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel) 120 mg in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2007 Oct; 67 (4): 512–9.
20. Kimmell K.T., Weil R.J., Marko N.F. Multi-modal management of acromegaly: a value perspective. *Pituitary.* – 2015 Oct; 18 (5): 658–65.
21. Colao A., Auriemma R.S., Reboria A., et al. Significant tumour shrinkage after 12 months of lanreotide Autogel 120 mg treatment given first-line in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2009; 71 (2): 237–245.
22. Caron P.J., Bevan J.S., Petersenn S., et al. PRIMARYS Investigators. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2014 Apr; 99 (4): 1282–90.
23. Caron P.J., Bevan J.S., Petersenn S., et al. PRIMARYS Investigators Group. Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study. *Pituitary.* – 2016 Apr; 19 (2): 149–57.
24. Pita-Gutierrez F., Pertega-Diaz S., Pita-Fernandez S., et al. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* – 2013 Apr 25; 8 (4): e61523.
25. Polanco-Briceno S., Glass D., Plunkett C. Communication practices and awareness of resources for acromegaly patients among endocrinologists. *Patient Prefer Adherence.* – 2016 Dec 14; 10: 2531–2541.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №3, 2017 г., стр. 75–79.

Опыт применения инсулина Хумалог Микс 50 у больных сахарным диабетом 2 типа



Р.Б. Базарбекова¹, А.К. Досанова¹, Р.Х. Караев¹, С.У. Казарян¹, Л.Г. Сичинава², М.А. Полатова², Н.Ж. Алифтеннова², М.С. Баймуханова², Ж.К. Турлыбаева², Г.К. Уржанова², К.Ю. Рахимова², Г.О. Орынбек²

¹ Казахский медицинский университет непрерывного образования, кафедра эндокринологии, г. Алматы

² ГKB на ПХВ «Городская клиническая больница №7

Сахарный диабет 2 типа – это прогрессирующее заболевание, которое неминуемо приводит к развитию инсулинпотребной стадии. При выборе инсулинотерапии приоритетом должны быть эффективность и безопасность препарата для пациентов.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности инсулина Хумалог Микс 50 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. **Материал и методы.** В статье представлены результаты пострегистрционного клинического исследования инсулина Хумалог Микс 50, в котором приняли участие 23 пациента с сахарным диабетом 2 типа. **Результаты.** На фоне применения инсулина Хумалог Микс 50 отмечалось статистически значимое снижение уровня как пре-, так и постпрандиальной гликемии, а также HbA1c. В период наблюдения гипогликемии не были зафиксированы. Выраженной прибавки в весе также не отмечалось.

Выводы

1. Инсулин Хумалог Микс 50 достоверно снижает уровень как пре-, так и постпрандиальной гликемии, а также гликированного гемоглобина.
2. При правильно подобранной дозе инсулин Хумалог Микс 50 не вызывает гипогликемий и не приводит к выраженной прибавке массы тела.
3. Использование инсулина Хумалог Микс 50 может быть альтернативой базис-болюсной терапии.

R.B. Bazarbekova, A.K. Dosanova, R.Kh. Karaev, S.U. Ghazaryan, L.G. Sichinava, M.A. Polatova, N.Zh. Aliftenova, M.S. Bajmukhanova, Zh.K. Turlybaeva, G.K. Urzhanova, K.Ju. Rahimova, G.O. Orynbek

Experience in the use of insulin Humalog Mix 50

It is known that type 2 diabetes mellitus is a progressive disease that inevitably leads to the development of an insulin-consuming stage. When choosing therapeutic agents, the priority should be their effectiveness and safety for patients. **Objective:** to evaluate the efficacy and safety of Humalog Mix 50 insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. **Material and methods.** The article presents the results of a post-mortem study of insulin Humalog Mix 50, in which 23 patients with type 2 diabetes mellitus took part. **Results.** Against the background of the application of insulin Humalog Mix 50 there was a statistically significant decrease in the level of both pre- and postprandial glycemia, as well as HbA1c. During the period of observation, hypoglycemia was not recorded. There was also no marked increase in weight.

Conclusions

1. Insulin Humalog Mix 50 significantly reduces the level of both pre- and postprandial glycemia, and hemoglobin A1c.
2. With a properly selected dose Humalog Mix 50 insulin does not cause hypoglycemia and does not lead to a marked increase in body weight.
3. Using insulin Humalog Mix 50 can be an alternative to basal bolus therapy.

Актуальность

По данным Национального Регистра «Сахарный диабет», на 1 января 2017 г. в Республике Казахстан официально зарегистрировано 293 171 пациентов с сахарным диабетом (СД), что составляет 1,6% населения. Из них с СД1 – 17 231 (6%), с СД2 – 275 736 (94%). Число детей с СД1 – 1621, с СД2 – 62. Подростков с СД1 – 589, с СД2 – 32 [1].

Вопреки общеизвестному мнению о благоприятном влиянии своевременного назначения инсулина на исход и течение СД2, в Казахстане доля пациентов, получавших инсулин в связи с СД2, в 2017 г. составляла по разным регионам от 14 до 16%. В то же время в развитых странах этот показатель достигает 60% [1].

В последние годы показания к инсулинотерапии при СД2 значительно

расширились. По данным исследования UKPDS, ежегодно в назначении инсулина нуждаются 5–10% пациентов с впервые диагностированным СД2, а спустя 10 лет большинству пациентов для достижения и поддержания целевых параметров гликемического контроля требуется постоянная инсулинотерапия. Раннее назначение инсулинотерапии является основным фактором, вли-

Таблица 1. Показатели гликемии у пациентов с сахарным диабетом в динамике исследования

Показатели	Средний уровень препрандиальной гликемии, ммоль/л, $p < 0,05$	Средний уровень постпрандиальной гликемии, ммоль/л, $p < 0,001$	HbA _{1c} , % $p < 0,001$
До начала исследования	10,16±0,76	16,3±0,92	11,13±0,29
Через 3 месяца	8,86±0,06	9,3±0,09	9,04±0,5

яющим на длительное поддержание целевых параметров гликемического контроля, способствует снижению частоты специфических осложнений диабета [2, 3].

Четкие рекомендации по назначению и титрации доз инсулина при СД2 прописаны в казахстанском «Консенсусе по диагностике и лечению сахарного диабета», 2016 [4].

Общеизвестно, что в практическом плане при назначении инсулинотерапии и ведении пациентов с СД2 наиболее сложными являются проблемы рисков гипогликемий, прибавки в весе и приверженности пациентов назначенному режиму.

Известно, что гипогликемии могут быть причинами инфарктов, инсультов и др. Прибавка в весе также нежелательна для пациентов с СД2, т.к. она приводит к повышению инсулинорезистентности.

Нередки случаи несвоевременного введения инсулина или вообще пропуска очередной инъекции, что, в свою очередь, приводит к плохому контролю диабета.

С июля по декабрь 2017 г. нами было проведено пострегистрационное клиническое исследование инсулина Хумалог Микс 50.

Цель исследования

Оценка эффективности и безопасности инсулина Хумалог Микс 50 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на клинической базе кафедры эндокринологии КазМУНО – отделении эндокринологии городской клинической больницы №7 г. Алматы.

Список литературы

1. «Мединформ». Национальный регистр «Сахарный диабет», 30.09.2017.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инсулин деглудек – новый аналог инсулина сверхдлительного действия // Сахарный диабет. – 2014. – №2. – С. 92–104.
3. AACE/ACE Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm. – 2018. doi: 10.4158/CS-2017-0153.
4. Базарбекова Р.Б., Нурбекова А.А., Даньярова Л.Б., Досанова А.К. «Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета», 2016.

В исследовании приняли участие 23 пациента (18 женщин, 5 мужчин) с СД2 в возрасте 45–75 лет с длительностью диабета ~9,4 года, индексом массы тела (ИМТ) 30,4 кг/м². Средний вес обследованных больных составил 80,7±14,7 кг.

При проведении исследования в динамике контролировались: клинический статус, уровни пре- и постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), вес пациента, а также наличие и частота гипогликемий.

Определение гликемии осуществлялось пациентами ежедневно с помощью системы для определения глюкозы крови Акку-Чек Гоу (Roche, Германия). Содержание HbA_{1c} исследовали калориметрическим методом с помощью биохимического анализатора Cobas Integra 600 Plus до начала исследования и через 3 месяца.

Из общего числа отобранных пациентов – 10 были инсулиннаивными, т.е. получали предшествующую терапию только в виде пероральных сахароснижающих препаратов, остальные 13 – до начала исследования находились на интенсифицированной инсулинотерапии.

Хумалог Микс 50 назначался инсулиннаивным пациентам в стартовой дозе 10 Ед перед каждым основным приемом пищи. При переводе с базис-болюсной терапии производился подсчет предшествовавшей суточной дозы инсулина и перерасчет ее на Хумалог Микс 50. Титрация дозы Хумалог Микс 50 производилась каждые 4–5 дней. Для профилактики формирования синдрома хронической передозировки инсулина максимальная суточная

доза препарата к концу исследования не превышала 0,5–0,7 Ед/кг/сут.

Результаты

Как видно из табл. 1, на фоне применения инсулина Хумалог Микс 50 отмечалось статистически значимое снижение уровня как пре-, так и постпрандиальной гликемии, а также HbA_{1c}.

Среднесуточная гликемия достоверно снизилась с 13,39±0,92 до 9,86±0,66 ммоль/л ($p < 0,001$).

Следует отметить, что ранее пациенты, находившиеся на интенсифицированной инсулинотерапии, периодически испытывали эпизоды легкой гипогликемии. В период наблюдения ни у одного из пациентов гипогликемии не были зафиксированы.

ИМТ женщин до начала исследования составлял 31,3 кг/м², по окончании – 31,2 кг/м²; мужчин – 28 кг/м² и 27,9 кг/м² соответственно. Несмотря на некоторую тенденцию к снижению веса, 7 человек прибавили к концу исследования в среднем 1,77 кг. У 5 пациентов замечено незначительное статистически незначимое снижение массы тела. У оставшихся 11 пациентов вес остался прежним.

Выводы

1. Инсулин Хумалог Микс 50 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа достоверно снижает уровень как пре-, так и постпрандиальной гликемии, а также гликированного гемоглобина.

2. При правильно подобранной дозе инсулин Хумалог Микс 50 не вызывает гипогликемий и не приводит к выраженной прибавке массы тела.

3. Использование инсулина Хумалог Микс 50 может быть альтернативой базис-болюсной терапии.



Инсулина лизпро (ДНК-рекомбинантного) в растворе 50%
Инсулина лизпро протамина в суспензии 50%

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название препарата: Хумалог® Микс 50

Международное непатентованное название: Инсулин лизпро

Способ применения и дозы: Доза препарата Хумалог® Микс 50 определяется врачом индивидуально в зависимости от потребности пациента. Хумалог® Микс 50 можно вводить непосредственно перед приемом пищи, при необходимости – сразу после приема пищи. Препарат следует вводить только подкожно! Внутривенное введение препарата Хумалог® Микс 50 противопоказано. Температура вводимого препарата должна соответствовать комнатной. Режим введения инсулина индивидуальный!

Подкожные инъекции следует делать в область плеча, бедра, ягодицы или живота. Места инъекций необходимо чередовать так, чтобы одно и то же место использовалось не чаще примерно одного раза в месяц.

При подкожном введении Хумалога® Микс 50 необходимо проявлять осторожность, чтобы при инъекции не попасть в кровеносный сосуд. После инъекции не следует массировать место введения. Пациенты должны быть обучены правильной технике проведения инъекций.

Время действия препарата может значительно отличаться у разных людей и в разное время у одного и того же человека. Продолжительность действия Хумалога® Микс 50 зависит от дозы, места инъекции, кровоснабжения, температуры и физической активности пациента.

Необходимо строго следовать рекомендациям производителя в отношении каждой отдельной шприц-ручки при заправке картриджа, креплении иглы и проведении инъекции препарата Хумалог® Микс 50.

Показания к применению: Сахарный диабет, требующий проведения инсулинотерапии для поддержания нормального гомеостаза глюкозы.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к инсулину лизпро или к любому из компонентов препарата, гипогликемия.

Применение Хумалога® Микс 50 у детей младше 12 лет должно рассматриваться только в случае превышения ожидаемой пользы по сравнению с обычным инсулином.

Особые указания: Недопустимо внутривенное введение препарата Хумалог® Микс 50!

Изменение активности инсулина, торговой марки (производителя), типа инсулина (например, Регуляр, НПХ и др.), видовой принадлежности (инсулин животного происхождения, человеческий инсулин, аналог инсулина человека) и/или метода производства (ДНК-рекомбинантный инсулин или инсулин животного происхождения) может приве-

сти к необходимости коррекции дозы.

Смена инсулина должна проводиться только под наблюдением врача!

Ранние симптомы гипогликемии могут изменяться или быть менее выражены при длительном течении диабета, интенсификации инсулинотерапии, заболеваниях нервной системы при сахарном диабете или приеме лекарственных препаратов (например, бета-адреноблокаторов).

Симптомы-предвестники гипогликемии на фоне введения человеческого инсулина у некоторых пациентов могут быть менее выражены или отличаться от тех, которые наблюдались на фоне введения инсулина животного происхождения. Нескорректированные гипогликемические или гипергликемические реакции могут привести к потере сознания, коме или смерти.

Использование неадекватных доз препарата или прекращение лечения, особенно у инсулинозависимых пациентов с диабетом, может привести к гипергликемии или диабетическому кетоацидозу, которые являются потенциально летальными состояниями.

Потребность в инсулине может снижаться у пациентов с почечной недостаточностью, а также у пациентов с печеночной недостаточностью в результате снижения процессов глюконеогенеза и метаболизма инсулина. Однако, в случае хронической печеночной недостаточности, повышение инсулинорезистентности может привести к увеличению потребности в инсулине.

При некоторых заболеваниях или при эмоциональном перенапряжении потребность в инсулине может увеличиться.

Изменение дозы может также потребоваться при увеличении физической активности или при изменении обычной диеты. Физические упражнения непосредственно после приема пищи могут увеличить риск развития гипогликемии.

Побочные действия: гипогликемия, местные аллергические реакции, липодистрофия в месте введения препарата, системные аллергические реакции, отеки.

Условия отпуска из аптек: По рецепту

Наименование и страна организации-производителя: Элай Лилли Италия С.п.А., Италия

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения: Элай Лилли Восток С.А., Швейцария

За полной информацией обращайтесь к инструкции препарата Хумалог® Микс 50 РК-ЛС-5N№121947

Взаимосвязь стресса и нарушения метаболизма

Могут ли нарушения метаболизма глюкозы служить этиологическим фактором стрессовых нарушений памяти?

Стресс-ассоциированные психоневрологические расстройства занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, формируя при этом значительную социально-экономическую нагрузку. Хронический стресс является значимым фактором риска развития психических заболеваний, включая депрессивные расстройства. Изменения метаболизма глюкозы наблюдаются при воздействии как психосоциальных, так и физиологических стрессоров. Однако, несмотря на то, что когнитивные дисфункции распространены при таких нарушениях обмена веществ, как сахарный диабет, и сопровождаются гипергликемией, каузальная (причинная) роль глюкозы изучена не до конца.



В новом исследовании научные сотрудники кафедры психиатрии и психотерапии Университетского медицинского центра Майнцкого университета имени Иоганна Гутенберга, Германия, а также Немецкого реабилитационного центра в Майнце, Германия, сообщили о том, что стрессовые психические влияния могут быть прямо обусловлены аномальным метаболизмом глюкозы. Статья опубликована в издании «Proceedings of the National Academy of Sciences» 9 октября 2018 г. В своей работе авторы обосновали тезис, согласно которому стресс, обусловленный хронической социальной депривацией, приводит к развитию долгосрочных гипергликемических нарушений центрального и периферического генеза. В экспериментальном наблюдении за животными в ранний период моделированного состояния хронической социальной депривации установлено, что такие особи обнаруживают нарушения пространственной памяти наряду с долгосрочными изменениями метаболизма глюкозы. При этом было показано, что нормализация стресс-обусловленных нарушений уровня глюкозы путем назначения антидиабетического препарата на основе эмпаглифлозина способна устранять дисфункции пространственной памяти и долгосрочные нарушения метаболизма углеводов.

На основании данных наблюдений авторы пришли к заключению, что индивидуальная стресс-уязвимость к патологическим изменениям гомеостаза глюкозы может быть идентифицирована уже на ранней стадии стрессовых влияний, а также то, что стресс-индуцированная гипергликемия оказывает прямое повреждающее воздействие на когнитивные функции. Таким образом, результаты исследования в еще большей степени устранили разрыв в понимании взаимосвязей между стресс-индуцированными состояниями и обменными нарушениями в организме. В дополнение к этому выявлено, что не все животные реагировали одинаково на проводимые терапевтические вмешательства. Объясняя различия, авторы указали на то, что подобные изменения наблюдаются и у людей в условиях выраженных стрессовых влияний. По словам ученых, в таких ситуациях можно наблюдать подгруппы лиц, у которых уровень глюкозы после стресса резко возрастает, тогда как у других аналогичные показатели сохраняются в пределах физиологического диапазона. Примечательно, что лишь у восприимчивых и чрезмерно подверженных стрессовым влияниям индивидов развиваются когнитивные нарушения. В проведенной экспериментальной работе с участием лабораторных животных было показано, что среди особей с выраженной гипергликемией на фоне стрессовых влияний наблюдались значимые улучшения пространственной памяти и нормализация показателей глюкозы в крови при назначении эмпаглифлозина. В то же время у животных, адаптационный потенциал которых способствовал поддержанию физиологической гликемии, введение эмпаглифлозина определяло развитие нарушений исходно сохраненных когнитивных функций.

Резюмируя итоги, авторы подчеркнули значимость исследования: «Наши результаты показали, что хронические стрессовые влияния могут нарушать физиологию механизмов пространственной памяти за счет изменения уровня глюкозы. Исходя из этого, интактность и широта адаптационного резерва метаболических процессов, связанных с углеводным обменом, представляется ключевым звеном когнитивных функций. Кроме того, имеющиеся данные подчеркивают важность индивидуальности, поскольку все испытуемые подвергались идентичным по интенсивности стрессовым нагрузкам. Тот факт, что стресс-восприимчивость или устойчивость можно спрогнозировать раньше, измеряя уровни глюкозы в крови, раскрывает новые перспективы в разработке превентивных стратегий, например, в отношении таких состояний, как депрессивные расстройства».

Johannes Gutenberg Universitaet Mainz (2018) Individual stress susceptibility and glucose metabolism are linked to brain function: Perturbations in brain glucose metabolism identified as cause for stress-induced spatial memory impairments. ScienceDaily, Oct. 24.
Van der Kooij M.A., Jene T., Treccani G. et al. (2018) Chronic social stress-induced hyperglycemia in mice couples individual stress susceptibility to impaired spatial memory. Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 115 (43): 10187–10196.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

www.umj.com.ua

Употребление молока на завтрак может снизить уровень глюкозы в крови

Потенциальные преимущества в профилактике и терапии сахарного диабета.

Известно, что сывороточные и казеиновые белки оказывают дифференцированное влияние на механизмы постпрандиальной гликемии, что непосредственно связано с патогенезом таких состояний, как сахарный диабет 2-го типа и ожирение.

Согласно результатам нового исследования, представленного в издании «Journal of Dairy Science» 19 августа 2018 г., изменение режима завтрака может обеспечить преимущества в терапии сахарного диабета 2-го типа.

Коллектив ученых из отдела исследований нутрицевтики Гуэлфского университета (Human Nutraceutical Research Unit at the University of Guelph), Канада, в сотрудничестве со специалистами Университетом Торонто (University of Toronto), Канада, изучили взаимосвязь между употреблением молока, насыщенного протеином, на завтрак и последующими

В указанном рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании коллективом научных сотрудников изучены эффекты влияния повышенных концентраций белка и доли сывороточного протеина в молоке, употребляемом вместе с высокоуглеводным завтраком, на уровень глюкозы в крови, чувство сытости и дневной рацион питания в дальнейшем. Процесс ферментации белков казеина, естественно присутствующих в молоке, активирует желудочные ферменты, которые замедляют пищеварение, оптимизирует эффект насыщения. При этом ферментация сывороточных протеинов ускорена, тогда как казеиновые белки обеспечивают более продолжительный эффект.

Несмотря на то, что исследователи выявили умеренную разницу в потреблении пищи во время обеденного перерыва при повышении уровня сывороточного белка за завтраком, также было установлено, что молоко, употребляемое с высоким содержанием углеводов, снижает уровень глюкозы в крови даже после обеда, а молоко с высоким содержанием белка наиболее эффективно. Молоко с увеличенной долей сывороточного белка оказывает умеренное влияние



изменениями уровня глюкозы, а также степенью насыщения после завтрака и следующего приема пищи. Установлено, что завтрак, включающий молоко и овсяные хлопья, способствовал снижению концентрации глюкозы в постпрандиальной крови по сравнению с овсянкой, сваренной на воде. При этом высокая концентрация белка в молоке в большей степени влияла на снижение уровня глюкозы в крови после приема пищи. Также отмечено, что употребление молока с высоким содержанием протеина способствовало снижению аппетита после второго приема пищи по сравнению с низкобелковым эквивалентом.

Комментируя работу, исследователи отметили, что на фоне увеличения количества метаболических заболеваний сахарный диабет 2-го типа и ожирение являются наиболее актуальными и ведущими проблемами здравоохранения во всем мире. Это указывает на необходимость разработки оптимальных стратегий диетотерапии с целью снижения риска заболеваемости и предоставления возможности каждому улучшить свое здоровье.

на уровень глюкозы в крови перед обедом, способствуя более выраженному снижению гликемического профиля.

По словам авторов, это исследование подтверждает важность потребления молока во время завтрака, что обусловлено замедлением процесса пищеварения углеводов и, соответственно, поддержанием более низкого уровня глюкозы в крови. Диетологи всегда подчеркивали важность здорового завтрака. Результаты вновь проведенного исследования могут служить оправданным стимулом для потребителей акцентировать свое внимание на вопросах здорового питания.

Elsevier (2018) Consuming milk at breakfast lowers blood glucose throughout the day: Effects of protein composition and concentration. ScienceDaily, Aug. 20.

Kung B., Anderson G.H., Paré S. et al. (2018) Effect of milk protein intake and casein-to-whey ratio in breakfast meals on postprandial glucose, satiety ratings, and subsequent meal intake. J. Dairy Sci., Aug. 19 [Epub. ahead of print].

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка www.umj.com.ua

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Випидия™

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета фармации
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 12 июня 2017 г. №8745 и 8747

Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Торговое название

Випидия™

Международное непатентованное название

Алоглиптин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 12,5 мг и 25 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество: алоглиптина бензоат 17 мг (эквивалентно 12,5 мг алоглиптина) и 34 мг (эквивалентно 25 мг алоглиптина)

вспомогательные вещества:

Ядро: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропил-целлюлоза, натрия кроскармеллоза, магния стеарат

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 2910, титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е 172), железа оксид красный (Е 172), полиэтиленгликоль 8000, чернила серые F1

Описание

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с надписью «ТАК» и «ALG-12.5» на одной стороне таблетки (для дозировки 12,5 мг);

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-красного цвета, с надписью «ТАК» и «ALG-25» на одной стороне таблетки (для дозировки 25 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения сахарного диабета. Сахароснижающие препараты для перорального приема. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Алоглиптин

Код АТХ А10ВН04

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетика алоглиптина изучалась в исследованиях с участием как здоровых добровольцев, так и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У здоровых добровольцев после однократного перорального приема до 800 мг алоглиптина отмечается быстрая абсорбция препарата с достижением максимальной концентрации в плазме от одного до двух часов с момента приема (среднее T_{max}). После приема максимальной рекомендуемой терапевтической дозы препарата (25 мг) конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) в среднем составлял 21 час.

После многократного приема до 400 мг в течение 14 дней у больных диабетом 2 типа наблюдалось минимальное накопление алоглиптина с увеличением площади под фармакокинетической кривой (AUC) и максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) на 34% и 9% соответственно. Как при однократном, так и при многократном приеме алоглиптина AUC и C_{max} увеличиваются пропорционально увеличению дозы от 25 мг до 400 мг. Коэффициент вариации AUC алоглиптина среди пациентов небольшой (17%).

Всасывание

Абсолютная биодоступность алоглиптина составляет приблизительно 100%. Так как при приеме алоглиптина вместе с пищей с высоким содержанием жира не было обнаружено влияния на AUC и C_{max} , препарат может приниматься независимо от приема пищи.

Распределение

После однократного внутривенного введения алоглиптина в дозе 12,5 мг у здоровых добровольцев объем распределения в терминальной фазе составил 417 л, что указывает на то, что алоглиптин хорошо распределяется в тканях. Связь с белками плазмы составляет 20%.

Метаболизм

Алоглиптин не подвергается экстенсивному метаболизму, в результате чего от 60% до 71% введенной дозы выводится с мочой в неизменном виде. После перорального введения ^{14}C -меченного алоглиптина были определены два второстепенных метаболита: N-деметилированный алоглиптин M-I (< менее чем 1% исходного вещества) и N-ацетилированный алоглиптин M-II (< менее чем 6% исходного вещества). M-I является активным метаболитом и селективным ингибитором ДПП-4, схожим по действию с алоглиптином; M-II не проявляет ингибирующую активность по отношению к ДПП-4 или другим ДПП схожим ферментам. В исследованиях *in vitro* было выявлено, что CYP2D6 и CYP3A4 способствуют ограниченному мета-

болизму алоглиптина. Алоглиптин существует преимущественно в виде (R)-энантиомера (> более чем 99%) и в условиях *in vivo* в незначительных количествах подвергается хиральному преобразованию в (S)-энантиомер. (S)-энантиомер не обнаруживается при приеме алоглиптина в терапевтических дозах (25 мг).

Выведение

После приема ^{14}C -меченного алоглиптина, 76% общей радиоактивности выводится почками и 13% – через кишечник, достигая выведения 89% введенной радиоактивной дозы. Почечный клиренс алоглиптина (9,6 л/ч) указывает на почечно-канальцевую секрецию. Системный клиренс составляет 14,0 л/ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов:

Нарушение функции почек

AUC алоглиптина у пациентов с нарушенной функцией почек легкой степени тяжести ($60 \leq$ клиренс креатинина (CrCl) <90 мл/мин.) увеличивалась приблизительно в 1,2 раза. Увеличение AUC алоглиптина приблизительно в два раза отмечалось у пациентов с нарушенной функцией почек умеренной степени тяжести ($30 \leq$ CrCl <60 мл/мин.). Приблизительно трех- и четырехкратное увеличение AUC алоглиптина отмечалось у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени ($15 \leq$ CrCl <30 мл/мин.) и с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (CrCl <15 мл/мин. или когда требуется диализ) соответственно.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушенной функцией печени умеренной степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) AUC и C_{max} алоглиптина уменьшаются приблизительно на 10% и 8% соответственно по сравнению со здоровыми субъектами. Данные значения клинически не значимы. Пациенты с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучались.

Возраст, пол, расовая принадлежность

Пожилые и старческий возраст (65–81 лет), пол и расовая принадлежность не имеют клинически значимого эффекта на фармакокинетические свойства алоглиптина.

Пациенты детского возраста

Фармакокинетика алоглиптина у детей и подростков младше 18 лет не изучалась, какие-либо данные отсутствуют.

Фармакодинамика

Применение разовой дозы алоглиптина здоровыми лицами приводило к максимальному ингибированию ДПП-4 в течение двух-трех часов. Максимальное ингибирование ДПП-4 превышало 93% в диапазоне доз от 12,5 мг до 800 мг. Ингибирование ДПП-4 оставалось на уровне выше 80% через 24 часа после приема дозы выше или равной 25 мг. Максимальное и общее воздействие глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) на протяжении более 24 часов было в три-четыре раза выше у алоглиптина (в дозах 25–200 мг), чем у плацебо. В 16-недельном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании алоглиптин 25 мг показал понижение уровня постпрандиального глюкагона и повышение уровней постпрандиального активного ГПП-1 по сравнению с плацебо на протяжении восьмичасового периода после приема стандартизированной пищи. Неизвестно, как эти результаты относятся к изменениям в общем гликемическом контроле у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В этом исследовании применение алоглиптина 25 мг показало понижение двухчасовых постпрандиальных уровней глюкозы по сравнению с плацебо (-30 мг/дл против 17 мг/дл, соответственно).

Однократный прием суточной дозы (нескольких разовых доз) алоглиптина у пациентов с диабетом 2 типа в течение 14 дней, также приводил к максимальному ингибированию ДПП-4 в течение одного-двух часов. Ингибирование превышало 93% для всех доз 25 мг, 100 мг и 400 мг. После 14 дней применения алоглиптина в этих дозах ингибирование ДПП-4 оставалось выше 81% в течение 24 часов.

Влияние на электрофизиологические параметры сердца

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании в четырех параллельных группах участвовало 257 пациентов, которые получали алоглиптин 50 мг, алоглиптин 400 мг, моксифлоксацин 400 мг или плацебо один раз в сутки на протяжении семи дней. Прием любой из доз алоглиптина не сопровождался увеличением скорректированного интервала QTc. После приема дозы 400 мг пиковая концентрация алоглиптина в плазме крови была в 19 раз выше, чем пиковая концентрация после приема максимальной рекомендуемой терапевтической дозы 25 мг.

Показания к применению

Препарат Випидия™ показан в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа в виде монотерапии и в комбинации с другими препаратами.

Способ применения и дозы

Дозировка

Випидия™ выпускается в виде покрытых пленочной оболочкой таблеток, содержащих 25 мг и 12,5 мг препарата, что позволяет выбрать оптимальный режим дозирования. Рекомендуемой дозой является одна таблетка Випидия™ 25 мг один раз в сутки.

Особые указания по дозировке для отдельных групп пациентов

Нарушение функции почек

- для пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести ($60 \leq$ CrCl <90 мл/мин.), коррекция дозы препарата Випидия™ не требуется
- рекомендуемой дозой препарата Випидия™ для пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести ($30 \leq$ CrCl <60 мл/мин.) является 12,5 мг

Рекомендуется определять показатели функции почек перед началом приема данного препарата, а также периодически в процессе лечения.

Способ применения

Пероральный прием.

Препарат Випидия™ следует принимать один раз в день независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком и запивать водой.

В случае если пациент пропустил прием препарата Випидия™, он должен принять его сразу после того, как вспомнит о пропущенном приеме препарата. Не допустим прием двойной дозы препарата Випидия™.

Побочные действия

Так как клинические испытания проводились при очень различающихся условиях, то нет возможности провести прямое сравнение частот нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических испытаниях препарата, с частотами, наблюдавшимися в клинических испытаниях других препаратов, а также такие частоты не всегда могут отражать ситуацию применения препарата на практике.

В объединенном анализе 14 контролируемых клинических исследований, общая частота неблагоприятных событий составила 73% у пациентов, получавших алоглиптин 25 мг, 75% в группе плацебо и 70% в группе с другим препаратом сравнения. В целом частота прекращения терапии из-за нежелательных реакций была 6,8% в группе алоглиптина 25 мг, 8,4% в группе плацебо или 6,2% в группе с другим активным средством сравнения. Зарегистрированы сообщения о нежелательных побочных реакциях, превышающих 4%, у пациентов которые получали алоглиптин: назофарингит, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей.

Следующие побочные реакции описываются в разделе «Особые указания»:

- Панкреатит
- Реакции гиперчувствительности
- Влияние на печень
- Артралгия

Гипогликемия

Случаи гипогликемии были зарегистрированы на основных значений уровня глюкозы в крови и/или клинических признаков и симптомов гипогликемии. В исследовании монотерапии частота гипогликемии наблюдалась у 1,5% и 1,6% пациентов в группах алоглиптина и плацебо соответственно. Применение алоглиптина в качестве дополнения к терапии инсулина или инсулина не увеличивают частоту развития гипогликемии по сравнению с плацебо. В исследовании монотерапии, сравнивающих алоглиптин с препаратами сульфонилмочевины у пациентов пожилого возраста, частота развития гипогликемии была 5,4% и 26% в группах алоглиптина и глипизид.

Постмаркетинговый опыт

В ходе постмаркетингового использования алоглиптина были выявлены следующие побочные реакции – гиперчувствительность (анафилаксия, отек Квинке, сыпь, крапивница), тяжелые кожные побочные реакции (включая синдром Стивенса-Джонсона), повышение уровня печеночных ферментов, фульминантную печеночную недостаточность, тяжелую и приводящую к инвалидизации артралгию и острый панкреатит, диарея, запоры, тошнота, и кишечная непроходимость.

Так как эти побочные реакции сообщались добровольно в популяции неопределенного размера, не представляется возможным достоверно оценить их частоту, поэтому частота классифицируется как неизвестная.

Противопоказания

- гиперчувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу
- наличие в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию, анафилактический шок и ангионевротический отек, к любому ингибитору дипептидилпептидазы-4 сахарный диабет 1 типа
- острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз (диабетический кетоацидоз необходимо лечить инсулином)
- пациенты с нарушениями функций печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучались, поэтому таким пациентам назначение препарата Випидия™ не рекомендовано
- нарушения функции почек тяжелой степени ($15 \leq \text{CrCl} < 30$ мл/мин.) или с терминальной стадией хронической почечной недостаточности ($\text{CrCl} < 15$ мл/мин. или когда требуется диализ)
- возраст до 18 лет
- беременность

Лекарственные взаимодействия

Випидия™, в основном, выводится из организма почками и лишь в незначительной степени метаболизируется ферментной системой цитохрома (CYP) P450. В ходе исследований не было выявлено какого-либо значительного взаимодействия с субстратами или ингибиторами цитохрома или с другими средствами, которые выводятся из организма через почки.

Оценка лекарственных взаимодействий *in vitro*

Исследования *in vitro* предполагают, что алоглиптин не индуцирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, а также не ингибирует CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 в клинически значимых концентрациях.

Оценка лекарственных взаимодействий *in vivo*

Влияние алоглиптина на другие лекарственные средства
В ходе клинических исследований не было выявлено влияния алоглиптина на фармакокинетические параметры препаратов, которые метаболизируются изоферментами CYP или выводятся в неизменном виде. На основании результатов описанных фармакокинетических исследований не рекомендуется корректировка дозы Vripidia™.

Действие других лекарственных средств на фармакокинетику алоглиптина

Не наблюдались клинически значимые изменения в фармакокинетике при применении алоглиптина одновременно с метформинном, циметидином гемфиброзилом (CYP2C8/9), пиоглитазоном (CYP2C8), флюконазолом (CYP2C9), кетоконазолом (CYP3A4), аторвастатином (CYP3A4), циклоспорином, дигоксином.

Особые указания

Панкреатит

После начала лечения препаратом Випидия™, у пациентов необходимо вести внимательное наблюдение на предмет симптомов и признаков панкреатита. Если заподозрен панкреатит, следует немедленно отменить Випидия™ и назначить соответствующее лечение. Нет данных, имеют ли пациенты с историей панкреатита повышенный риск развития панкреатита при использовании Випидия™.

Реакции гиперчувствительности

В постмаркетинговый период поступали сообщения о серьезных реакциях повышенной чувствительности у пациентов, получавших Випидия™. Эти реакции включают анафилактические реакции, ангионевротический отек и эксфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона; Если появляются подозрения на серьезную реакцию повышенной чувствительности, необходимо приостановить применение препарата Випидия™, провести оценку других потенциальных причин появившегося осложнения и назначить альтернативное лечение диабета. Препарат необходимо применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе ангионевротический отек к другим ингибиторами ДПП-4, так как неизвестно могут ли такие пациенты быть предрасположены к ангионевротическому отеку при применении препарата Випидия™.

Влияние на печень

В постмаркетинговых отчетах сообщались случаи печеночной недостаточности с фатальным и нефатальным исходами у пациентов, принимавших препарат Випидия™, хотя они содержат недостаточно информации, необходимой для установления вероятной причины. Во время гликемического контроля у пациентов наблюдалось повышение сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) до уровня, который в более чем в три раза превышал верхний предел диапазона нормальных значений (ВПДНЗ): 1,3% пациентов, получавших алоглиптин, и 1,7% пациентов, получавших все другие препараты сравнения. Необходимо провести анализы функции печени у пациентов, у которых отмечаются симптомы, которые могут

указывать на повреждение печени, включая утомляемость, анорексию, дискомфорт в верхней правой области живота, потемнение мочи или желтуху. Если у пациента обнаруживаются клинически значительные повышения печеночных ферментов и, если отклонения в результатах анализов функции печени остаются стойкими или ухудшаются, необходимо прекратить применение препарата Випидия™ и провести обследование с целью установления их вероятной причины. У таких пациентов нельзя возобновлять применение препарата Випидия™ без получения другого объяснения отклонений в результатах анализов функции печени.

Комбинированный прием с другими сахароснижающими препаратами и риск гипогликемии

Как известно, инсулин и секретогены инсулина, такие как производные сульфонилмочевины, вызывают гипогликемию. Таким образом, может потребоваться более низкая доза инсулина или секретогенов инсулина, чтобы минимизировать риск гипогликемии при использовании в сочетании с препаратом Випидия™.

Артралгия

Были зарегистрированы постмаркетинговые случаи суставных болей у пациентов, принимающих ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Время начала симптомов артралгии после начала лекарственной терапии, колебалось от одного дня до нескольких лет. При появлении серьезных и постоянных болей в суставах, необходимо рассмотреть применение ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в качестве возможной причины сильной боли суставам и прекратить прием препарат, если это необходимо.

Макрососудистые результаты

В клинических исследованиях не было получено окончательных и убедительных доказательств понижения макрососудистого риска при применении препарата Випидия™ или любого другого противодиабетического препарата.

Проводилось рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование по определению сердечно-сосудистых исходов («EXAMINE») у 5380 пациентами. В испытании сравнивали риск значительных сердечно-сосудистых осложнений между алоглиптином и плацебо при их добавлении к стандартной терапии диабета и атеросклеротического сосудистого заболевания. В исследовании включены пациенты у которых был недостаточный гликемический контроль на исходном уровне, и которые были госпитализированы из-за осложнений острого коронарного синдрома (например, острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, требующие госпитализации) в течение 15-90 дней перед рандомизацией. Средний возраст пациентов составлял 61 год, и пациенты имели диагноз «сахарный диабет 2-го типа» в течение приблизительно 9 лет, 87% ранее перенесли инфаркт миокарда, и среднее значение HbA_{1c} 8,0%. Исследование показало, что алоглиптин не повышает риск значительных сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с 11,8% пациентов в группе плацебо.

Применение у особых групп пациентов

Репродуктивная функция

Ограниченные данные по применению Випидия™ у беременных женщин недостаточны для определения ассоциированного с препаратом риска значительных врожденных дефектов или выкидыша. Существуют риски для матери и плода, ассоциированные с плохого контролируемым диабетом в период беременности. В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать применения алоглиптина во время беременности.

Плохо контролируемый диабет в период беременности повышает у матерей риск диабетического кетоацидоза, преэклампсии, спонтанного выкидыша, преждевременных родов, мертворождения и осложнений при родах. Плохо контролируемый диабет повышает риск для плода значительных врожденных дефектов, мертворождения и заболеваемости, связанной с макросомией. Наблюдалось проникновение алоглиптина через плаценту и попадание в плод после перорального введения у беременных крыс.

Период лактации

В исследованиях, было показано, что алоглиптин, проникает в грудное молоко у крыс, осуществляющих грудное вскармливание в соотношении 2:1 к плазменной концентрации. Неизвестно о возможности проникновения алоглиптина в грудное молоко у человека. Нельзя исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Випидия™ необходимо применять с осторожностью у женщин, осуществляющих грудное вскармливание. Необходимо принимать во внимание пользу грудного вскармливания для развития и здоровья вместе с клинической потребностью матери в препарате Випидия™, а также любыми потенциальными нежелательными эффектами Випидия™ на младенцев, получающих грудное вскармливание или основным состоянием (заболеванием) матери.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффек-

тивность применения препарата Випидия™ у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Какие-либо данные об использовании препарата Випидия™ у этой категории пациентов отсутствуют.

Пожилые пациенты (≥65 лет)

Среди всех пациентов (N=9052), участвовавших в клинических исследованиях безопасности и эффективности алоглиптина, 2257 (24,9%) пациента были возрастом 65 лет и старше и 386 (4,3%) пациент был возрастом 75 лет и старше. В целом, не наблюдалось различий в безопасности и эффективности между пациентами возрастом 65 лет и старше и пациентами более молодого возраста. Хотя в этом клиническом опыте применения препарата и не были выявлены различия в реакции на лечение между пожилыми пациентами и пациентами более молодого возраста, все же нельзя исключать более высокую чувствительность у некоторых пожилых людей.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат Випидия™ не оказывает значимого влияния на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Тем не менее, необходимо предупредить пациентов о риске развития гипогликемии, особенно при использовании препарата в сочетании с производным сульфонилмочевины, инсулином, либо в комбинации с тиазолидиндионом и метформинном.

Передозировка

Максимальные дозы алоглиптина в клинических исследованиях составляли 800 мг однократно у здоровых добровольцев и 400 мг 1 раз в сутки на протяжении 14 дней у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что в 32 и 16 раз соответственно превышает максимально рекомендуемую терапевтическую дозу 25 мг. При применении этих доз не наблюдалось никаких серьезных нежелательных реакций.

В случае передозировки препаратом Випидия™ целесообразно удалить неабсорбированное вещество из желудочно-кишечного тракта и обеспечить необходимое медицинское наблюдение, а также симптоматическую терапию. За 3 часа гемодиализа удаётся удалить около 7% алоглиптина. Таким образом, целесообразность гемодиализа при передозировке маловероятна. Данные о выведении алоглиптина путем перитонеального диализа отсутствуют.

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой.

По 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Такеда Айлэнд Лимитед, Ирландия

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Такеда Фармасьютикалс США, Инк., США

Наименование и страна организации-упаковщика

Такеда Айлэнд Лимитед, Ирландия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Такеда Казахстан»
г. Алматы, ул. Шашкина 44
Номер телефона: +7 (727) 244-40-04
Номер факса: +7 (727) 244-40-05
Адрес электронной почты:
DSO-KZ@takeda.com

Базальный инсулин для однократного введения

-  Пролонгированное глюкозопонижающее действие свыше 24 часов (до 36 часов)
-  Сниженный риск развития подтвержденной ночной гипогликемии у пациентов с СД 2 типа
-  Гибкий график введения препарата (в течение 3-х часов до или после обычного введения)

**АНАЛОГ
ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО
ИНСУЛИНА**

Инсулин гларгин 300 ЕД/мл

Торговое название: Туджео СолоСтар®. **МНН:** Инсулин гларгин. **Лекарственная форма:** Раствор для инъекций 300 ЕД/мл, 1.5 мл. **Показания к применению:** лечение сахарного диабета у взрослых. **Способ применения и дозы:** Туджео СолоСтар® является базальным инсулином для однократного введения в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время каждый день. Сила действия этого лекарственного препарата указывается в единицах. Эти единицы являются эксклюзивными для препарата Туджео СолоСтар® и не являются теми же самыми, что и международные единицы (МЕ) или единицы, используемые для выражения силы действия других аналогов инсулина. Режим дозирования (доза и время введения) должны корректироваться в соответствии с индивидуальной реакцией пациента. При сахарном диабете 1 типа препарат Туджео СолоСтар® должен комбинироваться с инсулином короткого/быстрого действия для того, чтобы покрывать потребность в инсулине при приемах пищи. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Туджео СолоСтар® может также применяться в сочетании с другими гипогликемическими лекарственными препаратами. Шприц-ручка СолоСтар® - это шприц-ручка для введения инъекций инсулин с помощью которой можно набирать дозы от 1 до 80 единиц с шагом в 1 единицу. **Побочные действия:** Гипогликемия, липогипертрофия, реакции на месте инъекций, проходящие в промежутке времени от нескольких дней до нескольких недель (покраснение, боль, зуд, крапивница, отек, воспаление), липоатрофия, аллергические реакции, нарушение зрения, ретинопатия, отеки, дисгевзия, миалгия. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо из компонентов препарата. **Лекарственные взаимодействия:** Пероральные гипогликемические средства, ингибиторы АПФ, дизопирамид; фибраты, флуоксетин, ингибиторы МАО, пентоксифиллин, пропоксифен, салицилаты, сульфаниламидные антибиотики могут усилить гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипергликемии. Глюкокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, глюкагон, изониазид, эстрогены и прогестогены, производные фенотиазина, самотропин, симпатомиметика, гормоны щитовидной железы, атипичные и ингибиторы протеаз могут ослабить гипогликемическое действие инсулина. **Особые указания:** Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков младше 18 лет до настоящего момента не установлена. **Беременность и лактация.** Применения препарата Туджео СолоСтар® может рассматриваться в случае настоятельной клинической необходимости. Пациенткам в период грудного вскармливания может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Производитель:** Санофи Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

PK-ЛС-5№022125 от 18.03.2016 г. до 18.03.2021 г.

ТОО «Санофи-авентис Казахстан», 050013, г. Алматы, ул. Фурманова 187Б
тел: +7 (727) 244-50-96, +7 (727) 244-50-97, факс: +7 (727) 258-25-96