

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинико-функциональные
особенности патологии
щитовидной железы
при сочетании
с метаболическим
синдромом**

**Контроль гликемии:
лечение до цели**

**Гипергликемия:
управление рисками
при СД 2**

**Статины в фармакотерапии
сахарного диабета:
актуальные рекомендации**

**Дифференциальная
диагностика
эндокринопатий,
сопровождающихся
низкорослостью**



№ 5 (116), 2019

**Эндокринология
Тиреодология**



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 глипизида.

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 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



Уважаемые читатели!

Успехи, достигнутые в лечении диабета, очевидны, но еще остро стоят проблемы лекарственного обеспечения и недостаточного уровня квалификации врачей ПМСП. Чтобы восполнить этот пробел, в Алматы 6 апреля прошла XVIII Ежегодная научно-практическая конференция «Алматинская школа эндокринолога». Сахарный диабет – тяжелое прогрессирующее заболевание, связанное с развитием микро- и макрососудистых осложнений. Наибольшую опасность представляют поздние осложнения (прежде всего сердечно-сосудистые), ведущие к инвалидизации и преждевременной смертности. Ранняя и эффективная профилактика сосудистых осложнений

требует оптимального лечения с достижением и длительным поддержанием целевых метаболических показателей. Целью конференции стало повышение уровня образованности врачей-эндокринологов Казахстана в вопросах диагностики и лечения болезней эндокринной системы. На страницах очередного номера журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» мы публикуем обзор этого важного события, где каждый врач может ознакомиться с новейшими подходами в лечении сахарного диабета, с современными лекарственными средствами.

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. Рассматриваются виды физической активности, проводится оценка ее уровня. Эта актуальная тема освещается в рубрике «Обзоры».

В связи с возрастающей распространенностью и прогрессированием СД продолжают поиски оптимальных лекарственных средств не только для достижения целевого уровня гликемического контроля, но и снижения избыточной массы тела и риска гипогликемических состояний. Одним из ключевых факторов успешного лечения СД является тактика рационального выбора сахароснижающих препаратов. В целях повышения приверженности пациентов к лечению разрабатываются новые комбинации таких препаратов, которые позволяют поддерживать адекватный метаболический контроль меньшими дозами каждого из компонентов, что приводит к снижению частоты выраженности нежелательных явлений.

Врачи-эндокринологи могут ознакомиться со статьей, посвященной роли статинов в фармакотерапии сахарного диабета.

Для практикующих врачей мы представили возможность получить полезную информацию в свете новых стандартов медицинской помощи, касающуюся возможности снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Особый интерес вызывает статья «Дифференциальная диагностика эндокринопатий, сопровождающихся низкорослостью».

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

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)
Абseitова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дуцанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изагуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузак 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)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)
Тоғтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:

к.м.н. Тебеннова Гульмира

Журналисты:

Садыкова Умитжан, Рахметова Айгуль,

Владимирская Валентина

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судаков 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 Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения. Кортикостерома	6
--	---

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИЙ

Национальный медицинский семинар «Современные алгоритмы лечения сахарного диабета 2 типа»	12
Алматинская школа эндокринолога 2019	19
XVIII Ежегодная международная конференция «Алматинская школа эндокринологов»	24

ОБЗОРЫ

Влияние физической нагрузки на обменные процессы у пациентов с метаболическим синдромом (лекция). <i>И.В. Мисникова, Ю.А. Ковалева</i>	29
---	----

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Контроль гликемии: лечение до цели	34
Гиперальдостеронизм у детей и подростков. <i>В.В. Смирнов, Л.И. Бикбаева</i>	42
Надежный выбор в терапии сахарного диабета 2-го типа: фокус на алоглиптин. <i>Н.А. Петунина</i>	47

КЛУБ ЭНДОКРИНОЛОГОВ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Гипергликемия: управление рисками при СД 2.....	57
Возможности снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в свете новых стандартов медицинской помощи	64

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Злоупотребления лекарственными средствами в практике эндокринолога. <i>И.В. Мадянов, А.В. Голенков</i>	70
Статины в фармакотерапии сахарного диабета: актуальные рекомендации. <i>Э.В. Супрун</i>	75
Клинико-функциональные особенности патологии щитовидной железы при сочетании с метаболическим синдромом. <i>А.А. Фатеева, Н.С. Мартиросян, Н.А. Петунина</i>	82
Дифференциальная диагностика эндокринопатий, сопровождающихся низкорослостью	87

НОВОСТИ	92
----------------------	----

Клинический протокол диагностики и лечения. Кортикостерома

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

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
E24	Синдром Иценко-Кушинга

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АГ – артериальная гипертония
АКТГ – адренокортикотропный гормон
БИК – болезнь Иценко-Кушинга
ЭГ – эндогенный гиперкортицизм
МПД – малая проба с дексаметазоном
УЗИ – ультразвуковое исследование
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография

1.4 Пользователи протокола: эндокринологи, хирурги.

1.5 Категория пациентов: 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 (++) когортное 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 Определение:

Кортикостерома – гормонально активная опухоль из клеток коры надпочечников (преимущественно пучковой зоны), продуцирующая в избыточном количестве глюкокортикоиды, что приводит к развитию эндогенного гиперкортицизма [1].

NB! Кортикостерома – один из вариантов клинического синдрома Кушинга.

1.9 Классификация синдрома Кушинга [2]:

Синдром Кушинга встречается в двух вариантах:

- АКТГ-зависимый;
- АКТГ-независимый.

АКТГ-зависимые формы: болезнь Иценко-Кушинга и синдром эктопической секреции АКТГ.

АКТГ-независимые формы: первичная опухоль надпочечников (аденома, рак) или узловая их гиперплазия.

Классификация кортикостером (по морфо-функциональным признакам):

- светлоклеточные;
- темноклеточные;
- смешанноклеточные;
- гигантоклеточные.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Жалобы и анамнез:

- появление в течение короткого времени центрального ожирения;
- багрово-синюшных стрий;
- АГ;
- у женщин – симптомов вирилизации;
- у мужчин – снижения либидо и потенции.

Физикальное обследование:

- наиболее ранними и постоянными проявлениями заболевания считают центральное (кушингоидное) ожирение, АГ (90–100%), головную боль, мышечную слабость и быструю утомляемость;

- у 40–90% имеет место нарушение углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе или стероидный диабет);
- у 70% женщин – симптомы вирилизации (гипертрихоз, огрубение голоса, дисменорея, аменорея);
- у 85% мужчин – снижение либидо и потенции;
- частый признак – синюшно-багровые стрии на коже живота, молочных желез и внутренних поверхностей бедер, петехиальные кровоизлияния;
- у 80% – компрессионные переломы тел позвонков вследствие остеопороза.

У 15% пациентов выявляют мочекаменную болезнь, хронический пиелонефрит. Нередко развиваются психические нарушения (возбуждение, депрессия). Может иметь место почечная колика.

Лабораторные исследования [3]: перед проведением любых лабораторных исследований необходимо исключить введение экзогенных глюкокортикоидов.

Проведение лабораторных исследований направлено, во-первых, на выявление факта гиперкортизолемии (эндогенного гиперкортицизма), во-вторых, на уточнение ее генеза – дифференциальную диагностику АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого ЭГ (таблица 1).

Таблица 1. **Диагностические тесты, которые применяются для первичной диагностики ЭГ***

Тесты первой линии	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Определение АКТГ и кортизола в плазме крови	95	80
Определение свободного кортизола в слюне	90	90
Малая проба с дексаметазоном (МДП) (1 мг)	95	80
Определение свободного кортизола в суточной моче	80	80
Определение кортизола в сыворотке крови вечером	90	90

* Проведение большой пробы Лидлла в настоящее время не рекомендуется.

При выборе диагностических тестов первой линии важно учитывать возможность их проведения в амбулаторных условиях, их диагностическую информативность.

Для первоначального скрининга на ЭГ рекомендуются:

- определение АКТГ и кортизола в плазме крови (для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого ЭГ);
- определение уровня свободного кортизола в образце слюны, собранной пациентом в 23:00 (отражает нарушение циркадности продукции кортизола);
- малая проба с дексаметазоном (МДП): исследование кортизола в сыворотке крови утром после приема в 23:00 накануне 1 мг дексаметазона (подавление секреции АКТГ и кортизола в ответ на введение дексаметазона исключает наличие кортикостеромы);
- определение уровня свободного кортизола в суточной моче (отражает суточную секрецию кортизола).

Наиболее удобным неинвазивным методом диагностики эндогенного гиперкортицизма является определение кортизола в слюне, собранной в 23:00. Сбор слюны выполняется самостоятельно пациентом в амбулаторных условиях. Слюна содержит свободный, стабильный при комнатной температу-

ре до 7 дней кортизол, уровень которого не зависит от содержания кортизол-связывающего глобулина (можно использовать у женщин, получающих гормональные контрацептивы и гормональную заместительную терапию) и количества слюны, что дает преимущество перед определением свободного кортизола в суточной моче, когда потеря части мочи влияет на результат.

Небольшое выделение крови, вследствие интенсивной чистки зубов не влияет на уровень кортизола в слюне.

Дополнительные методы исследования (биохимический анализ крови, общий анализ крови, общий анализ мочи и др. – по показаниям) позволяют выявить:

- гиперальдостеронемию;
- гипокалиемию;
- гипернатриемию;
- гипергликемию;
- гиперазотемию;
- гиперхолестеринемию;
- гипертриглицеридемию;
- алкалоз.

ОАК:

- нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево;
- лимфоцитопению и эозинопению;
- эритроцитоз.

ОАМ:

- щелочная реакция мочи;
- лейкоцитурия;
- глюкозурия.

Инструментальные исследования [3]:

- УЗИ надпочечников – характерно выявление округлого образования в одном из надпочечников – информативная ценность 60–80%;
- МСКТ надпочечников – выявляют некрозы и кровоизлияния в больших или гетерогенных опухолях с зонами низкой плотности, кальцификацию опухоли (указывает на рак и/или нали-

чие отдаленных метастазов) – чувствительность 98%;

- МРТ надпочечников – чувствительность метода 86–98%;
- скintiграфия с I131 – норхолестерином (обнаружение одного надпочечника из-за атрофии второго подтверждает диагноз кортикостеромы).

Показания для консультации специалистов:

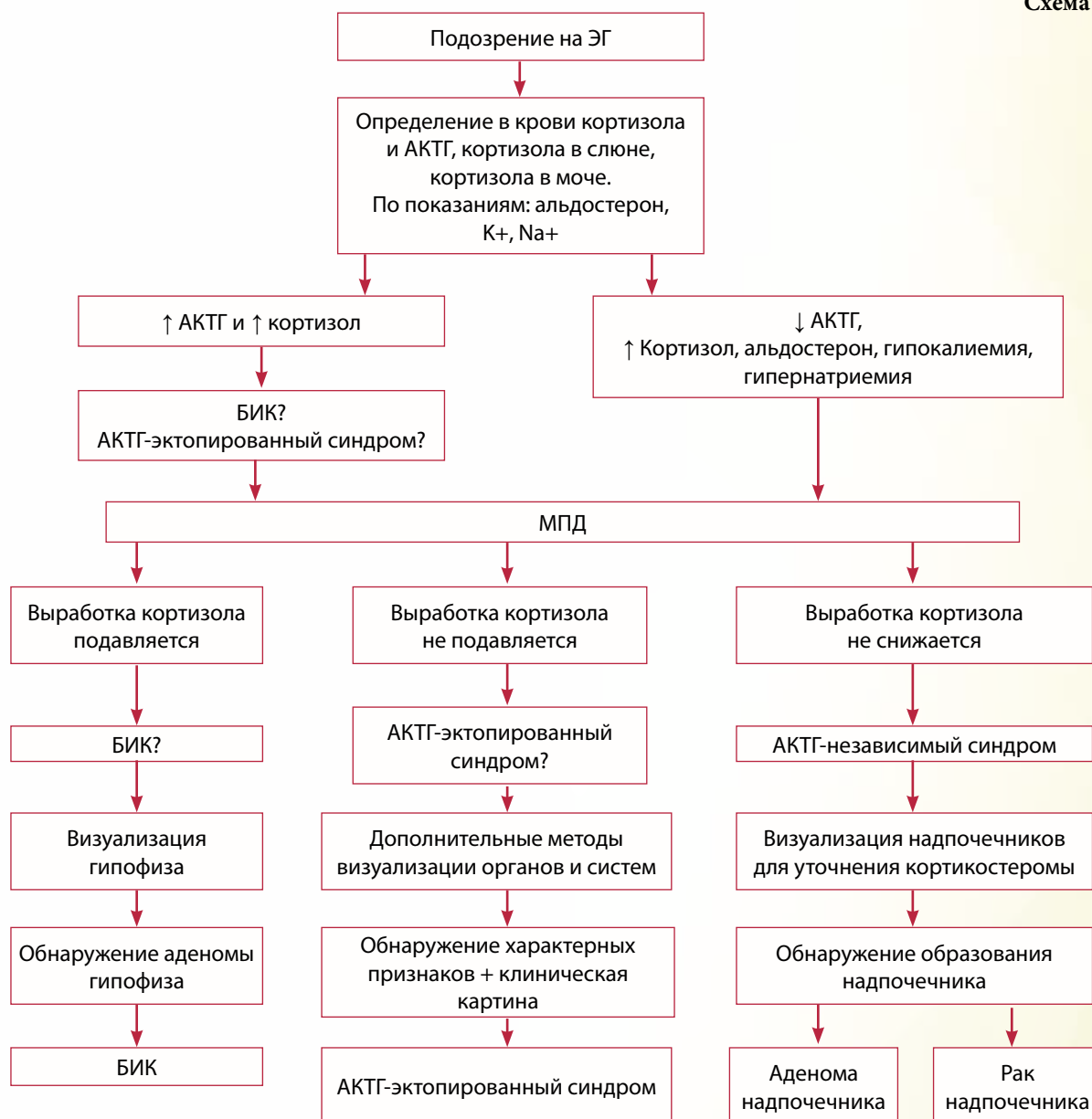
- консультация хирурга – для определения показаний к оперативному лечению;
- консультация онколога – при подозрении на рак надпочечника.

Таблица 2. Практические вопросы проведения наиболее информативных и рекомендуемых тестов для первичной лабораторной верификация ЭГ

Диагностический тест	Правила проведения и сбора биологического материала	Ограничения существующего метода
Определение свободного кортизола в суточной моче	Сбор мочи начинается с пустого мочевого пузыря (первую утреннюю порцию мочи выливают), затем собираются все порции мочи, в том числе первая утренняя порция на следующий день. Собираемая моча должна находиться в холодильнике, не в морозильном отделении. Общий объем мочи измеряется с точностью до 50 мл.	<ul style="list-style-type: none"> • потери мочи более 50 мл влияют на результат; • употребление более 5 литров жидкости в сутки достоверно увеличивает содержание свободного кортизола в моче; • ухудшение функции почек уменьшает содержание кортизола в моче. Ложноотрицательный результат наблюдается при снижении клиренса креатинина ниже 60 мл/мин, далее содержание кортизола в моче линейно снижается по мере ухудшения функции почек; • кортизол в суточной моче выше у пациентов, принимающих карбамазепин, фенофибрат и синтетические глюкокортикоиды.
Малая проба с дексаметазоном	Дексаметазон в дозе 1 мг пациент принимает между 23:00–24:00. Образец крови на определение кортизола берется на следующее утро между 8:00–9:00. Использование более высоких доз дексаметазона не улучшает диагностические возможности теста	<ul style="list-style-type: none"> • любые нарушения во всасывании и метаболизме дексаметазона; • препараты, усиливающие метаболизм дексаметазона (фенобарбитал, фенитонин, карбамазепин, рифапентин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон и др.); • препараты, замедляющие метаболизм дексаметазона (апрепитант, итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин и др.); • серьезная патология печени и почек.
Исследование свободного кортизола в слюне, собранной вечером (23:00)	Сбор слюны производится в 23:00 перед сном в спокойной обстановке. В течение 30 минут до сбора слюны нельзя употреблять пищу, пить что-либо кроме простой воды или чистить зубы. Пробирка со слюной помещается в холодильник (не в морозильное отделение), образец стабилен в течение 7 дней.	Искажают результат: жевательный табак или курение перед сбором слюны; работа в ночное время; частая смена часовых поясов; сильная кровоточивость десен.

2.1 Диагностический алгоритм:

Схема 1



2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований*

Признак	БИК	АКТГ-эктопированный синдром	Кортикостерома
Синдром ЭГ	+	Слабо выражен или отсутствует	+++
АГ	+	+++	+
Гипокалиемия	+	+++	+
Альдостерон	Не повышен	Повышен	Не повышен
АКТГ, кортизол в крови, слюне, моче	Повышены	Повышены	АКТГ снижен, кортизол повышен
Визуализация	Аденома гипофиза в типичных случаях	Возможны карциноидная опухоль легких и тимуса, медулярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы и др.	Образование в одном из надпочечников, атрофия второго надпочечника

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

- 3.1 Немедикаментозное лечение:** нет.
- 3.2 Медикаментозное лечение:** нет.
- 3.3 Хирургическое вмешательство:** нет.
- 3.4 Дальнейшее ведение:** нет.
- 3.5 Индикаторы эффективности лечения:** нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- проведение дифференциальной диагностики между АКТГ-зависимыми и АКТГ-независимыми формами ЭГ;
- проведение оперативного лечения кортикостеромы.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- гипертонический криз, почечная колика.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

Единственным радикальным методом лечения кортикостеромы является хирургический – адренал-

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

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Глюкокортикостероидное средство	Гидрокортизон	в/в 25–50 мг, per os 15–20 мг	A

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

5.4 Хирургическое вмешательство:

Единственным радикальным методом лечения кортикостеромы является хирургический – адреналэктомия. В последние годы для этих целей все чаще используют минимально инвазивные эндовидеохирургические операции. Высокая вероятность развития во время операции и раннем послеоперационном периоде острой надпочечниковой недостаточности, обусловленной атрофией контралатерального надпочечника, требует внутримышечного введения гидрокортизона вечером накануне операции и утром в день операции в дозе 100 мг на инъекцию.

5.5 Дальнейшее ведение:

- мониторинг АД, ЧСС;
- повторные ЭКГ;
- определение уровня K⁺ и Na⁺ крови.

6. Индикаторы эффективности лечения:

- ликвидация симптомов гиперкортицизма;
- отсутствие интра/и послеоперационных осложнений;
- нормализация АД, глюкозы крови.

эктомия. В последние годы для этих целей все чаще используют минимально инвазивные эндовидеохирургические операции. Высокая вероятность развития во время операции и раннем послеоперационном периоде острой надпочечниковой недостаточности, обусловленной атрофией контралатерального надпочечника, требует внутримышечного введения гидрокортизона вечером накануне операции и утром в день операции в дозе 100 мг на инъекцию.

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.

5.2 Немедикаментозное лечение:

Режим: IV;
Диета: стол №15.

5.3 Медикаментозное лечение:

После операции:

- в первые сутки в/в вводят 25–50 мг гидрокортизона каждые 4 часа;
- на 2-е сутки по 25–50 мг через каждые 6 часов;
- на 3-е сутки по 25–50 мг каждые 8 часов с одновременным назначением 15–20 мг гидрокортизона per os, в последующие дни в/в инъекции отменяют, дозу гидрокортизона per os постепенно снижают вплоть до полной отмены.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 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 Айнура Касимбековна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», секретарь РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»;
- 3) Смагулова Газиза Ажмагиевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинической фармакологии РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты: Нурбекова Акмарал Асылвна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии №2 РГП на ПХВ «Казахский медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – 2-ое издание перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1112 с.
- 2) Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. – 2015.
- 3) Балаболкин М.И. Эндокринология. – Москва: «Универсум паблишинг», 1998.
- 4) Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы. / Под редакцией И.И. Дедова. – Москва, 1995.
- 5) Березняков И.Г. Глюкокортикостероиды в клинической практике. – Провизор, 1998.
- 6) Джонс Р. Надпочечниковая недостаточность. / Секреты эндокринологии. – Москва: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1998. – С. 217–224.
- 7) Казахстанский клинический протокол диагностики и лечения Кортикостеромы. – 2014.
- 8) Зелинский Б.А. Аддисонова болезнь. – Киев: «Здоровья», 1988.
- 9) Зефирова Г.С., Байсугуров М.Ш. Диагностика гипокортицизма. – Москва, 1988.
- 10) Кнаппе Г. Гормоны коры надпочечников и АКГГ / Гормонотерапия под редакцией Х. Шамбаха, Г. Кнаппе, В. Карола. – Москва: Медицина, 1988. – С. 68–100.
- 11) Марова Е.И. Хроническая надпочечниковая недостаточность / Клиническая эндокринология, под редакцией проф. Н.Т. Старковой. – Москва: Медицина, 1991. – С. 312–323.
- 12) Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Лабораторная диагностика надпочечниковой недостаточности. Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т. 43, №5. – С. 39–47.
- 13) Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Бузиашвили И.И. Этиологические аспекты первичной хронической надпочечниковой недостаточности. Проблемы эндокринологии. – 1998. – Т. 44, №4. – С. 46–55.
- 14) Насонов Е.Л. Общая характеристика и механизмы действия глюкокортикостероидов. Русский медицинский журнал. – 1999. – Том 7, №8 (90). – С. 364–370.
- 15) Фадеев В.В. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (этиология, клиника, заместительная терапия). Автореф... канд. мед. наук. – Москва, 1999.
- 16) Уилльямс Г., Длюхи Р. Болезни коры надпочечников / Внутренние болезни под редакцией Т.Р. Харрисона. – Книга 9. – Москва: «Медицина», 1997. – С. 134–177.
- 17) Штерн Н., Так М. Болезни коры надпочечников / Эндокринология под редакцией Н. Лавина. – Москва: Практика, 1999. – С. 173–221.

Национальный медицинский семинар «Современные алгоритмы лечения сахарного диабета 2 типа»

5 апреля 2019 в конференц зале «Конгресс холл» г. Алматы при поддержке Ново Нордиск Казахстан состоялся ежегодный Национальный медицинский семинар «Современные алгоритмы лечения сахарного диабета 2 типа» с участием коллег из России, международных экспертов в области диабетологии, Руюткиной Людмилы Александровны – доктора медицинских наук, профессора Новосибирского Государственного Медицинского Университета, заведующей кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, члена правления Российской Ассоциации Эндокринологов, члена Европейской Ассоциации по Изучению Сахарного Диабета (EASD), Председателя Новосибирской ассоциации эндокринологов и Тиселько Алены Викторовны, доктора медицинских наук, старшего научного сотрудника отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «Научно-исследовательского Института Акушерства, гинекологии и репродукции им. Д.О. Отта».

Открыла семинар Региональный Медицинский Советник Ново Нордиск Казахстан, кандидат медицинских наук Рита Касымалиева, рассказав новости компании.

Модератором выступил доктор медицинских наук профессор, заслуженный деятель Республики Казахстан, академик Академии профилактической медицины Казахстана, член Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD), член Международной Диабетической Федерации (IDF) Зельцер Михаил Ефимович.

Профессор Базарбекова Римма Базарбековна – д.м.н., зав. кафедрой эндокринологии Казахского Медицинского Университета Непрерывного Образования, председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана» и Руководитель Медицинского отдела Ново Нордиск Казахстан Чернышева Мария представили материал лекции в новом формате. Доклад на тему: «Современные алгоритмы лечения СД2 (ADA/EASD 2018) / Казахстанский консенсус по диагностике и лечению СД 2019» был озвучен и продемонстрирован в виде дискуссии.

Аудитории представили исторический анализ консенсусов по



диагностике и лечению диабета за периоды 2006, 2012 и 2017 гг.

«На обновление консенсуса 2018 г. оказали влияние масштабные исследования не только сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии, но и с учетом избыточной массы тела, ожирения, функционального состояния почек, и с учетом стоимости лечения, проведенные на большой популяции пациентов с сахарным диабетом за

2016-2017 г., – продолжила диалог профессор Р.Б. Базарбекова.

Было обращено внимание на то, что в лечении больных сахарным диабетом (СД) должны существовать общие взгляды со стороны докторов различных специальностей (мультидисциплинарный подход), и прежде всего, одной из целей лечения должна быть профилактика осложнений. Большое внимание было уделено обучению больных и мотивации к изменению образа жизни.

Акцент был сделан на том, что пациент-ориентированный алгоритм принятия решений по лечению сахарного диабета 2 типа (СД2) включает в себя оценку следующих ключевых характеристик:

- Текущий образ жизни;
- Сопутствующие заболевания: атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ACC3), хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- Клинические характеристики: возраст, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), вес;
- Вопросы мотивации к лечению или проблемы депрессии;
- Культурную и социально-экономическую обстановку.

Трудно переоценить роль специфических факторов, влияющих на выбор метода лечения:

- Индивидуальная цель по HbA_{1c};
- Влияние на вес и гипогликемию;
- Побочные эффекты препарата;
- Сложность режима терапии (частота, способ введения);
- Выбор режима терапии для увеличения приверженности и непрерывности;

▪ Доступность и цена препарата. Несомненно, целевой уровень гликированного гемоглобина является одним из основных критериев для выбора тактики лечения с учетом эффективности и безопасности препаратов. Также необходимо учесть, что немаловажную роль в профилактике осложнений сахарного диабета играют коморбидные заболевания: ACC3, ХБП, ХСН.

На семинаре был представлен новый Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета 2019 года, созданный докторами Республиканского Общественного Объединения «Ассоциация Врачей Эндокринологов Казахстана» (РОО «АВЭК»):

Р.Б. Базарбековой – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Казахского Медицинского Университета Непрерывного Образования, председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»,

А.К. Досановой – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Казахского Медицинского Университета Непрерывного Образования,

А.А. Нурбековой – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №2 Казахского Национального Медицинского Университета,

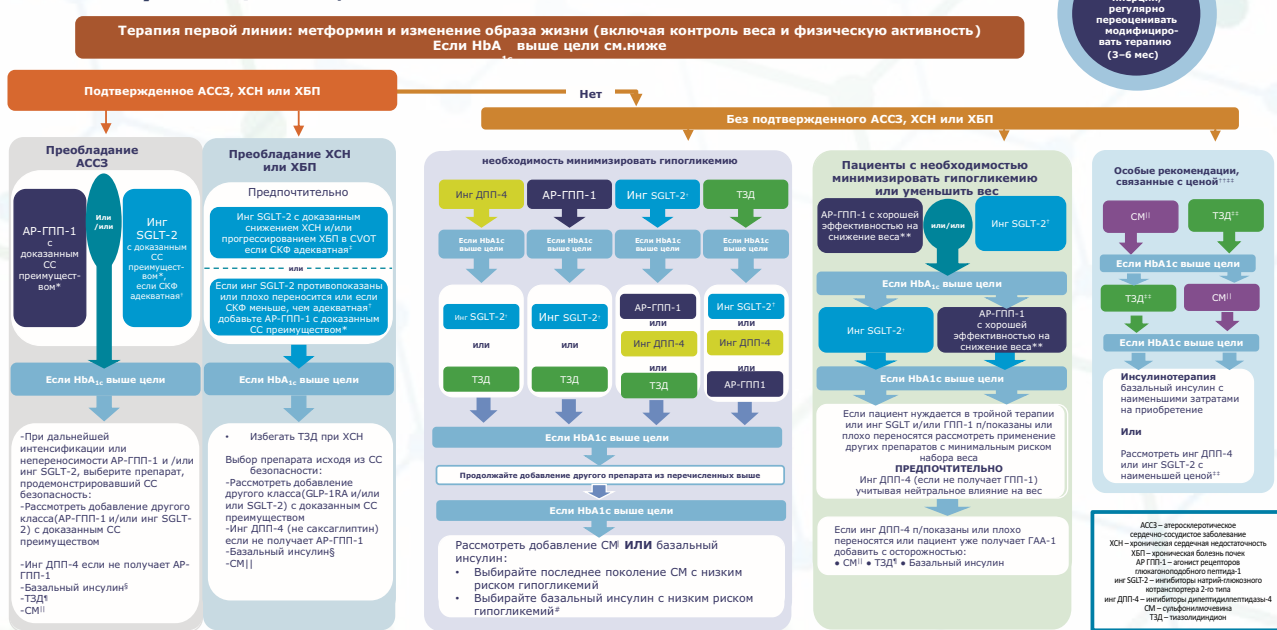
А.М. Раисовой – к.м.н., заведующая отделением Научно-исследовательского Института кардиологии и внутренних болезней.

В документе представлены современные подходы к диагностике и лечению сахарного диабета с учетом новейших достижений мировой диабетологии. «Таким образом, Казахстанский консенсус основан на данных консенсуса ADA/EASD 2018 и Guideline ISPAD 2018, а также Европейской Ассоциации по лечению артериальной гипертензии» – резюмировала профессор Р.Б. Базарбекова. Данные рекомендации предназначены не только для эндокринологов, но и врачей других специальностей, принимающих участие в лечении больных сахарным диабетом.

Казахстанский Консенсус 2019 принципиально отличается от предыдущих изданий, однако в отличии от европейских руководств оставлена схема пошаговой терапии.

Как уже было сказано, более приемлемым с практической точки зрения является наш Казахстанский консенсус. В варианте 2019 года подробно описаны этапы инъекционной и инсулинотерапии для больных сахарным диа-

Алгоритм лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа консенсус ADA/EASD, 2018



* Доказанное преимущество по снижению риска ССЗ отражено в инструкции. Для AR-ГПП-1 наименьшая степень доказательств для перипарту-сенситивного пролиферированного азначително. Для инг SGLT-2 уровень доказательств: ангиографический/калорифонический 1 достоверно, что конкретный инг SGLT-2 снижает риск ССЗ в соответствии с инструкцией в своей стране для инъекции и/или продолжения терапии; 1 Эмпаглифлозин и канаглифлозин продемонстрировали снижение риска ССЗ и прогрессирования ХБП в CVOT; 1 Делтагли и гларгин U100 продемонстрировали ССЗ безопасность. * наименее допустимо переносятся в бели изучены в исследованиях; † выберите СМ последнего поколения с наименьшим риском развития гипогликемий; † деглирел/гларгин U300 «гларгин U100 детермин-НПХ инсулин»
** Селективный ингибитор дипептидил-эстеразы-4/ингибитор SGLT-2; †† Если нет специфической коморбидности (например подтвержденного ССЗ, низкий риск развития гипогликемий и низкий приоритет избегания набора веса с учетом коморбидности); ††† рассмотрите страну* и регион* специфическую цену препарата. В некоторых странах, ТЗД в среднем дороже и ингибиторы DPP-4 обычно дешевле.

бетом. Сделан особый акцент на понятии «инъекционная терапия» и возможностях интенсификации базальной инсулинотерапии другими инъекционными средствами, в частности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1).

Докладчики отметили, что уровень гликированного гемоглобина не является единственным фактором, на который следует ориентироваться при решении вопроса о монотерапии, двойной или тройной комбинации других сахароснижающих препаратов.

Учитывая реалии клинической практики в нашей стране (среднестатистический уровень HbA_{1c} при поступлении в стационар довольно высок) важно не забывать о своевременном назначении инсулина: при исходном HbA_{1c} более 9,0%, а также в ситуациях с высокой стартовой гликемией, помимо метформина, рекомендуется инъекционная терапия: инъекции АР ГПП-1 или инсулин.

Тяжелое общее состояние пациента, обусловленное выраженным дефицитом инсулина и/или сопутствующими заболеваниями, является показанием к назначению инсулина в монотерапии. Высокоэффективной в таких случаях является непрерывная инфузия инсулина короткого действия из расчета 0,05–0,1 Ед/кг/час под ежечасным контролем гликемии.

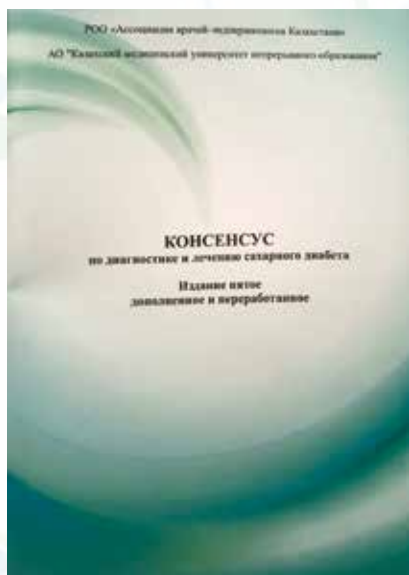


Схема. Старт и интенсификация лечения сахарного диабета 2 типа



Таблица. Перечень препаратов, разрешенных к применению у детей

Разрешены к применению (возраст)	Характеристика препаратов инсулина	Торговые наименования, зарегистрированные в РК
С 1 года	Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Новорапид (аспарт)
	Длительный беспикового действия	Левемир (детемир)
	Сверхдлительный беспикового действия	Тресиба (деглудек)
С 2-х лет	Длительный беспикового действия	Лантус (гларгин) Басаглар (гларгин)
Хумалог (лизпро) до 3-х лет не изучался Апидра (глулизин) от 6 лет и старше		

НовоРапид®, Левемир®, Тресиба®, Лантус®, Басаглар™, Хумалог®, Апидра®

Освещая раздел «Антигипергликемические препараты при ХБП», профессор Р.Б. Базарбекова подчеркнула, что важно помнить о пороговых уровнях скорости клубочковой фильтрации (СКФ), при которых препарат следует отменять или не назначать вовсе. Данная схема включена в наш консенсус.

Также были освещены данные, включенные в консенсус по разделу – сахарный диабет у детей и подростков, который подробно разъяснила Римма Базарбековна и в завершение представила таблицу препаратов, разрешенных в РК для применения в детской популяции.

Далее последовала оживленная дискуссия, примеры которых в нескольких вопросах приводим в интерактивном формате:

Вопрос: В чем особенность обновленного консенсуса 2018?

Профессор Р.Б. Базарбекова – «Главное отличие – это дифференцированный подход к лечению СД. Надо опираться на исходный уровень гликированного гемоглобина и в зависимости от этого, начинать выбор с моно, двойной и/или тройной терапии. То есть дифференцированный подход для старта и продолжения терапии».

Профессор Л.А. Руюткина – «Особенность нового консенсуса – ориентир на коморбидные состояния, сердечно-сосудистую безопасность, исходную массу тела и риск гипогликемий».

Вопрос: С чем связан меньший риск гипогликемий при назначении инсулина деглудек?

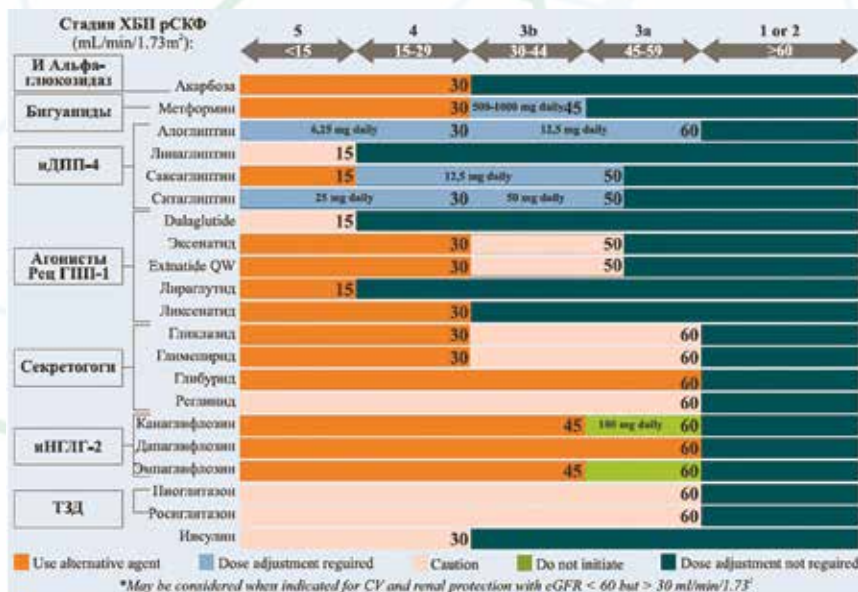


Рисунок. Антигипергликемические препараты и почечные функции

Ответ: Связан с низкой вариабельностью и особенностями строения молекулы.

Вопрос: С какого возраста разрешен к применению инсулин деглудек?

Ответ: С 1 года.

Не меньший интерес присутствующих в зале врачей вызвало выступление профессора Л.А. Руктыкиной с докладом: «Терапия СД инъекционными лекарственными средствами».

Далее семинар продолжился докладом д.м.н. А.В. Тиселько о гипергликемии до и во время беременности. «Мы будем говорить о сахарном диабете при беременности. Речь пойдет о диагностике и методах лечения», – начала свое выступление профессор.

И эпизодическая гипергликемия, и хроническая гипергликемия весьма опасны. Перинатальная смертность у пациенток с диабетом выше, чем у женщин без диабета. Особое внимание было уделено манифестному диабету при беременности, когда уровень гликемии натощак более 7,0 ммоль/л и в любое время суток выше 11,0 ммоль.

Далее спикер подробно остановилась на проблеме избыточной массы тела у беременных с сахарным диабетом. Ожирение остается фактором риска бесплодия и за-

частую эти женщины прибегают к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ). У большинства женщин с ожирением высокий риск привычного невынашивания, оперативных родов, частота макросомии, разрыва матки, преэклампсии, плацентарной недостаточности. Важность своевременного выявления различных гипергликемических состояний при беременности и адекватная сахароснижающая терапия играют большую роль как для плода, так и в будущем для новорожденного. Даже колебания гликемии от 5,1 до 5,5 ммоль/л не должны оставаться без внимания. Общеизвестно, что у 50% детей, рожденных от матерей с диабетом, возникают проявления

метаболического синдрома в будущем.

Было акцентировано внимание на мнении экспертов DIP 2017:

- За последние 10 лет отмечается рост сахарного диабета у женщин репродуктивного возраста во всех возрастных группах;
- Увеличивается частота ожирения у женщин репродуктивного возраста, что является фактором риска развития ГСД, гипертонии и ожирения у будущего потомства;
- У 20% женщин роды происходят в возрасте старше 35 лет (фактор развития СД 2 типа);
- У детей, рожденных от матерей с ГСД очень высокий риск развития ожирения, раннего начала диабета типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний;
- Отсутствует информированность населения о негативном влиянии СД на течение и исходы беременности.

Выводы

Современные возможности диагностики, наличие средств самоконтроля за состоянием углеводного обмена, использование безопасных и эффективных аналогов инсулина ультракороткого и продленного действия являются необходимой программой улучшения исходов беременности и родов у женщин с ГСД и СД 2 типа.



Семинар завершился мастер-классами, где эксперты поделились своим обширным клиническим опытом ведения пациентов в реальной клинической практике. В группе доцента А. Досановой был представлен клинический случай «Инъекционная терапия пациента с гипогликемиями». Врачи принимали активное участие в обсуждении и разбирали с лектором варианты выбора препаратов для данного пациента.

Мастер-класс под руководством профессора Л.А. Руюткиной заинтересовал эндокринологов с различных точек зрения. Во-первых, общеизвестно, что неудовлетворительный контроль гликемии

приводит к прогрессированию осложнений сахарного диабета, в связи с чем интенсификация инъекционной терапии и своевременная титрация играют важную роль. Во-вторых, подходы к терапии для пациента с избыточной массой тела и ожирением и СД2 требуют индивидуального плана рационального питания, физической нагрузки и приверженности к лечению.

Клинический разбор беременной пациентки с сахарным диабетом, представленный А.Г. Тиселько вызвал оживленный интерес и еще некоторое время после завершения мастер-класса, врачи оставались в аудитории и продолжали дискуссию.

Данный медицинский семинар собрал больше ожидаемого количества слушателей. В основном это были практикующие врачи из различных регионов страны. Мнение экспертов в области диабетологии заинтересовало и сотрудников различных ведущих медицинских ВУЗов страны. Несомненно, проведение крупных медицинских научных семинаров в таком формате было благотворно для всех присутствовавших, выразивших свое мнение о продолжении встреч в дальнейшем с целью повышения компетенции и обмена навыками.

*Материал подготовлен
Зейнеп Сайлау*



Список литературы

1. Базарбекова Р.Б., Нурбекова А.А., Даньярова Л.Б., Досанова А.К. Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета. – Алматы, 2016.
2. Richard I.G. Holt, Neil A. Hanley Endocrinology and diabetes. – 2007.
3. ISPAD Guideline for Diabetes in childhood and adolescence – 2018.
4. Francine R. Kaufman, MD Medical management of type 1 diabetes. ADA, 2008.
5. Charles G.D. Brook, Rosalind S. Brown. Handbook of clinical pediatric endocrinology. – 2008.
6. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» по ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., 7-ой выпуск, 2015. Сахарный диабет. – 2015; 18 (1S): 1–112.
7. Базарбекова Р.Б. Результаты наблюдательного перекрестного исследования «Осведомленность о гликозилированном гемоглобине в различных регионах Республики Казахстан». // Журнал «Диалог+». – 2009. – №3. – С. 12–14.
8. Базарбекова Р.Б. Результаты программы «Диаскрин» в Казахстане // Медицина. – 2011. – №7. – С. 97–99.
9. ADA «Стандарты медицинской помощи при диабете», 2015.
10. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, 2013.
11. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial // J. Clin. Pract. – 2011. – P. 1–9.
12. Нурбекова А.А., Жапарханова З.С., Алипова А.Т. Моногенные формы сахарного диабета. Неонатальный диабет (методические рекомендации). – 2014. – 31 с.

Материал подготовлен в рамках осуществления научной и образовательной деятельности при поддержке компании Ново Нордиск.

Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

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

НовоРapid® ФлексПен®

НАВСТРЕЧУ К ЦЕЛЯМ ЛЕЧЕНИЯ



- Снижает уровень гликемии
- Снижает риск ночных гипогликемий



НовоРапид[®] ФлексПен[®]

Международное непатентованное название

Инсулин аспарт

Лекарственная форма

Раствор для подкожного и внутривенного введения, 100 ЕД/мл

Показания к применению

- лечение сахарного диабета у взрослых, подростков и детей от 2-х лет и старше

Способ применения и дозы

НовоРапид[®] ФлексПен[®] предназначен для подкожного и внутривенного введения. НовоРапид[®] ФлексПен[®] имеет более быстрое начало и меньшую продолжительность действия, чем растворимый человеческий инсулин. Благодаря более быстрому началу действия, НовоРапид[®] ФлексПен[®] следует вводить, как правило, непосредственно перед приемом пищи, при необходимости можно вводить вскоре после приема пищи.

Доза препарата определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае, на основании уровня глюкозы в крови. Обычно НовоРапид[®] ФлексПен[®] используют в сочетании с препаратами инсулина средней продолжительности или длительного действия, которые вводят как минимум 1 раз в сутки.

Противопоказания

- повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину аспарт или любому из компонентов препарата
- детский возраст до 2 лет, т.к. клинические исследования у детей младше 2 лет не проводились.
- гипогликемия

Побочные действия

Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, использующих препарат НовоРапид[®] ФлексПен[®], обусловлены, в основном, фармакологическим эффектом инсулина. Очень часто (> 1/10): гипогликемия развивается в случаях, когда доза инсулина значительно превышает потребность в нем. Симптомы гипогликемии могут включать: «холодный» пот, бледность кожных покровов, нервозность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, нарушение концентрации внимания, головокружение, выраженное чувство голода, временное нарушение зрения, головную боль, тошноту, тахикардию. Выраженная гипогликемия может привести к потере сознания, судорогам, временному или необратимому нарушению работы головного мозга вплоть до летального исхода.

Беременность и лактация

НовоРапид[®] ФлексПен[®] (инсулин аспарт) можно назначать при беременности. Противопоказаний к применению НовоРапид[®] ФлексПен[®] во время кормления грудью отсутствует. Инсулиноterapia кормящих матерей не представляет риска для здоровья ребенка. Однако может потребоваться корректировка дозы

Лекарственные взаимодействия

Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы моноаминоксидазы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сульфонамиды, анаболические стероиды, салицилаты.

Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, глюкокортикостероиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, симпатомиметики, гормон роста (соматропин), даназол.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Октреотид/ланреотид может как повышать, так и снижать потребность организма в инсулине.

Алкоголь может усиливать или уменьшать гипогликемический эффект инсулина.

Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина

Сообщалось о случаях развития застойной сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития застойной сердечной недостаточности.

Несовместимость

Лекарственные средства, содержащие тиолы или сульфиты, при добавлении к инсулину вызывают его разрушение.

Препарат НовоРапид[®] ФлексПен[®] не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

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 №936 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

НовоРапид[®]
(инсулин аспарт)

Алматинская школа эндокринолога 2019

В Алматы прошла традиционная ежегодная международная конференция врачей-эндокринологов, посвящённая борьбе с сахарным диабетом и его осложнениями. «Обучались» в Школе врачи-практики из разных регионов Казахстана, а спикерами и модераторами были профессора и преподаватели – руководители кафедр, казахстанских и зарубежных медицинских центров и вузов, профессиональных ассоциаций.

Открыл учебную часть Школы доклад профессора, председателя РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана, заведующей кафедрой эндокринологии КазМУНО **Риммы Базарбековой** «О новом казахстанском консенсусе по диагностике и лечению сахарного диабета (Алматы, 2019)», в котором она рассказала о лечении СД 2 типа и дала рекомендации по медикаментозной терапии, этапам лечебной тактики в зависимости от уровня HbA_{1c} в дебюте, инсулинотерапии и технике инъекций сахароснижающих препаратов.

Особый интерес аудитории вызвал доклад «Роль и место иДПП-4 в эффективном и безопасном управлении СД 2 типа» профессора, заведующего кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва) **Александра Аметова**.

В совершенно индивидуальной манере Ахметов рассказывает о звеньях патогенеза и терапевтических возможностях, о выборе врачом оптимального препарата для конкретного пациента. При этом, по мнению профессора, надо учитывать, может у пациента артериальная гипертония или хронический болевой синдром, и подобрать адекватную дозу сахароснижающих препаратов. «Все имеет значение», – считает Ахметов.

Фармакологические эффекты иДПП-4 и влияние иДПП-4 на сердечно-сосудистую систему. Безопасность иДПП-4: секреция глюкагона при развитии гипогликемии на фоне терапии иДПП-4 сохранена.



Он поясняет результаты исследования ENTIRE, называет первичную и вторичную конечные точки исследования, исходные характеристики исследуемой популяции и показывает динамику показателей углеводного обмена. «Доказана эффективность назначения», – считает профессор.

Выводы по выступлению

- Результаты исследования по клинической практике EMPRISE показывают, что эмпаглифлозин на 44% снижает риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа независимо от наличия сердечно-сосудистого заболевания исходно в сравнении с терапией ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).
- Также эмпаглифлозин снижал относительный риск госпитализаций по поводу СН на 35% у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диагностированным сердечно-сосуди-

стым заболеванием, по данным исследования EMPA-REG OUTCOME.

- Три четверти исследованных в EMPRISE не имели ССЗ, эффект эмпаглифлозина на снижение риска госпитализаций согласуется в подгруппах с/ без ССЗ исходно.
- Результаты EMPRISE дополняют результаты EMPA-REG OUTCOME и подтверждают, что эффект эмпаглифлозина на снижение риска госпитализаций в EMPA-REG OUTCOME подтверждается в реальной клинической практике.

Профессор проиллюстрировал свои выводы рекомендациями швейцарского общества эндокринологов и диабетологов 2017–2018 годов.

Большой зал бизнес-центра заполнен. Ежегодная школа привлекает с каждой своей последующей конференцией все больше практикующих врачей.

Врач из Усть-Каменогорска спрашивает о селективности. Отвечая

на него, профессор высказался о его меньшей важности по сравнению с результатами, которых врач может добиться для своего пациента. «Сейчас выбор – возможность достижения гликемических эффектов», – считает г-н Ахметов.

Следующий доклад – «возможного конкурента Ахметова», как шутит модератор Школы Римма Базарбекова, был посвящен теме общих подходов к сахароснижающей терапии и представил его профессор, главный научный сотрудник ФБГУ «Эндокринологический научный центр» (Москва) **Гагик Галстян**.

Программа клинических исследований дулаглутидом AWARD 1–6.

«Большинство пациентов на терапии дулаглутидом 1,5 мг достигают целей терапии $HbA_{1c} < 7\%$, без увеличения веса и гипогликемии», – говорит Галстян.

Он рассказал коллегам об общей гипогликемии, исследованной в AWARD. Дулаглутид имеет фармакокинетический профиль для введения 1 раз в неделю, что, по его словам, ценно уже само по себе.

Трулисити же значительно снижает уровень глюкозы в крови натощак уже через две недели после начала применения. Препарат также обеспечивает снижение постбрандиальной гликемии и обеспечивает устойчивое снижение HbA_{1c} в течение 2 лет.

В исследованиях AWARD изучалось применение дулаглутидом в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Дулаглутид является препаратом группы агонистов рецепторов ГПП-1, сахароснижающее действие которого реализуется через воздействие на инкретиновую систему. Равновесные концентрации дулаглутидом в плазме достигаются через 2–4 недели при введении препарата 1 раз в неделю. В клинических исследованиях AWARD 1–6 принимали участие пациенты с СД 2 типа, использующие разные схемы терапии: от диеты и изменения образа жизни, моно- и комбинированной пероральной сахароснижающей терапии и до инсулинотерапии. Степень снижения HbA_{1c} – основного

показателя эффективности терапии, от исходного уровня в первичной конечной точке на фоне применения дулаглутидом в целом зависела от дозы препарата и была значимо больше, чем на фоне применения активных препаратов сравнения и плацебо (AWARD 1–5) либо характеризовалась не меньшей эффективностью относительно препарата сравнения (AWARD 6).

Оценка дополнительных показателей эффективности показала, что контроль гликемии на фоне терапии дулаглутидом сохранялся в течение длительного периода времени и что больший процент пациентов, получавших дулаглутидом, достиг целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ в сравнении с пациентами, получавшими плацебо и/или препараты группы сравнения.

В большинстве исследований AWARD отмечалось снижение глюкозы плазмы натощак, глюкагона и массы тела. Хотя нежелательные явления на фоне терапии дулаглутидом были распространены, однако их частота была сравнима с частотой, наблюдавшейся на фоне применения активных препаратов сравнения в большинстве исследований. Серьезные нежелательные явления в целом отмечались нечасто, за исключением пациентов с более тяжелым течением СД или с большей длительностью заболевания. Гипогликемические и иммуногенные реакции также отмечались редко. В составе различных терапевтических комбинаций дулаглутидом продемонстрировал эффективный контроль гликемии и клинически значимое снижение массы тела.

Дулаглутидом 1,5 мг быстрее снижает гликемию плазмы натощак по сравнению с применением эксенатидом 2 раза в день. Причем, в метаанализе дулаглутидом, по результатам исследования REWIND, не ассоциировался с увеличением риска сердечно-сосудистых исходов.

В докладе «Практические аспекты ведения пациентов с СД 2 типа с высоким риском развития гипогликемий» профессора НМГУ, заведующей кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, члена EASD **Людми-**

лы Руюткиной часто звучали фразы об эффективности общения врача с пациентом о непрерывном мониторинге гликемии.

Вариабельность гликемии исследовалась, по данным профессора, в SWITH, DEWOTE и ряде других проектов.

Сахарный диабет способствует развитию ряда тяжелых сосудистых осложнений и значительному повышению сердечно-сосудистого риска, что вызывает раннюю инвалидизацию и преждевременную смерть больных. Изучение сердечно-сосудистой безопасности новых и традиционно используемых сахароснижающих препаратов и их комбинаций способствует разработке более эффективных терапевтических стратегий и рекомендаций для предупреждения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и улучшения прогноза при СД.

Анализ данных рандомизированных клинических исследований, данные реальной клинической практики и крупного исследования сердечно-сосудистой безопасности аналогов инсулина DEVOTE подтверждают, что инсулин деглудек, обладая сопоставимой с другими базальными инсулинами сахароснижающей эффективностью и сердечно-сосудистой безопасностью, имеет ряд преимуществ. Он чреват более низким риском развития тяжелых гипогликемических эпизодов, чаще приводит к достижению целевых уровней показателей гликемии натощак.

«Деглудек позволяет вводить гибкий режим дозирования, min – 8, max – 40 часов, что важно для диабетиков в командировках и многих других ситуациях», – считает Руюткина.

После перерыва на коллективное фото и кофе-брейк Школу продолжил профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМС (Москва) **Ашот Мкртумян** выступлением на тему «Препараты СМ в эпоху больших исследований по сердечно-сосудистой безопасности».

«Должны ли препараты сульфонилмочевины в эпоху исследований

уйти или остаться?» – задается вопросом профессор.

Оратор привел данные страшной статистики сахарного диабета: «Каждые 6 секунд на Земле от сахарного диабета умирает человек», – говорит профессор. – Более половины умерших умерли от сердечно-сосудистых заболеваний», – уточняет Мкртумян.

Каждый третий диабетик России умирает, по его словам, от хронической сердечной недостаточности. Нестабильный контроль гликемии негативно влияет на функцию сердца. Ибо «болеть диабетом – все равно, что управлять машиной».

Определение целевых назначений терапии:

- Основные проблемы;
- Установка агрессивных целей гликемии;
- Скорость снижения гликемии;
- Выбор сахароснижающего препарата.

Профессор рассказал о результатах исследований CVD-REAL Nordic, APORT, ADVANCE и ряде других.

«Таким образом, сердечно-сосудистая безопасность препаратов сульфонилмочевины не может считаться доказанной, пока не будут проведены соответствующие исследования», – заключает профессор Мкртумян.

Глибенкламид повышает риск ССЗ, предупредил профессор, приводя данные исследований. В США

применение препаратов сульфонилмочевины считают нужным «ограничивать в тех случаях лечения сахарного диабета без кетоацидоза у взрослых, когда соблюдение диеты и уменьшение массы тела сами по себе недостаточны и где имеется объективное или субъективное препятствие для проведения лечения инсулином».

Побочные эффекты глибенкламида доказаны.

Диабетон MR специфически стимулирует клетки типа бета островкового аппарата, усиливая выработку инсулина поджелудочной железой. При сахарном диабете восстанавливает первый пик секреции инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы. Воздействует на углеводный обмен, влияет на микроциркуляцию. Снижает риск тромбоза мелких сосудов, влияя на патологические механизмы, включающиеся при сахарном диабете. Диабетон соответствует потребностям как врача, так и пациента в терапии. Активный компонент: гликлазид (60 мг). Гликлазид MR – хорошее средство, недорогое, эффективное.

«Так что, сульфонилмочевина сульфонилмочевине – рознь», – утверждает Мкртумян.

За этим докладом последовало второе выступление профессора Ахметова на тему «Ингибиторы SGLT-2: от снижения гликемии к кардио- и нефропротекции». И снова – резуль-

таты исследований, на сей раз по сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающей терапии: 3P-MACE.

«Что назначить пациенту с установленным СС заболеванием на Метморфине?» – задает вопрос аудитории профессор. – Эмпаглифлазин, канаглифлозин», – перечисляет он. «Конкретного ответа нет, есть предложения», – констатирует он.

И снова – исследования (CANVAS, CVOTs), доказательства влияния образа жизни пациента.

Инвокана – гипогликемизирующее средство. Действующее вещество является натрийзависимым транспортером глюкозы 2 (НЗТГ2) в проксимальных канальцах почек и несет ответственность за реабсорбцию фильтрованной глюкозы из их просветов. Это связано с тем, что при диабете повышена реабсорбция глюкозы в почках, что влечет за собой повышение ее содержания в крови. Активный компонент вызывает повышение экскреции глюкозы с мочой, вызывая осмотический диурез. Указанный эффект ведет к понижению давления, потере калорий и снижению массы тела.

Профессор Ахметов затронул болезненный вопрос об ампутациях у пациентов с СД 2 типа, количество которых значительно превышает частоту ампутаций у людей вообще.

«Явления ампутаций изучаются, но выводов по ним не было в 12 завершенных клинических иссле-



дованиях», – с горечью, в соответствии с общим лейтмотивом своих выступлений – «что мы можем сделать для наших больных», констатирует Ахметов.

Он привел примеры из собственной практики и практики коллег, когда назначенная пациентке терапия с принятием во внимание выраженной вариабельности гликемии с тенденцией повышения постпрандиальной гликемии, висцерального ожирения (объем талии – 108 см), явления инсулинорезистентности (НОМА IR -7,1), удовлетворительных показателей функций почек (СКФ 91 мл/мин.), в виде канаглифлозина 300 мг утром и метформина 1000 мг 2 раза в день, через 6 месяцев привела к показателям практически здорового человека – на 10 см уменьшился объем талии, на 8 кг – вес, все показатели пришли в норму.

Профессора наградили дружными аплодисментами.

Следующий спикер конференции – доцент кафедры неврологии и нейрохирургии БелМАПО (Минск) **Кристина Садоха** представила доклад на тему «Диабетическая полинейропатия. Практические вопросы диагностики и курации».

После короткого вступления спикер приступила к разбору клинических случаев, в том числе с алкогольной полиневропатией. Она рассказала о критериях диагностики, стадиях периферической диабетической нейропатии. Основная опасность ДПНП – образование язв стопы.

«Самоконтроль – обязателен. С пациентом, это, как правило, мужчина, надо проводить профилактические беседы», – рекомендует Садоха.

Периферическая диабетическая нейропатия должна контролироваться и регулярно наблюдаться врачом для снижения риска развития и уменьшения риска инвалидности пациента. Препараты тиоктовой кислоты содействуют успеху терапии, считает она.

Тиогамма – тиоктовая кислота, препарат, регулирующий липидный и углеводный обмен, способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению содержания гликогена в печени, преодолению инсулинорезистентности.

По биохимическому действию тиоктовая кислота близка к витаминам В. Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, стимулирует обмен холестерина, улучшает функцию печени. Оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое и гипогликемическое действие. Улучшает трофику нейронов.

Тиогамма – обоснованный выбор при ДНП, полагает доктор. Витамин В₁ – Бенфотиамин, в том числе – Мильгамма Моно 300, существующая в инъекционном и пероральном виде, – эффективное средство, по мнению Садохи.

Если симптоматика остается, то можно добавить Тиогамму и Мильгамму – плюс обучение в школе диабета, рекомендует спикер врачам-практикам.

Доктор привела клинический случай, из которого следует, что симптоматика значительно улучшается уже через месяц.

Глава Института эндокринологии, диабетологии и метаболических заболеваний (г. Рамат Ган) из Израиля **Евгений Мошкович** выступил на АНЭ с сообщением «Возможности снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в свете новых стандартов медицинской помощи».

«Течение болезни у всех протекает по-разному, поэтому не должно быть общих стандартных методик лечения сахарного диабета. Я сам видел пациентов, у которых гликированный гемоглобин часто колеблется в районе 10–15 единиц, но они при этом живут без осложнений на протяжении 20 лет. А есть такие, у кого с момента постановки диагноза прошло пару месяцев, а у них уже ярко выражена диабетическая ретинопатия и нефропатия,



они уже перенесли инфаркт», – отметил выступающий.

Поэтому, по его словам, не следует, образно говоря, стричь всех под одну гребёнку.

«В 2008 году в мире произошли изменения в эндокринологии и диабетологии, благодаря которым был достигнут значительный прогресс в борьбе с сахарным диабетом. Если раньше мы лечили болезнь, то сейчас самого больного за счёт индивидуального подхода», – напоминает Мошкович.

О несахарном диабете – патологическом процессе, который характеризуется нарушением обратного всасывания жидкости в почках, рассказала главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ученый секретарь Эндокринологического научного центра МЗ РФ из Москвы **Лариса Дзеранова**.

При несахарном диабете моча не концентрируется, а выделяется в очень больших количествах в разведенном виде, из-за чего у пациентов развивается постоянное чувство жажды. Центральный несахарный диабет развивается из-за дефекта в выработке гипоталамусом антидиуретического гормона вазопрессина. При понижении чувствительности ткани почек к воздействию этого гормона развивается нефрогенный несахарный диабет.

Некоторые симптомы несахарного диабета, такие как полиурия, напоминают сахарный диабет, они похожи, но не более того. Это разные заболевания.

Заведующая отделением возрастной эндокринологии и клинической фармакологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» **Олеся Зиньч** выступила на тему «Инъекционная сахароснижающая терапия в рамках рекомендаций ADA/EASD, 2018».

Она рассказала участникам Школы о том, что в новом консенсусе существенно расширился фокус внимания к аспектам изменения образа жизни, обучению управлению заболеванием и поддержке пациентов. Кроме того, были сформулированы принципиально новые рекомендации по следующим позициям:

- выбор медикаментозной терапии СД2 у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза (АСС3), хронической болезнью почек (ХБП), сердечной недостаточностью (СН);
- дифференцированные рекомендации по выбору терапии для пациентов, имеющих определенную приоритетную проблему (преобладающая значимость ожирения, риск гипогликемий, ограниченная доступность терапии в условиях низкого дохода);
- принципы инициации инъекционной терапии. Вовлеченность пациента в процесс принятия решений и управления СД является краеугольным камнем пациент-

центрированного подхода, провозглашенного основой лечения. Для достижения целей по предупреждению развития осложнений и оптимизации качества жизни в новом консенсусе предложен цикл принятия решений. Предполагается, что этот цикл осуществляется на регулярной основе, не реже 1–2 раз в год.

Профессор **Ольга Громова** из Москвы рассказала о применении в терапии витамина Д.

Завершилась международная конференция врачей-эндокринологов выступлениями казахстанских ученых. Так, секретарь РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана», доцент кафедры эндокринологии КазМУНО **Айнур Досанова** представила сообщение «Качество жизни пациентов с гормонально-активными опухолями гипофиза, перенесших аденомэктомию».

Следом на тему «Социальные аспекты проблемы ВДКН у детей» выступила ассистент кафедры эндокринологии КазМУНО, Алматы, **Т. Эрмаханова**, а резидент кафедры эндокринологии КазМУНО **И. Бектаева** сделала доклад по теме «Сахарный диабет 2 типа и рак».

Прошла дискуссия, затем организаторы с участниками приняли резолюцию и запланировали дату, время и место проведения следующей встречи.

*материал подготовила
Валентина Владимировна*



XVIII Ежегодная международная конференция «Алматинская школа эндокринологов»

6 апреля т.г. в Алматы состоялась XVIII Ежегодная международная конференция «Алматинская школа эндокринологов». В рамках секции 1, посвященной диагностике и терапии сахарного диабета, выступил д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ Мкртумян Ашот Мусаелович (г. Москва, Россия) с докладом «Должны ли препараты сульфаниламочевины уйти... или остаться? Препараты сульфаниламочевины в эпоху больших исследований по сердечно-сосудистой безопасности».

Сахарный диабет – тяжелое прогрессирующее заболевание, связанное с развитием микро- и макрососудистых осложнений. Наибольшую опасность представляют поздние осложнения (прежде всего сердечно-сосудистые), ведущие к инвалидизации и преждевременной смертности. Ранняя и эффективная профилактика сосудистых осложнений требует оптимального лечения с достижением и длительным поддержанием целевых метаболических показателей. В вводной части выступления профессор А.М. Мкртумян привел впечатляющие данные Международной федерации диабета (International Diabetes Federation): каждые 10 секунд у трех человек развивается сахарный диабет (СД), каждые 6 секунд один пациент умирает от его осложнений. Печальная статистика СД свидетельствует, что слепота развивается у каждого 5-го больного, ампутации конечности подвергается каждый 7-й, процедура гемодиализа подключается каждому 3-му, аортокоронарное шунтирование и стентирование сосудов проводится – каждому 5-му пациенту. В 2018 году в мире количество пациентов с СД составило около 426 млн. человек, а по прогнозам к 2045 году эта цифра достигнет 629 млн. В России в соответствии с государственным регистром больных СД по показателю обращаемость насчитывается около 4,1 млн. пациентов. Однако, эпидемиологические исследования показывают,

что этот показатель гораздо выше и составляет 10 млн. человек (около 7% населения). Достигнуть адекватного контроля гликемии, несмотря на вариабельность терапии СД 2 типа, у большинства больных не удается. У 63% пациентов уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) составляет более 7%. Из этого числа 37,2% имеют значения HbA_{1c} более 8%, 20,2% – более 9,0%, 12,4% – более 10% (Saydah S.H. et al.). Отсутствие компенсации СД 2 типа существенно увеличивает риск возникновения осложнений, главным образом, сердечно-сосудистых (см. слайд 1). С течением болезни достичь адекватного гликемического контроля все сложнее.

Если после постановки диагноза СД 2 типа – это монотерапия, то далее по прошествии 5 лет приходится переходить на сочетание пероральных сахароснижающих препаратов, а затем и на комбинацию последних с инсулином.

В настоящее время получено разрешение на применение ряда новых препаратов при СД 2 типа. Это обстоятельство безусловно требует от врача искусства при выборе терапевтической тактики.

На 78-й научной сессии Американской диабетической ассоциации (АДА, июнь 2018 г.) был представлен совместный с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) доклад, который содержит рекомен-

Нестабильный контроль гликемии негативно влияет на функцию сердца

Краткосрочная **вариабельность гликемии**, оцениваемая GMS (параметр коэффициента вариации) и, в большей степени, долгосрочная **вариабельность гликемии** (изменения HbA1c) **ассоциированы с развитием кардиальной автономной нейропатии**

(110 пациентов с неадекватным контролем СД 2 типа, требующим постоянного мониторинга гликемии, период наблюдения 2 г.)

Долгосрочная **вариабельность гликемии** (стандартное отклонение и коэффициент вариации HbA1c) **ассоциированы с субклиническим атеросклерозом в большей степени, чем средний уровень HbA1c, особенно на ранних стадиях развития диабета.**

(595 пациентов с СД 2 типа, средний HbA1c 7,5% длительность наблюдения 4г.)

Jun et al. Cardiovascular Diabetology, 2015. DOI 10.1186/s12933-015-0233-0.
Hae KY et al. Journal of Diabetes and Its Complications 29 (2015) 776–782

Слайд 1.

дации (консенсус ADA/EASD 2018) по лечению СД 2 типа. В настоящее время АДА отходит от практики обновления стандартов в конце года. Внесение изменений будет происходить онлайн по мере обнаружения доказательной базы, которая требует незамедлительного включения в документ. Согласно этим положениям акцент делается на оценке сердечно-сосудистого статуса до начала лечения (отдельные алгоритмы для пациентов с атеросклеротической сердечно-сосудистой патологией – «АССП» и с сердечной недостаточностью – «СН»). Достижение и удержание индивидуализированной гликемической цели (глюкоза натощак и постпрандиально, HbA_{1c} – в пределах целевых значений) выполняются с учетом пациенто-ориентированного подхода (обсуждение с больным и его семьей стратегии лечения с учетом факторов пациента, его предпочтений, побочные эффекты, цена препарата, контроль веса, физическая активность и т.д.). Дебаты на сессии касались роли метформина как препарата 1 линии (при условии переносимости и отсутствии противопоказаний). Свои позиции препарат сохранил ввиду доказанной безопасности, эффективности и низкой стоимости. Выбор препарата для добавления к метформину следующий: для больных с преобладанием «АССП» в первую очередь, рекомендуется применение агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), если нет, то ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2: иНГЛТ-2 (при сохраненной функции почек – скорость клубочковой фильтрации: СКФ). Оба препарата с доказанной эффективностью при сердечно-сосудистой патологии. Если же у пациента преобладает СН, то сначала рекомендуется применение иНГЛТ-2 (при адекватной СКФ) и, как альтернативный вариант – аГПП-1. Оба препарата с доказанным эффектом при сердечной патологии. В случае показаний к инъекционному препарату, то предпочтение отдается аГПП-1 перед инсулином. Если на основе клинического наблюдения выбран инсу-

Новые антидиабетические препараты

Endocrine today

«Нам следует лучше разобраться в безопасности новых противодиабетических средств, поэтому компании должны провести более полную экспертизу сердечно-сосудистых рисков своих препаратов на стадии разработки»

Мэри Паркс, MD
Директор департамента изучения препаратов, влияющих на метаболизм,
и эндокринологических препаратов,
Центр по оценке и исследованиям лекарственных средств

Слайд 2.

лин, предпочтителен базальный: сердечно-сосудистая безопасность доказана для инсулинов деглудек и гларгин 100 ед.

На сессии также прозвучала информация о новых технологиях: так называемые «твинкретины» – молекулы потенциально новых лекарственных средств, сочетающие в себе свойства агонистов рецепторов ГПП и глюкозозависимого инсулиноотропного пептида (ГИП). Между тем было отмечено, что малое число клинических исследований и отсутствие многолетнего опыта применения данных лекарственных средств не позволяет твинкретинам занять стабильное место в стратегии лечения СД 2 типа, осложненного сердечно-сосудистой патологией (см. слайд 2).

В соответствии с рекомендациями «ADA/EASD 2018» и ВОЗ, 2018 г. инсулин-секретагоги в виде производных сульфонилмочевины (ПСМ), остаются препаратами 2-й и 3-й линии у пациентов без тяжелого коморбидного фона (без АССП или ХПН) ввиду обширной доказательной базы в отношении эффективности и безопасности (как в монотерапии, так и в составе рациональных комбинаций), простоты применения, внушительного клинического опыта (применение с конца 1950-х гг.) и низкой стоимости (см. слайды 3, 4). ПСМ различаются не только в отношении

риска развития гипогликемии, но и профилями сердечно-сосудистой и почечной недостаточности. Современные ПСМ реализуют инсулин-стимулирующий потенциал за счет аденозинтрифосфат-зависимых калиевых каналов (АТФ-зависимых К-каналов). Компонентом последних являются специфические белки – рецепторы SUR. Так, SUR-1 представлен в бета-клетках pancreas, SUR-2A – в кардиомиоцитах, SUR-2B – в гладкомышечных клетках. После взаимодействия препарата с рецептором АТФ-зависимые-К-каналы закрываются, отток калия из клетки понижается, приток кальция усиливается. Высокий уровень кальция приводит к экзоцитозу инсулина из секреторных гранул. Нарушение метаболизма калия в кардиомиоцитах может привести к сердечно-сосудистым рискам при терапии ПСМ. Глибенкламид и глимепирид обладают примерно одинаковой способностью связываться с SUR-1 и SUR-2 рецепторами. Селективная активность действия гликлазида* на бета-клетки объясняется выраженным сродством препарата с SUR-1 рецепторами (в 16 000 раз превышает сродство с SUR-2 рецепторами). Объясняется этот феномен отсутствием в химической структуре гликлазида* бензамидного фрагмента и связывание происходит только с сульфонильным ком-

* Гликлазид зарегистрирован в Республике Казахстан под торговым названием – Диабетон® MR.

понентом клетки. Следовательно, выбор гликлазида* в отличие от других ПСМ, является предпочтительным, особенно у пациентов с высоким риском развития ишемии миокарда.

Хроническая гипергликемия приводит к окислительному стрессу, что вызывает апоптоз бета-клеток. Глибенкламид увеличивает образование гидроксильного, перекисного и других радикалов, усиливающих апоптоз бета-клеток. Антиоксидантные свойства гликлазида* выражаются снижением уровня пероксидов липидов, увеличением общей антиоксидантной активности плазмы. Независимые от сахароснижающего действия антиоксидантный и вазопротективный эффекты гликлазида*, отсутствующие у других ПСМ, объясняются присутствием в его химической структуре азобикарбонкислотной группы. За счет нейтрализации свободных радикалов препарат способен защищать бета-клетки от апоптоза. Вышеизложенное имеет большое значение в клинической практике, особенно если учитывать фактор вторичной резистентности к ПСМ. При изучении вторичной резистентности к ПСМ (Narrower A.D., 1991 г.) у 248 пациентов СД 2 типа было установлено, что через пять лет частота таковой была ниже в группе гликлазида* (7%), чем в группах глибенкламида (18%) и глипизид (26%). Низкая частота перевода пациентов из группы интенсивного контроля на инсулинотерапию говорит об отсутствии негативного влияния гликлазида* на секреторную функцию бета-клеток поджелудочной железы (ADVANCE-ON). В этом же исследовании была отмечена долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность интенсивной терапии. Кроме того, в этой группе терапии зафиксировано 29 случаев развития терминальной стадии ХПН, в отличие от стандартной – 53 (OR – 0,54, p<0,01) – Zoungas S.et al., 2014; Wong M.G. et al., 2016 г. Роль ПСМ в профилактике сердечно-сосудистых осложнений

Важные заключения из документа

- Рекомендованы препараты **сульфонилмочевины поздней генерации** с низким риском гипогликемии (хотя это не прописано в документе, именно гликлазид MR полностью соответствует этим критериям).
- При представлении данного документа было озвучено, что **стоимость лечения** не является лимитирующим фактором для зрелых стран, но этот значимый момент является актуальным и **определяющим для развивающихся стран** и регионов, таких как Европа.
- **Рекомендации ВОЗ 2018** остаются основополагающим документом для большинства стран, где **доступность и цена остаются ключевыми факторами** в принятии решения, – как для зрелых, так и для стран с развивающейся экономикой и системой здравоохранения.
- Препараты ИНГЛТ-2 могут назначаться только, если скорость клубочковой фильтрации достаточная (СКФ), т.е. не ниже 45, что соответствует С3а стадии ХБП, умеренно сниженной СКФ). Обратите внимание! – почти 50% пациентов с СД 2 т имеют заболевания почек диабетического генеза)
- **На сегодня нет доказательств кардио-сосудистых преимуществ ИНГЛТ-2 и агПП1 для пациентов с низким сердечно-сосудистым риском**

Слайд 3.

Рекомендации ВОЗ, 2018

- Эксперты ВОЗ пришли к заключению, что новые ПССП значительно дороже препаратов СМ и те **СРЕДНИЕ** клинические преимущества, которые они демонстрируют (незначительное число тяжёлых гипогликемий и некоторое снижение веса) не компенсируют то значительное отличие в стоимости в контексте государственной системы ЗО
- Эксперты ВОЗ, отметили, что все исследования показавшие **cost-effectiveness** новых классов, были инициированы фармпроизводителями, тогда как исследования по преимуществам ПСМ были проведены независимыми экспертами.
- Эксперты ВОЗ рекомендуют ПСМ как препараты 2-й линии терапии и особо отмечают, что опыт применения ПСМ составляет более 60 лет и ПСМ остаются глобальным трендом в лечении СД2т.

Обоснование

World Health Organization
Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels

...the Evidence Group concluded that the new oral hypoglycaemic agents are currently substantially more expensive compared to sulphonylureas, and that the modest clinical benefit (small events of severe hypoglycaemia and weight loss with SGLT inhibitors and GLP-1 agonists) does not sufficiently outweigh the current price differences in the context of a public health system.

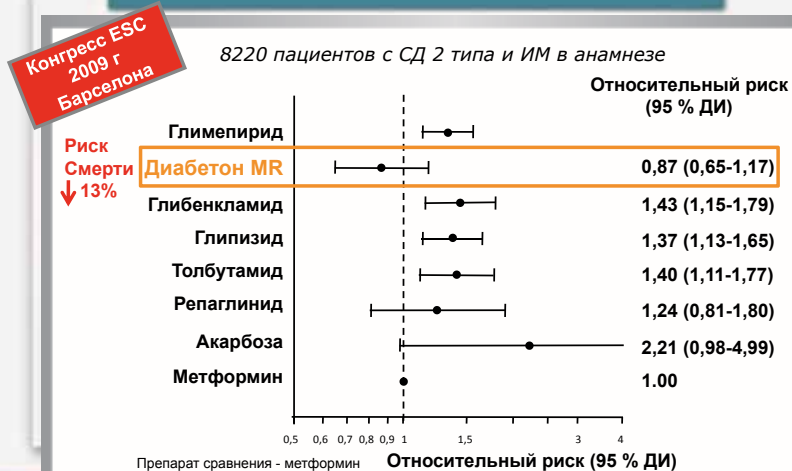
The Evidence Group also noted that third-party funded cost-effectiveness studies tended to report that new treatments were cost-effective (24-31), while the cost-effectiveness study reported above was not.

The Evidence Group noted that in 2015 the WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines noted glycaemic control is the key to all diabetes care and that glycaemic control should be the aim in patients aged 18 years and older because of concerns about hypoglycaemia in this group (9). The Evidence Group agreed with this assessment and adopted this into the recommendation.

Sulphonylureas were recommended as second-line treatment in WHO 2013 and has been shown to be available and affordable (1). Sulphonylureas have been in use for 60 years (10) and are still used in low-income countries.

Слайд 4.

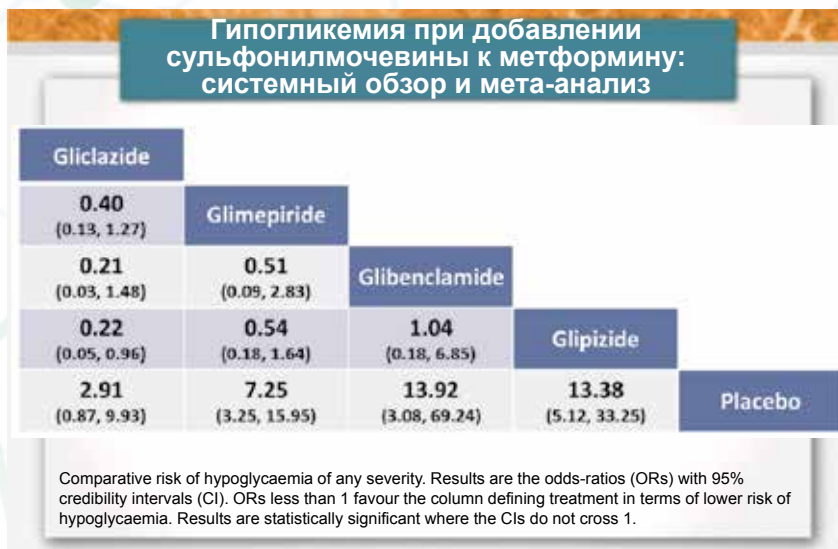
Риск смерти от ССЗ у больных с СД 2 типа и ИМ в анамнезе на различных производных СМ



Слайд 5.

у больных СД 2 типа изучалась в рандомизированном исследовании United Kingdom Prospective Diabetes (UKPDS), которое продемонстрировало наличие независимой позитивной взаимосвязи между уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и сосудистыми осложнениями (в т.ч. сердечно-сосудистые). Уровень HbA_{1c} у 63% больных составляет более 7%. В этом же исследовании показано, что прием гликлазида* улучшает отдаленные исходы СД. Риск развития микро- и макрососудистых осложнений, например, снизился на 10%, нефропатии на 21%, микроальбуминурии на 30%, риск сердечно-сосудистой смерти упал до 13% и общей до 7%. На слайде 5 можно видеть информацию с конгресса ESC, Барселона, 2009 г.

В научно-исследовательской работе STENO-2 приняли участие 160 пациентов с СД 2 типа, микроальбуминурией и высоким сердечно-сосудистым риском. Больные получали или стандартное лечение или интенсивное (метформин или гликлазид*) для поддержания уровня HbA_{1c} <6,5% (Gaede P. et al., 1999 г.). За период наблюдения (8 лет) установлено 118 сердечно-сосудистых событий: 85 у 35 пациентов группы стандартного лечения и 33 у 19 лиц группы интенсивного лечения (Gaede et al., 2003 г.; Gaede et al., 2008 г.). Эти исследовательские работы показали преимущество одномоментной интенсивной коррекции нескольких факторов риска у больных СД 2 типа. В исследовании ADVANCE (2008 г.) интенсивное лечение на основе гликлазида* по сравнению со стандартной группой ассоциировалось с низким риском тяжелых гипогликемий: один тяжелый эпизод гипогликемии у 2,7% больных против 1,5%. В исследованиях ACCORD и VADT тяжелые эпизоды гипогликемий в группах интенсивного контроля составили 16,2 и 21,2% соответственно (Gerstein H.C. et al., 2008 г.; Duckworth W. et al., 2009 г.). В период Рамадана риск эпизодов тяжелых гипогликемий повышается в 7,5 раза (Salti I. et al., 2004 г.;



Слайд 6.

Диабетон MR

Мета-анализ CONTROL

- Общий благоприятный эффект лечения на риски макрососудистых осложнений

Основные сердечно-сосудистые события	9%	(0,84-0,99)
Инсульт	4%	(0,83-1,10)
Инфаркт миокарда	15%	(0,76-0,94)

Turnbull FM. *Diabetologia*. 2009 Aug 5

Слайд 7.

Диабетон MR

Мета-анализ CONTROL

Зачем был проведен мета-анализ?

- Гетерогенность результатов исследований с оценкой макрососудистых исходов

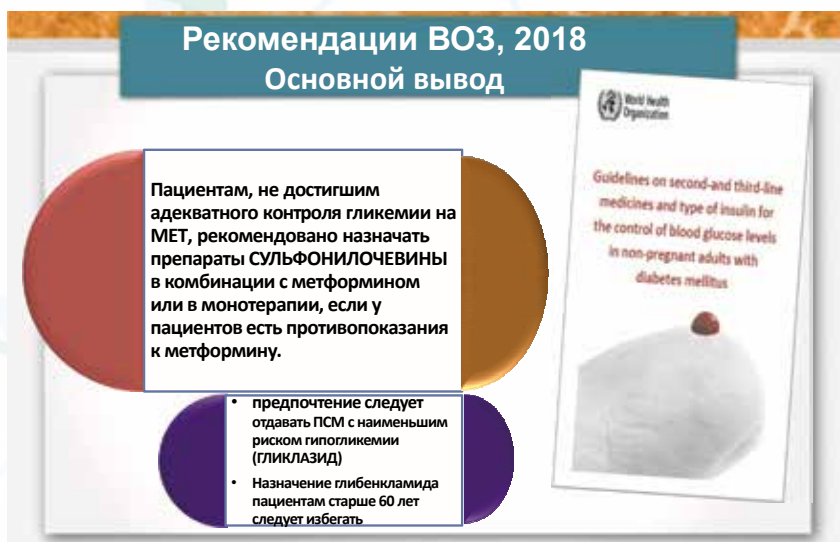
За:	Против:
<ul style="list-style-type: none"> ✓ ADVANCE ✓ UKPDS и UKPDS - дополнительная фаза проспективного наблюдения 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ACCORD ✓ VADT

Слайд 8.

* Гликлазид зарегистрирован в Республике Казахстан под торговым названием – Диабетон® MR.

Al Sifri S. et al., 2016 г.). У 1024 соблюдавших пост лиц с СД 2 типа частота гипогликемий при лечении ПСМ – глибенкламидом, глимепиридом и гликлазидом*, а также ингибитором дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – ситаглиптином составила соответственно 19,7; 12,4; 6,6 и 6,7%. Вывод: безопасность гликлазида* даже по сравнению с ингибитором ДПП-4.

СД является ведущей причиной развития терминальной стадии ХПН (Bailey et al. 2014 г.). Использование ПСМ в данном случае зависит от степени поражения почек и риска развития гипогликемических состояний (Moен M.F. et al., 2009 г.). ПСМ, распад которых сопровождается образованием активных метаболитов (глибенкламид, глимеперид), повышают риск развития гипогликемий по мере снижения СКФ. Поэтому глибенкламид назначают пациентам с нормальной функцией почек или ХПН легкой степени (СКФ 60–90 мл/мин.). Если СКФ = 30–60 мл/мин./1,73 м² он должен применяться с осторожностью, а при СКФ <30 мл/мин./1,73 м² препарат отменяется. Глимеперид в более низкой дозе может применяться при СКФ = 3–6 мл/мин./1,73 м². Гликлазид* и глипизид расщепляются до неактивных метаболитов, в связи с чем у пациентов с почечной не-



Слайд 9.

достаточностью риск развития гипогликемий низкий. Данные препараты применяют при СКФ менее 30 мл/мин./1,73 м² при условии тщательного наблюдения за пациентами. Особенно это относится к гликлазиду*, который, как и ДПП-4 можно использовать на 1-й–3-й стадиях хронической болезни почек (СКФ >30 мл/мин./1,73 м²), а в сниженной дозе у пациентов с тяжелой хронической болезнью почек. Применение гликлазида* способствовало снижению альбуминурии на одну стадию у 62% лиц, причем у большинства больных достигнута нормаальбуминурия. Результаты мета-анализа

и систематических обзоров способствовали признанию сахароснижающей эффективности ПСМ и положительного эффекта на риски макрососудистых осложнений (см. слайды 6, 7 и 8).

Таким образом, несмотря на внедрение в терапию СД 2 типа препаратов с качественно новыми механизмами действия, практикующим эндокринологам не следует забывать о препаратах сульфониломочевины (см. слайд 9), подтвердивших эффективность, безопасность и профилактическую ценность.

У. Т. Садыкова,
к.м.н., корреспондент

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 поддержании 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 вре-

мя, 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

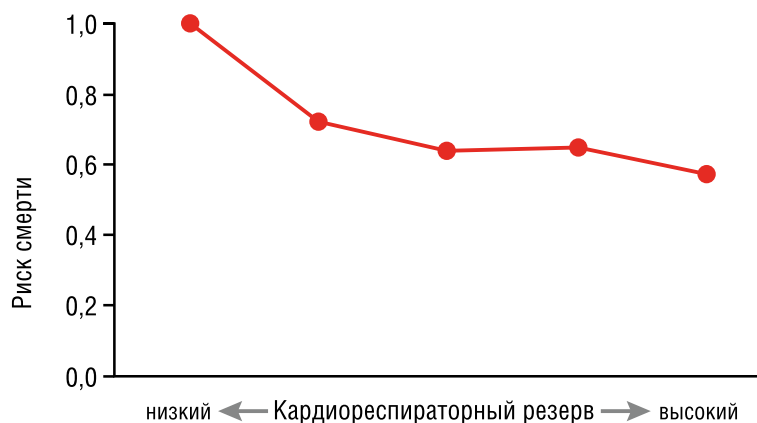


Рисунок 1. Риск смерти в зависимости от кардиореспираторного резерва

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].

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 саркопении 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

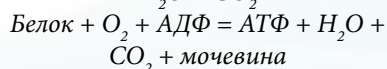
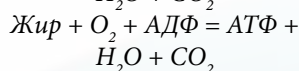
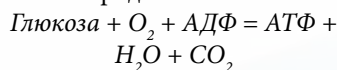
Одним из важных факторов, участвующих в поддержании энергетического гомеостаза, является функционирование митохондрий. Дисфункция митохондрий приводит к нарушению производства активных форм кислорода, запускает катаболические сигнальные пути, способствующие активации процессов атрофии мышц. Механизмом, 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. Синтез 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.

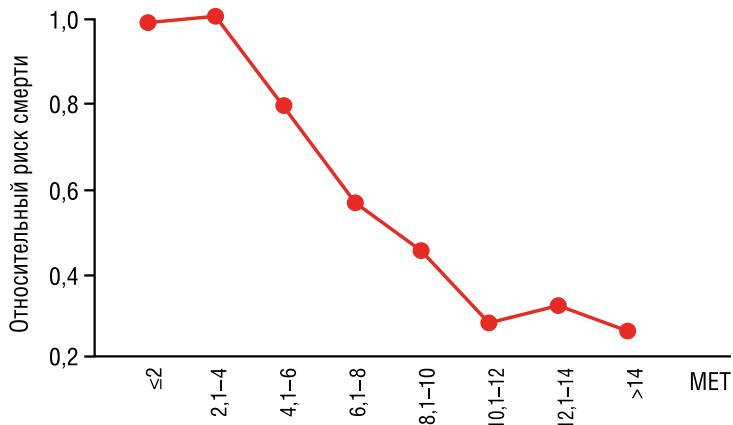
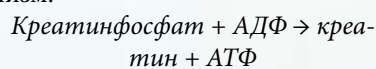


Рисунок 2. Уровень смертности в зависимости от метаболического эквивалента (энергетических потребностей организма)

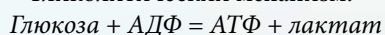
Это динамические нагрузки низкой или средней интенсивности, имеющие повторяющийся характер. Используя аэробную нагрузку, можно добиться уменьшения объема висцерального жира вследствие увеличения липолиза, преимущественно в абдоминальной области, увеличения суточной секреции гормона роста, который стимулирует 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. Синтез 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 синтез АТФ осуществляется с помощью анаэробных механизмов. На 1 молекулу глюкозы образуются 2 молекулы АТФ. Средством 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 отрицательному 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: положение сидя – ≤1,5 MET, легкая интенсивность – 1,6–2,9 MET, умеренная интенсивность – 3,0–5,9 MET и значительная интенсивность – ≥6,0 MET [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 MET) 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, млO₂/100 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 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 определяет-

ся 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 постепенным 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 трех 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

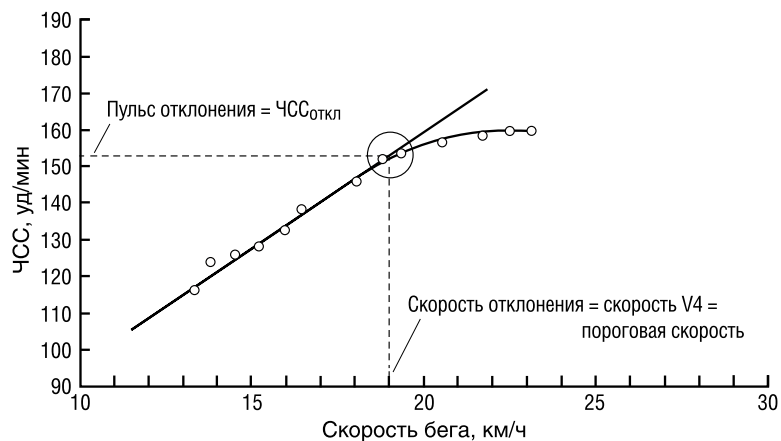


Рисунок 3. Определение анаэробного порога по методу Конкони

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 среднее и сильное увеличение перерывов в продолжительном сидении благотворно 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 можно найти на сайте www.rmj.ru

Контроль гликемии: лечение до цели

В течение нескольких последних десятилетий эксперты во всем мире отмечают устойчивую тенденцию роста числа новых случаев сахарного диабета (СД). Проблема актуальна и для Казахстана, только по данным за 2018 год в стране проживает более 320 тысяч человек с СД, более трех тысяч из которых – дети. По статистике рост заболевших СД за последние 10 лет увеличился в 2,5 раза. В связи с возрастающей распространенностью и прогрессированием СД продолжают поиски оптимальных лекарственных средств не только для достижения целевого уровня гликемического контроля, но и снижения избыточной массы тела и риска гипогликемических состояний. Одним из ключевых факторов успешного лечения СД является тактика рационального выбора сахароснижающих препаратов. В целях повышения приверженности пациентов к лечению, разрабатываются новые комбинации таких препаратов, которые позволяют поддерживать адекватный метаболический контроль, меньшими дозами каждого из компонентов, что приводит к снижению частоты выраженности нежелательных явлений. Обсуждение инноваций в создании фиксированной комбинации базального инсулина и агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1), обзор основных клинических данных, обмен опытом, стали главной целью проведения Национального Совета Экспертов «Инсулин деглудек/ лираглутид (иДегЛира)», который прошел при поддержке компании Ново Нордиск Казахстан в феврале текущего года в г. Алматы.

Национальный Совет экспертов проходил под председательством д.м.н., Заслуженного деятеля Республики Казахстан, академика Академии профилактической медицины Казахстана, члена Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, члена Международной диабетической федерации профессора Зельцер М.Е.

В работе Совета приняли участие д.м.н., профессор кафедры эндокринологии КазНМУ Абылаев Ж.А.; д.м.н., профессор, главный кардиолог РК, ННМЦ Абсеитова С.Р.; к.м.н., врач-эндокринолог АО «ЦКБ» Абубакирова Ш.С.; к.м.н., Президент Общественного Фонда «Казахстанское общество по изучению диабета» Аканов Ж.А.; д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии КазМУНО, председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана» Базарбекова Р.Б.; к.м.н., доцент эндокринологии факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования АО «Медицинский Университет Астана» Базарова А.В.; д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии КазНМУ Бедельбаева Г.Г.; к.м.н., руководитель эндокринологического отдела НИИ кардиоло-



гии и внутренних болезней Даньярова Л.Б.; д.м.н., ассоц. профессор, Президент ОО «Общество специалистов по АГ и сердечно-сосудистой профилактике», зав. каф. кардиологии АО «КазМУНО» Джунусбекова Г.А.; к.м.н., доцент кафедры эндокринологии КазМУНО Досанова А.К.; д.м.н., зав. отделом эндокринологии филиала корпоративного центра University Medical Center РДЦ Дурманова А.К.; д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней МУА

Жусупова Г.К.; д.м.н., профессор кафедры эндокринологии КазНМУ Нурбекова А.А.; к.м.н., зав. отделением НИИ кардиологии и внутренних болезней Раисова А.М., а также гость из России – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией НГМУ, член правления Российской Ассоциации Эндокринологов, член EASD, Председатель Новосибирской ассоциации эндокринологов Руюткина Л.А. (г. Новосибирск).

В обращении к участникам Совета Экспертов Чернышева М.В., медицинский менеджер Ново Нордиск Казахстан отметила актуальность программы мероприятия.

В приветственном слове Глава Представительства Ново Нордиск А/С в РК Сақун А.А., подчеркнул, что миссия компании – разработка инновационных препаратов и обеспечение их доступности для пациентов, страдающих сахарным диабетом.

Спикер поделился планами компании на перспективу, и отметил, что будущее за таблетированными сахароснижающими препаратами:

– На настоящий момент получен положительный отзыв ЕМА, в 2019 г. ожидается одобрение FDA на сахароснижающий пероральный препарат Семаглутид, агонист рецепторов ГПП-1. Применение данного лекарственного средства позволит улучшить контроль уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

Основой для одобрения препарата семаглутид стали результаты нескольких клинических исследований 3 фазы, согласно которым его прием позволяет добиться устойчивого снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и избыточной массы тела.

Инновационной разработкой компании Ново Нордиск является препарат Сультофай® (иДегЛира), активно используемый в Европе, США и многих других странах. Несомненно, результаты проведенных клинических исследований открывают новые перспективы в отношении оптимизации сахароснижающей терапии и повышения качества жизни пациентов с СД. Глава представительства выразил надежду, что и в Казахстане данный препарат займет достойное место.

Как всегда, информативной и эффективной была встреча с ведущим международным экспертом-эндокринологом, д.м.н. Рюаткиной Л.А. В презентации «Вспомним монокомпоненты (иДе-

гЛира)» профессор напомнила о молекулах инсулина деглудек и лираглутида, входящих в состав препарата. Именно их уникальная структура обуславливает механизм



продления действия и обеспечивает сверхдлительный, плоский и стабильный антигипергликемический эффект комбинированного препарата с низкой меж- и внутрисуточной вариабельностью при однократном подкожном введении. Людмила Александровна акцентировала внимание на том, что период полувыведения инсулина деглудек вдвое продолжительнее, чем инсулина гларгин 100 ЕД/мл. Спикер представила обзор 3 фазы клинических исследований инсулина при сахарном диабете 1 и 2 типов: BB T1 LONG, ONCE LONG, EARLY, SWITCH 1, SWITCH 2 и др. Результаты рандомизированного двойного слепого перекрестного исследования SWITCH подтвердили снижение риска развития гипогликемии на инсулине деглудек в сравнении с инсулином гларгин у пациентов с СД (частота тяжелых и подтвержденных симптоматических гипогликемий; или подтвержденных ночных симптоматических гипогликемий снизилась).

Известно, что сахарный диабет сопряжен со значимой частотой сердечно-сосудистых осложнений, высоким уровнем инвалидизации и смертности.

Докладчик представил результаты DEVOTE – двойного слепого,

мультицентрового, долгосрочного рандомизированного исследования сердечно-сосудистых исходов инсулина деглудек в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл в течение

104 недель с участием 7637 пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий 20 стран.

Итоги исследования DEVOTE:

- подтвердили сердечно-сосудистую безопасность инсулина деглудек в сравнении с инсулином гларгин (U100) у пациентов с СД 2 типа;
- на 40% ниже риск развития тяжелой гипогликемии при схожем уровне HbA_{1c} ;
- на 53% ниже риск развития ночных тяжелых гипогликемий при более низком уровне глюкозы в плазме крови натощак (ГПН).

Профессор Рюаткина Л.А. подчеркнула, что при схожем гликемическом контроле, деглудек продемонстрировал безопасность в отношении сердечно-сосудистых событий по сравнению с гларгин (U100), и дополнительно продемонстрировал превосходство в отношении риска возникновения гипогликемий с более низкой частотой как тяжелых, так и ночных тяжелых гипогликемий. Исследования DEVOTE подтверждают результаты более ранних программ в отношении снижения гипогликемии (BEGIN, SWITCH 2).

Далее эксперт представила обзор программ клиниче-

ских исследований по лираглутиду (LIRA-ADD2SGLT2i, LIRA-PRIM, LIRA-DOO-4CHINE, LIRA-SWITCH, LEAD, LIRA-DETEMIR и др.), а также продемонстрировала изменения уровня HbA_{1c} и веса в сравнительных исследованиях GLP-1RA: LEAD-6, DURATION-6, HARMONY-7, AWARD-6, LIRA-LIXI.

Результаты исследований 3 фазы LEAD продемонстрировали эффективность и безопасность лираглутида в различных популяциях пациентов с СД 2 типа; исследование LEADER[®] показало, что лираглутид достоверно снижает риск всех индивидуальных компонентов MACE (major adverse cardiac events): сердечно-сосудистой и общей смертности, нефатального инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском.

При выборе сахароснижающего препарата в большинстве клинических ситуаций предпочтительным является назначение аналога глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутида, доказавшего на сегодняшний день не только свою эффективность в отношении достижения адекватного гликемического контроля и

снижения веса, но и в отношении снижения риска общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В завершении своего выступления Людмила Александровна проинформировала, что в Российской Федерации в Инструкцию по медицинскому применению препарата Виктоза[®] дополнительно включено новое показание «Для снижения риска развития больших сердечно-сосудистых событий».

Что нового в комбинированной терапии базальным инсулином и АР ГПП-1? Прежде чем ответить на этот вопрос д.м.н., профессор Базарбекова Р.Б., рассказала о комплиментарном действии базального инсулина и АР ГПП-1 на основные звенья патогенеза СД2. Инсулин деглудек в комбинации с лираглутидом (иДегЛира) – новое лекарственное средство для лечения СД 2-го типа в случае недостаточной эффективности пероральных сахароснижающих препаратов, в комбинации с АР ГПП-1 или базальным инсулином. Инсулин деглудек и лираглутид обладают взаимодополняющим механизмом действия, который в случае их комбинации обеспечивает ста-

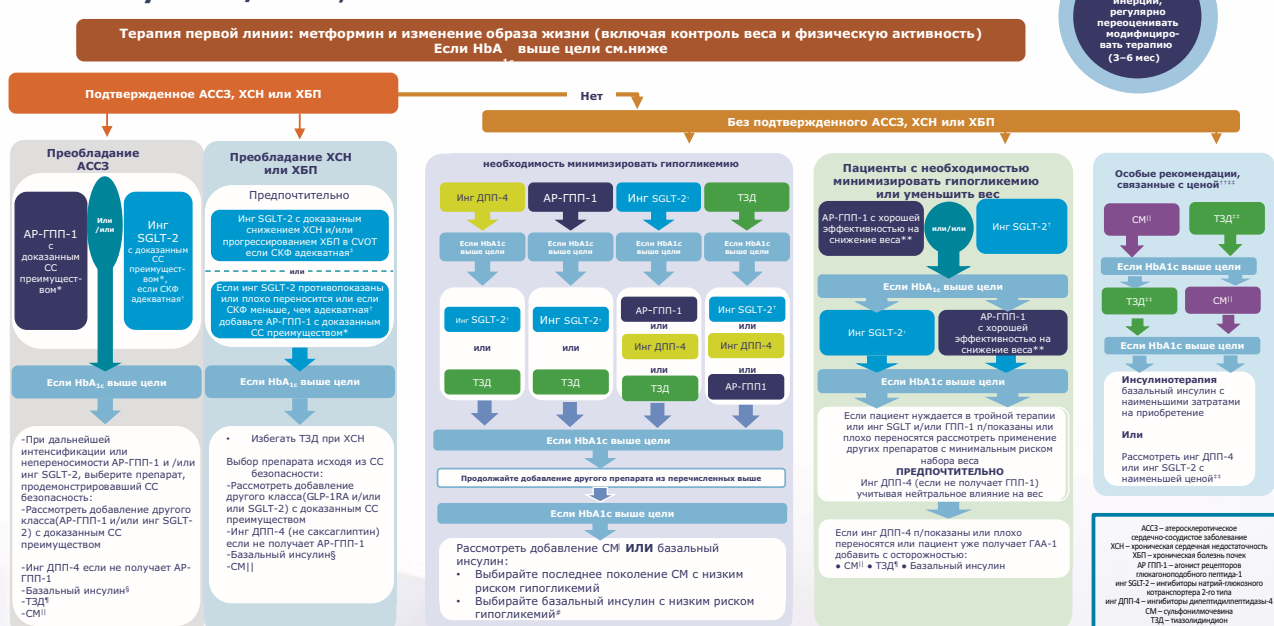
бильный сахароснижающий эффект в отношении как тощаковой, так и постпрандиальной гликемии.

Консенсус ADA/EASD 2018 по лечению СД2 рекомендует первым шагом оценивать сердечно-сосудистый статус пациента для определения подхода к лечению. Отдельные алгоритмы предоставляют возможность выбора сахароснижающих препаратов для пациентов с АССЗ (Атеросклеротические Сердечно-сосудистые Заболевания), ХСН или ХБП.

Модификация образа жизни и прием метформина всё еще считаются основой лечения, хотя при разработке документа были дебаты по продолжающейся роли метформина как препарата первой линии. Данная рекомендация на настоящий момент действительна, в виду низкой стоимости препарата, доказанной безопасности и эффективности.

Для пациентов с преобладанием АССЗ рекомендуется в первую очередь применение АР ГПП-1 с доказанным снижением риска в отношении сердечно-сосудистых заболеваний или ингибитора натрий-глюкозного-котранспортера-2 (при адекватной функции почек) с доказанной пользой при

Алгоритм лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа консенсус ADA/EASD, 2018



хронической сердечной недостаточности.

У пациентов с преобладанием ХСН последовательность обратная: сначала рекомендуется применение ингибитора натрий-глюкозного-котранспортера-2, способного уменьшить проявления сердечной недостаточности (при адекватной функции почек), а альтернативой является применение АР ГПП-1 с доказанной пользой при сердечно-сосудистой патологии.

Общий подход: выбор препарата для добавления к метформину должен основываться на важных клинических характеристиках, которые включают наличие или отсутствие установленной атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии, других сопутствующих заболеваний, и риска побочных эффектов препарата, в особенности гипогликемии и прибавки в весе, а также безопасности, переносимости и стоимости препарата.

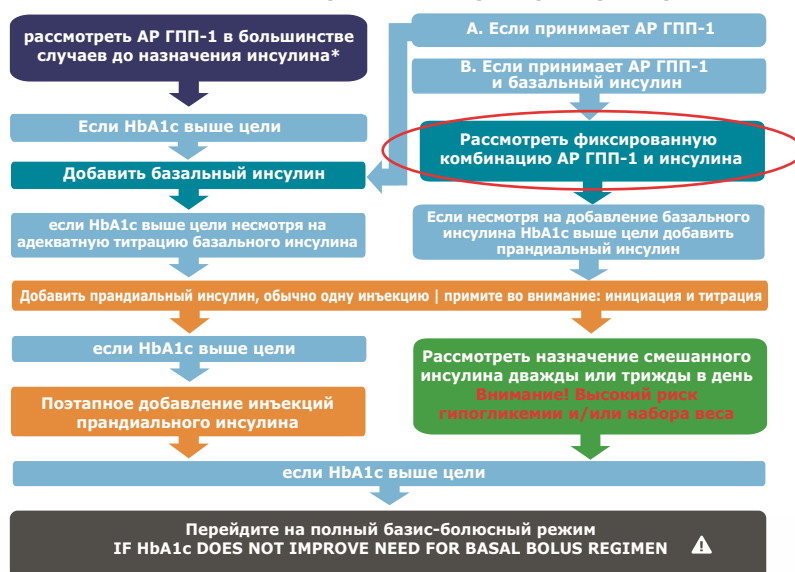
В новом Консенсусе отдельная глава посвящена инъекционной терапии. По новому документу, если пациенту потребуется инъекционный препарат, то предпочтение теперь отдается классу препаратов – АР ГПП-1. Если на основе клинических характеристик пациент нуждается в инсулинотерапии, то предпочтение отдается базальному беспииковому инсулину длительного действия.

В исследовании UKPDS установлено, что снижение HbA_{1c} на 1% приводило к сокращению осложнений, связанных с СД: микровазкулярных осложнений на 37%; инфаркта миокарда на 14%; смертности, связанной с СД на 21%.

Таким образом весь алгоритм терапии направлен на достижение целевого индивидуального уровня гликемии у больного СД.

В настоящее время проведено много исследований, посвященных комбинированному применению АР ГПП-1 и базального инсулина, в частности LIRA-DETEMIR, BEGIN и др., подтвердившие повышение эффективности и безо-

НbA1c выше цели несмотря на двойную/тройную терапию



пасности, а также снижение числа нежелательных явлений при данной комбинации.

О практических аспектах назначения иДегЛира рассказала к.м.н. Раисова А.М.:

– Стабильный профиль действия иДегЛира определяет возможность однократной инъекции в день вне зависимости от приема пищи в любое время суток. Препарат выпускается в шприц-ручке объемом 3 мл с концентрацией инсулина деглудек 100 ЕД/мл и лираглутида 3,6 мг/мл. В упаковке 5 шприц-ручек. Препарат вводится подкожно шаг-дозами, где одна шаг-доза содержит 1 ЕД инсулина деглудек и 0,036 мг лираглутида. В целях оптимизации гликемического контроля рекомендовано постепенное увеличение дозы препарата на 2 шага на основании оценки уровня гликемии натощак, начиная со стартовой дозы, равной 10 ЕД деглудека и 0,36 мг лираглутида для пациентов, не контролируемых на ПССП; минимальная доза в 16 шагов (16 ЕД инсулина деглудек и 0,58 мг лираглутида) рекомендована пациентам, получавшим базальный инсулин или АР ГПП-1. При необходимости дальнейшее титрование проводится до максимальной суточной дозы в 50 шагов (то есть доза иДегЛира 50 ЕД/1,8 мг). В случае, если пациент забыл принять препарат, раз-

рыв между инъекциями должен составлять не менее 8 ч.

Доцент, к.м.н. Абубакирова Ш.С. поделилась собственным клиническим опытом применения иДегЛира (Сультофай®) и большей приверженности пациентов с СД2 к данному препарату; результатам лечения при использовании различных схем. Также, Шолпан Сейдуллаевна отметила положительный момент в отношении снижения аппетита и веса у пациентов с СД2 с избытком массы тела на фоне приема комбинированного препарата. Полученные результаты позволяют предположить, что иДегЛира (Сультофай®) может быть применен в качестве препарата выбора.

Далее проф. Руюткина Л.А. вниманию аудитории представила обзор по Программе клинических исследований DUAL.

Терапевтическая эффективность иДегЛира в качестве дополнительной терапии при неэффективности пероральных сахароснижающих препаратов или других агонистов рецепторов ГПП-1, или базального инсулина изучалась в ходе клинических рандомизированных мультинациональных исследований 3 фазы: DUAL I, -II, -III, -IV, -V, -VI, -VII, а также в течение 26 недель продления исследования DUAL I.

Исследования проводились с участием пациентов, ранее не по-

лучавших (DUAL I, -III, -IV, -VI) и получавших (DUAL II, -V, -VII) инсулин.

В двойном слепом исследовании DUAL II пациентов с неконтролируемым СД 2-го типа, получавших базальный инсулин в комбинации с метформином или препаратом из группы сульфонилмочевины, или глинидов, рандомизировали в группы однократного введения фиксированной комбинации иДегЛиры или однократного введения инсулина деглудек. В связи с тем, что целью исследования было оценить вклад лираглутида в эффективность иДегЛиры, доза инсулина в обеих группах через 26 недель была одинакова, составив максимально 45 ЕД. По результатам исследования добавление иДегЛиры, в сравнении с группой добавления инсулина деглудек, приводило к более существенному снижению уровня HbA_{1c} , среднего уровня гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и к снижению массы тела (-2,7 кг) в отличие от отсутствия изменений веса в группе инсулина деглудек. В группе иДегЛиры большее количество человек достигли целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ без прибавки массы тела и эпизодов гипогликемии. Таким образом, при использовании эквивалентных доз инсулина комбинация инсулина деглудек с лираглутидом обеспечивает лучший гликемический контроль, при этом способствуя снижению веса и риска гипогликемии.

В открытом исследовании DUAL V пациентов СД2 не контролируемых на инсулине гларгин U100, рандомизировали в группы однократного введения иДегЛиры или продолжения терапии инсулином гларгин U100 в сочетании с метформином. Комбинация иДегЛиры через 26 недель лечения оказалась значительно более эффективной в сравнении с инсулином гларгин в отношении снижения уровня HbA_{1c} . Также отмечалась положительная динамика снижения веса в группе иДегЛиры и значительно меньшая

средняя суточная доза инсулина.

Таким образом:

- Эффективность иДегЛиры в отношении контроля гликемии была подтверждена (изменение HbA_{1c} в группе иДегЛиры было достоверно лучше, чем в группе гларгин U100);
- иДегЛиры достоверно лучше, чем инсулин гларгин U100 повлиял на изменение веса (вес снизился в группе иДегЛиры на 1,4 кг, и повысился в группе гларгин U100 на 1,8 кг);
- иДегЛиры превосходит инсулин гларгин U100 с точки зрения более низкой частоты подтвержденных гипогликемических событий;
- Безопасность иДегЛиры (никаких очевидных проблем безопасности или переносимости для иДегЛиры не выявлено).

Для оценки эффективности фиксированной комбинации иДегЛиры в сравнении с базис-болюсной (ББ) терапией в открытом исследовании DUAL VII пациентов с неконтролируемым СД 2-го типа, получавших инсулин гларгин U100 и метформин, ран-



няя HbA_{1c} и среднего уровня гликемии натощак между группами не отмечено, что свидетельствует о схожей сахароснижающей эффективности иДегЛиры в сравнении с базис-болюсной терапией. При этом количество подтвержденных эпизодов гипогликемии, в том числе ночных, в группе иДегЛиры было значительно меньше, чем на базис-болюсной инсулинотерапии, что говорит о большей безопасности комбинированного препарата. Также в отличие от группы, получавшей базис-болюсную инсулинотерапию, применение иДегЛиры способствовало снижению веса, что особенно важ-



домизировали в группы, получающие иДегЛиры или продолжения терапии инсулином гларгин с добавлением прандиального инсулина аспарт в количестве 4 или менее инъекций в день. Через 26 недель различий в снижении уров-

но для пациентов с СД 2-го типа. Средняя доза инсулина по окончании периода наблюдения в группе иДегЛиры составила 40 ЕД, тогда как в группе базис-болюсной инсулинотерапии – 84 ЕД (в т.ч.

52 ЕД доза базального инсулина). При этом около 90% участников исследования через 26 недель получали как минимум 3 инъекции инсулина аспарт и 1 инъекцию базального инсулина в день, тогда как в группе комбинации иДегЛиры пациенты осуществляли всего 1 инъекцию в день.

Приведенные данные позволили эксперту сделать следующие выводы:

- Подтвердилась эффективность иДегЛиры в отношении контроля гликемии (изменение HbA_{1c} с иДегЛиры было «non-inferior» по сравнению с ББ терапией);
- иДегЛиры превзошел ББ терапию в отношении влияния на вес;
- иДегЛиры превзошел ББ терапию в отношении подтвержденных гипогликемий;
- Суточная доза инсулина была значительно ниже на иДегЛиры по сравнению с ББ;
- Никаких очевидных или неожиданных проблем в отношении безопасности или непереносимости иДегЛиры не выявлено.

В рамках заседания Экспертного совета также обсуждались вопросы о положительном влиянии лираглутида на когнитивные функции пациентов с СД2 (д.м.н., профессор Дурманова А.К.).

Д.м.н. Нурбекова обратила внимание участников Совета на то, что прогрессирование сахарного диабета приводит к ухудшению функции почек. Результаты исследования LEADER® показали, что лираглутид обладает нефропротективными свойствами, однако многие специалисты об этом не осведомлены. Профессор Нурбекова А. рекомендовала привлечь к работе Совета врачей-нефрологов.

В ходе заседания доцент к.м.н. Базарова А.В. обратилась к коллегам: «Что для вас будет решающим фактором для перевода с базального инсулина на иДегЛиру?».

Анна Викентьевна акцентировала внимание на предпочтитель-

ную интенсификацию инъекционной терапии с фиксированной комбинации АР ГПП-1 и инсулина.

Вопросы «Каких пациентов вы вероятнее всего будете лечить иДегЛиры (после ПССП, ГПП-1 или базального инсулина)? В каком случае вы предпочтете назначать иДегЛиры вместо ББ терапии?» А.В. Базарова адресовала специалистам-кардиологам для дискуссии.



Проф. Абсеитова С.Р. информировала, что «Кардиологи используют данные алгоритмы достаточно давно, причем с учетом факторов риска назначаемых препаратов при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Необходимо вовлекать большее количество врачей кардиологов и эндокринологов в совместные обучающие программы; совместные заседания для обсуждения проблем на стыке специальностей». Коллегу поддержала проф. Джунусбекова Г.А.: «Мы используем европейскими протоколами, где четко прописаны алгоритмы назначения, например, при инфаркте миокарда на фоне диабета, доказанной ИБС на фоне диабета. К сожалению, не все эндокринологи при назначении сахароснижающих препаратов учитывают коморбидную сердечно-сосудистую патологию у больных. Поэтому считаю необходимым проведение совместных заседаний врачей для

применения наших протоколов с учетом ваших рекомендаций».

Проф. Абылаев Ж.А. затронул очень важный вопрос:

- Нельзя «слепо» следовать «навязанным» рекомендациям (необходим индивидуальный подход, и практический врач может подобрать оптимальную тактику лечения).

Всеобщее обсуждение вызвали сообщения о:

- недостатке необходимых сахароснижающих препаратов, согласно утвержденных протоколов лечения в регионах;
- поставке препаратов, не соответствующих заявленным (врачи вынуждены лечить имеющимися ресурсами);
- недостаточной квалификации врачей общей практики в сфере диабетологии (имеют место случаи, когда кардиологи вынуждены консультировать врачей общей практики о назначении препаратов для лечения сахарного диабета);
- неосведомленность специалистов о Консенсусе ADA/EASD 2018 г. в регионах.

Продолжением разгоревшейся дискуссии стала презентация к.м.н. Данырровой Л.Б. «Исследования реальной клинической практики иДегЛиры».

Оценив результаты исследования EXTRA доктор Даныррова Л.Б. резюмировала:

- EXTRA является многонациональным, многоцентровым исследованием фиксированной комбинации базального инсулина и АР ГПП-1 в реальной клинической практике;
- иДегЛиры применялся для оптимизации/интенсификации терапии после недостижения целевых уровней гликемии при применении других различных антидиабетических комбинаций.

Пациенты с СД2, которые ини-



цировали прием иДегЛира достигли:

- ✓ Значительного улучшения гликемического контроля;
- ✓ Значительного снижения массы тела;
- ✓ Значительно меньшего количества гипогликемических эпизодов;
- ✓ Доза после титрования была умеренной.

Анализ данных продолжается.

Относительно исследований SOFRA Лаура Бахытжановна сделала следующие выводы:

Перевод на иДегЛира с предшествующей терапией (одна инъекция + не менее 2-х ПССП) привел к:

- Снижению среднего уровня HbA_{1c} (-1,7%);
- Снижению средней массы тела (-1,9 кг);
- Уменьшению средней дозы инсулина (-14,6 ЕД);
- Снижению систолического и диастолического артериального давления;
- Не было тяжелых гипогликемических эпизодов;
- 6 пациентов прекратили лечение из-за гастроинтестинальных событий;
- 32,8% (20/61) пациентов и 36,4% (20/55) из тех, кто продолжал лечение, нуждались в максимальной дозе иДегЛира.
- ✓ Одному пациенту с максимальной дозой иДегЛира, для достижения целевого

уровня гликемии, потребовалась вторая инъекция базального инсулина.

Директор Клиники внутренних болезней КазНМУ к.м.н. Ж. Аканов подчеркнул о нарушении ADA/EASD 4-й статьи Римской конвенции: «В протоколе лечения указан алгоритм лечения для развивающихся стран, и алгоритм для развитых стран. Нарушены принципы и Алма-Атинской Декларации, т.к. не соблюдаются равные права. Сейчас мы столкнулись с тем, что есть Надлежащая клиническая практика, и есть Реальная клиническая практика. Объединив усилия трех ассоциаций: кардиологов Казахстана, эндокринологов Казахстана, семейных врачей необходимо подготовить протокол лечения для ВОПов, чтобы Надлежащая клиническая практика согласовывалась с реальной клинической практикой».

В своей презентации «Характеристики пациента» проф. Нурбекова А.А. обозначила цели:

- Идентифицировать пациентов, которые получат наибольшую пользу при переходе на иДегЛира после применения ПССП, АР ГПП-1 и базальных инсулинов;
- Определить дополнительные анализы, которые потенциально могут подтвердить, какие пациенты являются наиболее подходящими для терапии иДегЛира.

Post hoc анализ в исследова-

ниях DUAL I–V был проведен для определения эффективности иДегЛира, включая:

- Исходный HbA_{1c} ;
- Исходный ИМТ;
- Длительность диабета;
- Возраст.

Особое внимание было уделено вопросу безопасности и эффективности применения иДегЛира у пожилых пациентов. Исследования DUAL I и DUAL V показали, что в субпопуляции пожилых пациентов иДегЛира:

- Статистически значимо больше снижает уровень HbA_{1c} в сравнении с деглудек, лираглутидом и инсулином гларгин 100 ЕД в монотерапии.
- Количество гипогликемий было меньше в группе, получавших деглудек, чем в группе инсулина гларгин 100 ЕД.
- Эффективность и безопасность гликемических профилей данного препарата в субпопуляции пожилых согласуется с результатами всего исследования.

В завершение своего выступления, спикер выразила надежду, что казахстанские врачи будут использовать препарат иДегЛира в своей практике.

В ходе заключительной дискуссии проф. Руюткина Л.А. подчеркнула важность междисциплинарного взаимодействия эндокринологов, кардиологов, нефрологов в реальной клинической практике.

Проф. Аблаев Ж.А. выступил с конкретными предложениями:

1. Поддержать препарат иДегЛира для внедрения в клиническую практику по диабетологии.
2. Ввести в обновленный протокол лечения СД данный препарат.
3. Определиться с понятием «интенсификация инъекционной терапии» (или «двойная», или «комбинированная», или «конъюгированная», или «бинъекционная»).
4. Провести ограниченные клинические исследования в РК с целью популяризации препарата (с привлечением в исследования практических врачей).
5. Включить иДегЛира в Перечень ГОБМП.
6. Разработать протокол лечения для ВОП.

Проф. Базарбекова Р.Б. проинформировала присутствующих о том, что подготовлен и сдан в редакцию новый Казахстанский Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета. Консен-

сус написан эндокринологами совместно с кардиологами. Можно будет его использовать за основу для написания Руководства для ВОПов в виде руководства.

Подводя итоги работы Национального Совета экспертов проф. М.Е. Зельцер сказал:

– После заслушанных интересных докладов ни у кого не осталось сомнений, что сегодня у нас в руках новое оружие в борьбе с диабетом. Достижение оптимального индивидуально-го гликемического контроля с минимальной вариабельностью гликемии для предупреждения развития осложнений, наряду с улучшением качества жизни, представляется весьма актуальной задачей практического врача. Пациенты с неадекватным уровнем HbA_{1c} на пероральных сахароснижающих препаратах могут достичь целевого контроля гликемии с помощью добавления только лираглутида при хорошей переносимости с целью минимизации риска гипогликемии и более эффективного снижения веса. Однако, в дальнейшем, оптимальным решением

интенсификации следует считать добавление иДегЛира с целью не только достижения целевых значений гликемии, но и снижения риска гипогликемии и прибавки массы тела в сравнении с добавлением базального инсулина или переводом на базис-болюсную инсулинотерапию.

Таким образом, применение однократной инъекции фиксированной комбинации иДегЛира эффективно в отношении улучшения гликемического контроля и снижения массы тела, в целом хорошо переносится пациентами и является предпочтительным у лиц с плохо контролируемым СД 2-го типа на терапии пероральными сахароснижающими средствами или агонистами рецепторов ГПП-1 в адекватных дозах или базальным инсулином в целях снижения риска гипогликемии, ассоциированной с инсулинотерапией. Эксперты предположили, что данный препарат будет востребован при лечении СД у пациентов с сердечно-сосудистыми эпизодами.

*Подготовила
Айгуль Рахметова*

Список литературы

1. Billings L.K., Doshi A., Gouet D., Oviedo A., Rodbard H.W., Tentolouris N., Grøn R., Halladin N., Jodar E. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin; DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. – 2018 Feb 26. pii: dc171114. doi: 10.2337/dc17-1114. [Epub ahead of print]
2. Novo Nordisk A/S. Tresiba 100 units/ml solution for injection in the pre-filled pen: EU summary of product characteristics. – 2014. <http://www.ema.europa.eu>.
3. Harris K., Nealy K.L. The clinical use of a fixed-dose combination of insulin degludec and liraglutide (Xultophy 100/3,6) for the treatment of type 2 diabetes. *Annals of Pharmacotherapy*. – 2017; 1–9.
4. Harris S.B., Kocsis G., Prager R., Ridge T., Chandarana K., Halladin N., Jabbour S. Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. – 2017 Jun; 19 (6): 858–865.
5. Gough S.C., Bode B.W., Woo V.C., Rodbard H.W., Linjawi S., Zacho M., Reiter P.D., Buse J.B. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab*. – 2015 Oct; 17 (10): 965–73.

Материал подготовлен в рамках осуществления научной/педагогической деятельности при поддержке компании Ново Нордиск.

Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

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

Гиперальдостеронизм у детей и подростков



В.В. Смирнов – д.м.н., профессор, Л.И. Бикбаева
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва

В обзорной статье рассмотрены современные данные об этиологии, патогенезе, клинике, генетической диагностике гиперальдостеронизма у детей и подростков. Описаны фенотипические признаки, характерные для этого синдрома. Представлены методы диагностики и тактика лечения.

Ключевые слова: альдостерон, артериальная гипертензия, генетическая диагностика, гиперальдостеронизм, гипернатриемия, гипокалиемия, дети, надпочечники, симпозиум, тубулопатии, эндокринология, педиатрия.

V.V. Smirnov, L.I. Bikbaeva

Hyperaldosteronism in children and adolescents

The review article considers current data on the etiology, pathogenesis, clinical picture, genetic diagnostics of hyperaldosteronism in children and adolescents. Phenotypic signs characteristic of this syndrome are described. Diagnostic methods and treatment strategies are presented.

Keywords: aldosterone, arterial hypertension, genetic diagnostics, hyperaldosteronism, hypernatremia, hypokalemia, children, adrenal glands, tubulopathy, endocrinology, pediatric.

Часть 1

Гиперальдостеронизм – синдром, характеризующийся избыточной секрецией или усиленным действием альдостерона в составе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Нарушение РААС является обязательным патогенетическим звеном самого распространенного патологического состояния – артериальной гипертензии (АГ), которая в настоящий момент наблюдается примерно у миллиарда человек в мире. При этом у 85–90% представленного населения земного шара АГ связана с первичной патологией РААС [1], и лишь у 15–10% – с начальной дисфункцией других органов и систем, вызывающей гиперальдостеронизм [2].

Анатомия и эмбриология надпочечников

Альдостерон – стероидный гормон, вырабатываемый надпочечниками. Это парные железы внутренней секреции, которые

расположены в забрюшинном пространстве над верхним полюсом почек на уровне XI–XII грудных позвонков. Морфофункционально надпочечники состоят из двух самостоятельных эндокринных образований – коркового и мозгового веществ, имеющих различное эмбриональное происхождение.

Корковая часть надпочечников развивается на 6-й неделе эмбриогенеза из участка целомического эпителия в области корня брыжейки у краниального полюса правой и левой первичной почки. Отсюда происходит другое название коры надпочечников – интерреналовое тело.

Вначале образуется первичная (фетальная) кора, состоящая из крупных ацидофильных эндокриноцитов. Начиная с 10-й недели эмбриогенеза, из последних формируется дефинитивная (постоянная) кора надпочечников за счет мелких базофильных эндокриноцитов, окружающих снаружи первичную кору.

В эмбриогенезе фетальная кора занимает больший объем по сравнению с дефинитивной. Однако после рождения эндокриноциты фетальной коры подвергаются апоптозу, поэтому ее толщина уменьшается. Полное развитие коры происходит после полового созревания. Источник развития коркового вещества надпочечников находится вблизи от зачатка гонад, с чем связана способность клеток сетчатой зоны коры вырабатывать андрогенный гормон, близкий по свойствам тестостерону.

Гистологически в коре надпочечника, на долю которой приходится 80–90% ткани всего органа, выделяют три зоны. Непосредственно под капсулой располагается самый тонкий слой надпочечника (5%) – клубочковая зона, секреторирующая минералокортикоиды, в частности альдостерон. К клубочковой зоне прилежит пучковая зона, основными продуктами которой являются глю-

кортикоидные гормоны. Сетчатая зона коры надпочечников, прилежащая к мозговому слою, продуцирует андрогены.

Мозговое вещество надпочечников образуется на 6–7 неделе эмбриогенеза из симпатобластов, которые, выселяясь из симпатического ствола, внедряются в интерренальное тело. Гормонами, синтезируемыми в мозговом веществе, являются катехоламины: адреналин и норадреналин.

Эктопические участки коры надпочечников могут располагаться в селезенке, в ретроперитонеальном пространстве (книзу от почек, вдоль аорты, в полости таза, около половых желез). Эктопическая ткань имеет значение при гиперплазии и малигнизации эндокринных клеток [3].

Физиология

Главный механизм регуляции синтеза и секреции альдостерона связан с колебанием эффективного фильтрационного давления в афферентных сосудах клубочков почек, которое поддерживается РААС.

Факторами, контролирующими работу данной системы, являются: снижение давления в артериолах почек, которое определяется барорецепторами юкстагломерулярного аппарата (ЮГА); снижение концентрации Na^+ в первичной моче; повышение уровня K^+ (даже в пределах физиологического диапазона). Простагландины и кинин-калликреиновая система увеличивают чувствительность клубочковой зоны нефрона к воздействию указанных выше факторов.

Под влиянием пусковых механизмов клетки ЮГА, расположенные вдоль терминальной части приносящих артериол почечных клубочков, активируются, и из них в плазму крови секретруется фермент ренин. Он принадлежит к числу почечных прессорных факторов. Попав в кровь, ренин превращает ангиотензиноген, циркулирующий в плазме крови, в ангиотензин I,

который не имеет биологической активности. Затем ангиотензин I при участии ангиотензинпревращающего фермента трансформируется в ангиотензин II.

Физиологические эффекты ангиотензина II реализуются через специфические ангиотензиновые рецепторы. Существуют два класса рецепторов ангиотензина II – AT1 и AT2. Сердечно-сосудистые, почечные, надпочечниковые эффекты ангиотензина II реализуются через рецепторы AT1.

В надпочечниках под действием ангиотензина II активируется транскрипция гена альдостеронсинтазы (CYP11 β 2), которая стимулирует секрецию альдостерона, а также его предшественников – менее активных минералокортикоидов: дезоксикортикостерона (ДОК), 18-оксикортизона, 18-гидроксидезоксикортикостерона.

Основным стимулятором выработки альдостерона является ренин. Отчасти его секреция зависит от адренокортикотропного гормона (АКТГ) на начальных стадиях биосинтеза минералокортикоидов [4].

АКТГ регулирует активность промотора гена 11 β -гидроксилазы, который катализирует превращение 11-дезоксикортикостерона (11-ДОК) в кортикостерон и 11-дезоксикортизола в кортизол. При дупликации одна из копий этого промотора сливается с геном 18-гидроксилазы, ускоряющей превращение кортикостерона в альдостерон, и соответственно подпадает под контроль АКТГ. Секреция альдостерона и суточный ритм АКТГ совпадают с максимум выброса в утренние часы.

Биохимически исходным соединением для биосинтеза минералокортикоидов является прегненолон, который под воздействием 3 β -дегидрогеназы и 21-гидроксилазы превращается в 11-дезоксикортикостерон. Затем последний под контролем ферментов системы альдостеронсинтазы (11 β -гидроксилазы,

18-гидроксилазы, 18-оксилазы) превращается в кортикостерон, 18-гидроксикортикостерон и альдостерон.

Альдостерон легко диффундирует через клеточные мембраны, где оказывает свое специфическое действие через минералокортикоидные рецепторы (МКР), которые принадлежат к семейству ядерных рецепторов и экспрессируются в клетках эпителия, осуществляющих транспорт натрия (эпителиальные клетки дистального канальца нефрона, дистального отдела толстого кишечника, прямой кишки, слюнных и потовых желез) [5].

МКР обладают одинаковым сродством к кортизолу и альдостерону. Несмотря на то что уровень кортизола превышает уровень альдостерона, последний выступает доминирующим минералокортикоидом, так как клетки, чувствительные к его действию, защищены ферментом 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой. Этот фермент превращает кортизол в кортизон, который не взаимодействует с рецепторами к минералокортикоидам. Врожденная недостаточность 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы приводит к развитию синдрома мнимого избытка минералокортикоидов, который служит причиной минералокортикоидной гипертензии.

В результате взаимодействия МКР с альдостероном происходят сложные конформационные изменения с образованием стероид-рецепторного комплекса (СРК), который индуцирует специфический гормональный эффект. Активация включает в себя перестройку структуры комплекса, после чего он приобретает способность транслоцироваться в ядро клетки. В их состав, помимо рецепторов, входит ряд белковых веществ – шаперонов. Наиболее важную роль в процессе связывания рецепторов с гормонами играют белки теплового шока (hsp 90 и hsp 70), обеспечивая высокий аффинитет рецеп-

торов к глюкокортикоидам, минералокортикоидам и половым гормонам [6]. Они облегчают транслокацию комплекса в ядро или способствуют образованию димеров с ДНК-связывающими структурами в ядре клетки с последующей активацией соответствующих генов [7].

Эффекты действия альдостерона обусловлены влиянием на дистальные каналцы и собирательные трубочки почек. Результатом действия альдостерона является индукция синтеза:

- белков-транспортёров Na^+ из просвета каналца в эпителиальную клетку почечного каналца;
- Na^+/K^+ -АТФ-азы, обеспечивающей удаление ионов натрия из клеток почечного каналца в межклеточное пространство и перенос ионов калия из межклеточного пространства в клетку почечного каналца;
- белков-транспортёров ионов калия из клеток почечного каналца в первичную мочу;
- митохондриальных ферментов цикла трикарбоновых кислот, в частности, цитратсинтазы, стимулирующей образование молекул АТФ, необходимых для активного транспорта ионов [8].

Суммарным биологическим эффектом индуцируемых альдостероном белков является увеличение реабсорбции ионов натрия в каналцах нефронов, что вызывает задержку ионов натрия в организме, вслед за ними хлоридов и воды, усиленное выделение ионов водорода и аммония, повышение экскреции калия, увеличение объема циркулирующей крови; в конечном счете формируется сдвиг кислотно-щелочного состояния в сторону алкалоза.

Патогенез

Патогенез первичного гиперальдостеронизма (ПГА) связан с

повышенным синтезом минералокортикоидов при нормальной или даже сниженной продукции ренина.

При вторичном гиперальдостеронизме (ВГА) повышается синтез не только альдостерона, но и ренина. Патогенез ВГА связан с наличием хронических заболеваний сердца, почек, печени.

Гипернатриемия при ПГА обусловлена повышенной реабсорбцией натрия в дистальных отделах нефрона, при этом запускается работа ионного канала, в котором в обмен на ионы натрия происходит секреция через эпителий почечных каналцев ионов калия и водорода. На фоне гипернатриемии повышается чувствительность сосудов к прессорным стимулам, в частности, к воздействию катехоламинов при увеличении количества адренорецепторов; увеличивается осмоляльность плазмы крови, что приводит к усилению секреции антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессина) из задней доли гипофиза; развивается отек эндотелиоцитов. Данные изменения обуславливают развитие артериальной гипертензии преимущественно за счет повышения диастолического давления.

Гипокалиемия на фоне избытка натрия приводит к развитию мышечной слабости вплоть до псевдопараличей, парестезии с извращением чувствительности, ретинопатии, уменьшению продукции инсулина и снижению толерантности к глюкозе, а также повышению нервно-мышечной возбудимости и склонности к судорогам при одновременном снижении уровня кальция в крови.

Гипокалиемия, формирующаяся при гиперальдостеронизме, является одновременно и причиной, и следствием метаболического алкалоза, благодаря накоплению гидрокарбоната. Механизм гипокалиемического алкалоза связан с перемещением части ионов водорода из внеклеточного пространства внутрь

клетки взамен покинувших клетку ионов калия под действием минералокортикоидов. Это стимулирует реабсорбцию бикарбонатов в почках при любом объеме внеклеточной жидкости и способствует развитию клеточного ацидоза.

В большинстве случаев гипокалиемия сопровождается острой потерей хлоридов, и тогда гипохлоремический алкалоз сочетается с гипокалиемическим. Обычно при этом концентрация калия падает ниже 3 ммоль/л, а хлоридов – ниже 30 ммоль/л.

«Калиопеническая нефропатия» вызывает снижение чувствительности рецепторов собирательных трубочек нефронов к АДГ, поэтому, несмотря на его избыток в крови, реабсорбция воды резко снижена. Гипернатриемия в сочетании с гипогидратацией приводит к чрезмерному возбуждению центра жажды в гипоталамусе, что клинически проявляется полидипсией.

Однако при длительной гипертензии активируется другой феномен: механизм прессорного натрийуреза. Он заключается в усилении секреции предсердного натрийуретического полипептида (ПНУП), который подавляет влияние альдостерона на собирательные трубочки почек. Увеличивается выделение натрия и воды, что объясняет отсутствие отеков (феномен ускользания). Но ПНУП не влияет на действие альдостерона в дистальных каналцах почек, поэтому экскреция калия и водорода продолжается. Отеки могут присоединиться при осложнении заболевания сердечной или почечной недостаточностью, что у детей наблюдается крайне редко [9].

Первичный гиперальдостеронизм

Альдостерон-секретирующая аденома (АСА) – основная форма первичного гиперальдостеронизма, составляющая 60–80% всех его случаев. Альдостерому и альдостерон-секретирующую

аденокарциному (АСК), встречающаяся крайне редко, объединяют общим термином «синдром Конна». Этиология АСА связана с доброкачественной гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечников, а развитие АСК, вероятно, вторично и связано с генетической трансформацией, значительным увеличением размеров опухоли и ее малигнизацией. Опухоль в больших количествах синтезирует альдостерон, дезоксикортикостерон, 18-гидроксикортизон и кортикостерон, то есть практически все основные и промежуточные минералокортикоиды, поэтому их концентрация в крови резко повышена. В связи с увеличением количества конечных продуктов взаимодействия РААС в соответствии с принципом отрицательной обратной связи функция ЮГА почек подавляется. Уровень в крови ренина, АГ-II и калия снижается.

Идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА) – вторая по частоте форма ПГА. Описаны три морфологических варианта ИГА: двусторонняя диффузно-узловая гиперплазия клубочковой зоны, односторонняя диффузно-узловая гиперплазия клубочковой зоны, идиопатический гиперальдостеронизм без видимых анатомических и гистологических изменений коры надпочечников.

Отличительная особенность ИГА состоит в том, что для него характерна изолированная гиперсекреция альдостерона без повышения синтеза остальных минералокортикоидов, содержание которых остается нормальным, в том числе 18-гидроксикортизона. Заболевание диагностируется довольно редко в связи с тем, что клиническая картина длительное время может проявляться лишь «мягкой» артериальной гипертензией. Наряду с АГ, могут иметь место ожирение по абдоминальному типу, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, задержка

жидкости. Также важно отметить, что физиологический механизм регуляции синтеза альдостерона при ИГА сохранен в большей степени, чем при АСА.

ПГА у детей и подростков встречается исключительно редко, особенно опухолевые формы гиперальдостеронизма, которые свойственны лицам старше 30 лет, обычно женщинам, в отличие от ИГА, частота которого больше у лиц мужского пола. Поэтому достоверно невозможно доказать онтогенетическую обусловленность данных заболеваний, также, как и нет доказательств андротропизма либо гинекотропизма синдрома ПГА. АГ при ПГА резистентна к медикаментозной терапии [10].

Синдром семейного гиперальдостеронизма (СПГА) – группа генетически обусловленных заболеваний. На данный момент описано четыре варианта указанных аномалий.

Семейный гиперальдостеронизм типа I (СПГА-I), дексаметазоновая форма альдостеронизма – заболевание, являющееся редкой наследственной формой первичного гиперальдостеронизма с аутосомно-доминантным типом наследования, причина которого – образование химерного гена CYP11 B1 и CYP11 B2. СПГА-I, известный как глюкокортикоидоподобный альдостеронизм, поражает около 1% пациентов с ПГА. Он характеризуется тяжелой гипертензией с ранним началом, часто развивается до 20 лет [11].

В результате мутации происходит эктопический синтез альдостерона: он вырабатывается во всех слоях коры надпочечников, где под действием АКТГ наблюдается чрезмерное повышение его секреции, аналогично кортизолу. Часто при этом наблюдается гиперплазия коры надпочечников.

Сам уровень альдостерона может быть повышенным или нормальным, но всегда рез-

ко усилен синтез его предшественников: 18-оксикортизола и 18-гидроксикортизола. Клинические проявления сходны с первичным гиперальдостеронизмом. Характерно раннее начало артериальной гипертензии, в среднем с 13 лет.

Гипертензия при СПГА-I умеренная или тяжелая, реже легкая или вовсе отсутствует, что связано с наследственными факторами регуляции давления, а также с гетерогенностью химерного гена (разное положение точки перекреста). Гипокалиемия выражена не всегда и может проявиться лишь при начале лечения АГ диуретиками. Такая гипертензия резистентна к антигипертензивной терапии.

Для этой формы гиперальдостеронизма характерна низкая активность ренина плазмы. Специфическими для данного заболевания являются: длинная проба с АКТГ и длинная проба с дексаметазоном. Через 2–4 недели приема дексаметазона 2 мг в сутки отмечается нормализация артериального давления (АД), снижение уровня альдостерона, повышение активности ренина плазмы (АРП). Окончательный диагноз устанавливается с помощью выявления химерного гена с помощью полимеразной цепной реакции или Саузерн-блоттинга. Своевременное назначение глюкокортикоидов, снижающих содержание АКТГ, при ранней диагностике мутантного гена позволяет предотвратить развитие тяжелой формы АГ [12].

Семейный гиперальдостеронизм типа II (СПГА-II), впервые описанный Гордоном в 1991 г., встречается у 6% пациентов с ПГА [13]. До настоящего времени не определено ни одного гена, ответственного за развитие заболевания, установлено лишь его наследование по аутосомно-доминантному типу. Сейчас рассматривается связь с участком 7p22, но данные противоречивы и требуют даль-

нейшего подтверждения. Есть мнение, что СПГА-II – результат длительного накопления генетических мутаций при наследовании СПГА-I, основным отличием которого является отсутствие реакции при СПГА-II на дексаметазон. Трудности обнаружения индивидуальных особенностей СПГА-II создает также то, что он иногда ассоциируется с синдромом множественной эндокринной неоплазии I типа, что добавляет сходства СПГА-II с АСА [14].

Первое упоминание о другом возможном **семейном гиперальдостеронизме типа III (СПГА-III)** появилось в 2008 г. Описан случай, когда отец и двое его дочерей страдали тяжелой гипертензией с раннего детства. Гипертензия сопровождалась глубокой гипокалиемией, массивной гипертрофией надпочечников, высокой концентрацией в моче 18-оксикортизола и 18-гидроксикортизола без положительной динамики при лечении дексаметазоном, что полностью отличало их от СПГА-I [15].

Choi и соавт. описали аналогичный случай внезапного повышения АД в другой семье. После секвенирования гена KCNJ5 они идентифицировали гетерозиготную точечную мутацию зародышевой линии – T158, что позволило обосновать семейный гиперальдостеронизм типа III [16]. Мутация включает участок гена треонин-T158, лежащий в области кодирования информации о работе калиевого канала, что нарушает его функционирование. Это приводит к ускорению деполяризации клеточной мембраны и открытию каналов с кальциевым током. Мобилизация кальция активирует инозитол-фосфатный путь регуляции, что вызывает пролиферацию клеток клубочковой зоны и неконтролируемый избыточный синтез альдостерона.

Позже ученые выявили другие мутации в гене KCNJ5 (G151R, G151E, I157S). Носители мутантных генов G151R, I157S страдают тяжелым альдостеронизмом, симптомы которого увеличиваются с возрастом, что сопровождается распространенной гиперплазией надпочечников и отсутствием положительной динамики на лечение спиронолактоном. А у лиц с дефектом G151E не обнаруживается гиперплазия надпочечников, болезнь имеет раннее начало и медленное течение; пациенты лучше реагируют на лечение спиронолактоном. Считают, что это может быть результатом повышенного апоптоза клеток с данным типом мутации [17, 18].

Совсем недавно Scholl и соавт. выполняли ехотеквенирование у 40 отдельных пациентов с ранним началом гипертензии в возрасте до 10 лет и гиперальдостеронизмом. Была выявлена гетерозиготная мутация в гене CACNA1H – M1549V у 12,5% пациентов. Это позволило идентифицировать новый тип семейного альдостеронизма – **семейный гиперальдостеронизм типа IV (СПГА-IV)**.

Ген CACNA1H расположен на хромосоме 16p13.3 и кодирует субъединицу $\alpha 1$ -зависимого от напряжения мембраны кальциевого канала T-типа Cav3.2. Мутация CACNA1H способствует нарушению активации канала и более медленной инактивации, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и повышенной продукции альдостерона [19].

Также благодаря современным исследованиям обнаружены среди пациентов с фенотипом ПГА мутации зародышевой линии в гене CACNA1D. Этот ген кодирует L-тип кальциевого канала (Cav1.3). Две точечные мутации (р. Gly403Asp и р. Pе770Met) в гене CACNA1D присутствовали у

2 из 100 испытуемых пациентов с ранним началом ПГА.

Поскольку доказано наличие лишь у 2% пациентов этой мутации, новый СПГА пока не был выделен и эпидемиологическая роль данных мутаций до конца не объяснена. Интересно, что пациенты, содержащие в генотипе указанный генетический дефект, имели многочисленные дополнительные симптомы, помимо гипертензии: церебральный паралич, слепоту, судороги, спастическую квадриплегию, нервно-мышечные расстройства или умственную отсталость. Указанные обстоятельства могут служить доказательством о гораздо более широком воздействии этих мутаций на другие клетки и ткани, так как экспрессия CACNA1D была обнаружена в клетках сердца, нейронах, мышечных и кохлеарных волосковых клетках [17].

Эктопический минералокортицизм (ЭМК)

Причина эктопического минералокортицизма, сопровождающего доброкачественные и злокачественные опухоли яичников, тестикул, мозгового вещества надпочечников и щитовидной железы, не ясна.

Патогенез ЭМК представлен двумя механизмами. Первый состоит в том, что опухоли ряда эндокринных желез могут выделять несвойственные этим железам гормоны, в частности, минералокортикоиды. Второй, викарный, обусловлен реактивными изменениями биосинтеза стероидов: содержащиеся в указанных опухолях глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены или катехоламины, а также токсические продукты метаболизма опухолевых клеток блокируют ферменты синтеза стероидов благодаря механизму отрицательной обратной связи со снижением активации «побочных» путей биосинтеза с избыточным образованием минералокортикоидов [10].

Надежный выбор в терапии сахарного диабета 2-го типа: фокус на алоглиптин



Н.А. Петунина – д.м.н., профессор, зав. кафедрой, А.Л. Терехова – к.м.н., ассистент ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва

В настоящей работе обсуждаются возможности и преимущества ранней комбинированной терапии и особенности применения фиксированной комбинации метформина и алоглиптина (Випдомет®) в лечении сахарного диабета 2-го типа (СД2).

Ключевые слова: алоглиптин, метформин, ингибиторы ДПП-4, комбинированная терапия, Випдомет®, фиксированная комбинация, эффективность, безопасность.

N.A. Petunina – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, A.L. Terekhova – Candidate of Medical Sciences, Assistant Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), International Society «Stress under control», Moscow

Reliable choice in therapy of type 2 diabetes mellitus: focus on alogliptin

This paper discusses the possibilities and benefits of early combination therapy and the application features of a fixed-dose combination of metformin and alogliptin (Vipdomet®) in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2).

Keywords: alogliptin, metformin, DPP-4 inhibitors, combination therapy, Vipdomet®, fixed-dose combination therapy, efficacy, safety.

Сахарный диабет (СД), по утверждению экспертов ВОЗ, является одним из важнейших неинфекционных заболеваний, наряду с сердечно-сосудистой и онкопатологией, ожирением, остеопорозом, хроническими заболеваниями легких. Согласно данным IDF, в 2015 г. в мире численность взрослых, страдающих данным недугом, уже составляла 415 млн. человек и, по неутешительным прогнозам, может увеличиться до 642 млн. человек к 2040 г. [1]. Тревожат и результаты первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, проведенного на территории Российской Федерации в период с сентября 2013 г. по февраль 2015 г., которые продемонстрировали, что реальная распространенность СД 2-го типа (СД2) составила 5,4%, что почти вдвое выше аналогичного по-

казателя (2,8%) по официальным данным Государственного регистра больных СД на начало 2015 г. [2, 3]. Неизменную обеспокоенность медицинской общественности вызывает и то, что сахарный диабет в настоящее время занимает третье место среди непосредственных причин смерти населения в мире после кардиоваскулярных и онкологических заболеваний, при этом лишь около половины пациентов достигают индивидуальных целевых значений гликированного гемоглобина [4–6]. Необходимость пожизненной терапии и мониторинга, профилактика и лечение осложнений, временная нетрудоспособность, инвалидизация и высокая смертность при СД являются тяжелым бременем для общественного здравоохранения. Согласно данным IDF, СД – «потребитель» не менее 12% общемировых

затрат на здравоохранение [1]. По результатам национального фармакоэкономического анализа общая стоимость лечения СД2 в Российской Федерации в 2014 г. составила 279 609 руб. (7278 долл.) на 1 пациента в год [7].

Все приведенное выше определяет СД как огромную медицинскую и социально-экономическую проблему и требует максимального привлечения человеческих, медицинских и финансовых ресурсов для ее решения.

Новые знания – новые стратегии

Значительные изменения за последние десятилетия претерпело представление о патогенезе сахарного диабета 2-го типа: «классический» портрет, представленный инсулинорезистентностью и сни-

жением инсулинсекретирующего потенциала β -клетки, был дополнен описанием черт тесно переплетающихся дисфункций множества нейроэндокринных путей [8]. Новое понимание об избыточной продукции глюкагона α -клетками, глюкозы печенью и реабсорбции глюкозы почками, снижении инкретинового эффекта, липотоксичности и нарушении обратной связи с ЦНС стало мощным толчком к разработке и внедрению новых классов сахароснижающих препаратов [9]. В основе выбора сахароснижающей терапии на современном этапе в первую очередь лежит подход, ориентированный на пациента, когда индивидуализированная стратегия разрабатывается при тесном взаимодействии пациента и врача [10, 11]. Исключительное значение придается не только эффективности применения лекарственного средства, но и его безопасности в отношении гипогликемий и сердечно-сосудистых рисков, а также влиянию на массу тела. В равной мере важны переносимость терапии, ее стоимость, удобство и простота режима применения, что существенно определяет приверженность к ней пациентов. Способность эффективно влиять на одно из ключевых звеньев патогенеза СД2 – инсулинорезистентность в сочетании с доказанной безопасностью, нейтральным эффектом в отношении массы тела и приемлемой стоимостью позволяет метформину при отсутствии противопоказаний и удовлетворительной переносимости оставаться на первой линии фармакологического вмешательства параллельно с модификацией образа жизни и диетотерапией [10, 12, 13]. Показания к комбинированной сахароснижающей терапии, согласно актуальным отечественным и зарубежным рекомендациям, определяются более высокими значениями гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в дебюте заболевания ($\geq 7,5\%$ по рекомендациям РАЭ-2017 и ААСЕ/АСЕ-2018 или $\geq 9,0\%$ – по заключению ADA-2018) или необходимостью интенсификации лечения вследствие недостижения индивидуальных целевых уровней [10, 12, 13].

Гликемический контроль – тактика «на опережение»: PRO ET CONTRA

Особенный интерес с прогностической точки зрения представляет подход, предполагающий стремление к максимально эффективному контролю гликемии уже на самых начальных этапах нарушения углеводного обмена, в дебюте заболевания при относительно невысоких значениях гликированного гемоглобина (менее $7,5\%$), что может быть достигнуто, например, более ранним, исходным назначением комбинации препаратов. Интенсивная коррекция гликемии уже в дебюте заболевания позволяет активировать феномен так называемой «метаболической памяти» – особого состояния, при котором инерционно замедляется прогрессирование диабетических осложнений даже в условиях последующей декомпенсации углеводного обмена [14]. Комбинированная сахароснижающая терапия позволяет добиться целевых значений гликемического контроля быстрее и сохранять их более длительное время. Таким образом, возможно преодоление некоторой клинической инертности, нередко свойственной «пошаговому алгоритму», когда на неопределенный период может запаздывать интенсификация сахароснижающей терапии даже при очевидно прогрессирующем снижении эффективности первой линии. Это определяет появление отрезка времени, на протяжении которого прогрессируют диабетические осложнения. Мета-анализ Phung O.J. и соавт., включивший 15 рандомизированных контролируемых исследований и более 6500 больных СД2, продемонстрировал, что сочетанное применение в качестве стартовой терапии метформина с одним из других классов пероральных сахароснижающих препаратов (тиазолидиндионы, секретагоги, ингибиторы ДПП-4, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера) при исходном уровне гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $7,2$ – $9,9\%$ приводило к более значимому его снижению и поддержанию достигнутой цели в сравнении с монотера-

пией метформинном [15]. Инициации лечения с однокомпонентной схемой нередко бывает недостаточно в силу сложности и многокомпонентности патогенеза СД2, одним из краеугольных камней которого является прогрессирующая дисфункция и снижение инсулинсекретирующего потенциала β -клеток [8]. Одновременное воздействие на несколько метаболических путей с достижением целевых значений гликемии как ключевого звена в протекции инсулярного аппарата при исходном назначении комбинации сахароснижающих препаратов является наиболее оптимальным подходом для многих пациентов [16, 17]. Более активная тактика в дебюте заболевания или возникающая необходимость интенсификации сахароснижающей терапии закономерно сталкиваются с определенными сложностями и рисками.

Положение первое – безопасность. Оптимизация терапевтической тактики с переходом к комбинации сахароснижающих препаратов должна максимально отвечать требованиям безопасности с учетом профиля их побочных эффектов и лекарственного взаимодействия. Исключительно значимой в этом контексте, согласно требованиям FDA, является сердечно-сосудистая безопасность терапии [18]. В этой связи на одну из конкурирующих позиций с метформинном при его непереносимости/противопоказаниях или в качестве второй линии терапии в дополнение к нему выходит класс ингибиторов ДПП-4-го типа (идДПП-4), который характеризуется патофизиологичным механизмом действия с умеренной сахароснижающей активностью и низкими рисками гипогликемий, нейтральным влиянием на массу тела, хорошей переносимостью и в целом отсутствием неблагоприятного вклада в сердечно-сосудистые исходы [10, 12, 13]. В систематическом обзоре и мета-анализе Karagiannis T. и соавт., включившем 19 рандомизированных клинических исследований и более 13 тыс. пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, было показано, что применение идДПП-4 в качестве

второй линии терапии в дополнение к метформину характеризовалось сопоставимой эффективностью с пиоглитазоном и не уступало препаратам сульфонилмочевины по возможности достижения целевого (<7,0%) уровня HbA_{1c} [19]. Мета-анализ Abdulrahman S. Alanazi также продемонстрировал большую эффективность комбинированной терапии «метформин + иДПП-4» по сравнению с монотерапией метформин, которая сохранялась до 2 лет: изменения уровня HbA_{1c} по сравнению с исходным значением, составили 0,77 (95% доверительный интервал (ДИ) [0,86–0,69]) через 3 месяца лечения (p<0,00001), 0,67 (95% ДИ [0,76–0,59]) – через 6 месяцев (p<0,00001), 0,67 (95% ДИ [0,88–0,47]) – через 1 год (p<0,00001) и 0,36 (95% ДИ [0,53–0,20]) – через 2 года после старта терапии (p<0,0003) [20]. Аналогичным образом значимое улучшение гликемического контроля на фоне добавления иДПП-4 к метформину было показано и в обзоре Deacon C.F. и соавт. [21]. Во всех трех представленных работах, наряду с эффективностью, в равной мере подтверждались безопасность иДПП-4 в отношении гипогликемий, хорошая переносимость и отсутствие неблагоприятного влияния на массу тела.

Положение второе – комплаентность. Полиморбидность, исключительно распространенная у пациентов с СД2, определяет потребность в применении не только сахароснижающей, но и гипотензивной, гиполипидемической, антиагрегантной терапии, а также лекарственных препаратов для коррекции других сопутствующих заболеваний. Согласно данным исследования Huang E.S. и соавт., включившего в анализ свыше 46 тыс. больных СД2 в США, в среднем каждый пациент получал около 4,2 лекарственных препаратов одновременно, и в 14% случаев это количество было больше 7 [22]. Аналогичная тенденция была отмечена также в работах UKPDS 35 и BARI 2D [23, 24].

В связи с приведенными данными второй значимой клинической проблемой является полипрагмазия при СД2 и потенциальная привер-

женность больных к проводимой терапии, поскольку интенсификация гликемического контроля, как правило, приводит к дальнейшему увеличению количества лекарственных препаратов и нередко к усложнению схемы их приема. Неудовлетворительное следование предписанному терапевтическому режиму, согласно результатам крупного ретроспективного исследования Но Р.М. и соавт., проанализировавшего когорту из 11 532 пациентов, ассоциировалось с более высоким уровнем HbA_{1c} в связи с чем возрастали также риски госпитализации от разных причин (отношение шансов (ОШ) 1,38, 95% ДИ [1,21–1,58]) и смертности от всех причин (ОШ 1,39, 95% ДИ [1,07–1,82]) [25].

Безусловно, полипрагмазия выступает не единственным барьером на пути к терапевтической комплаентности. Но одним из возможных способов решения данной проблемы является применение фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов (табл.) [26, 27].

Использование фиксированных комбинаций позволяет, как правило, уменьшить количество принимаемых таблеток и упростить режим дозирования, что положительно сказывается на повышении приверженности больных к лечению [28–30]. Эффективность фиксированных комбинаций в целом сопоставима с применением сочетаемых препаратов в виде отдельных лекарственных форм [31, 32], хотя некоторые работы демонстрируют даже преимущество первых в отношении достижения целей гликемического контроля [33, 34]. В определенной степени это обусловлено именно увеличением комплаентности пациентов к лечению.

Фиксированные комбинации, включающие метформин и препарат из группы иДПП-4, в настоящее время широко распространены и активно используются в мире [17]. Данное сочетание патогенетически обосновано и характеризуется, как уже звучало ранее, лучшей эффективностью и большей вероятностью достижения целевого уровня HbA_{1c} у больных СД2 в дебюте заболевания по сравнению с монотерапией

метформин, не уступая при этом в безопасности и переносимости [15, 35]. Наряду с этим, результаты исследования Harpreet S. Bajaj и соавт. (GIFT study), включившего в анализ 586 пациентов с СД2 в возрасте 64±12 лет со средним уровнем HbA_{1c} 7,7±1,2%, продемонстрировали, что перевод больных с сочетанного применения метформина и препарата группы иДПП-4 на фиксированную комбинацию указанных препаратов сопровождался дополнительным снижением уровня HbA_{1c} на 0,3% (p<0,01), и это было особенно выражено в подгруппе пациентов, исходно получавших более 10 таблеток в день [36].

На данный момент в Российской Федерации зарегистрировано и применяется 4 комбинированных препарата: Галвус Мет (вилдаглиптин + метформин), Янумет (ситаглиптин + метформин), Комбоглиз Пролонг (саксаглиптин + метформин пролонгированного действия) и Джентаду-это (линаглиптин + метформин). На пороге выхода на отечественный фармацевтический рынок – новая фиксированная комбинация, включающая высокоселективный ингибитор ДПП-4 алоглиптин и метформин под торговым наименованием Випдомет® (производство компании «Такеда») в вариантах дозировок 12,5/500 и 12,5/1000 мг для приема дважды в сутки во время еды.

Випдомет® – новая форма с проверенным содержанием

Эффективность и безопасность комбинированного препарата, как очевидно, главным образом определяется входящими в его состав компонентами.

Компонент №1 – метформин

Метформин влияет на инсулинорезистентность ткани печени и подавляет глюконеогенез, в том числе (согласно новой концепции) через активацию АМР-киназы в 12-перстной кишке, которая индуцирует высвобождение ГПП-1.

Это, в свою очередь, служит триггером оси «желудочно-кишечный тракт – головной мозг – печень»

Таблица. Факторы, оказывающие влияние на приверженность к терапии у пациентов с СД2

Факторы, ассоциированные со снижением приверженности	Факторы, ассоциированные с повышением приверженности
<ul style="list-style-type: none"> • молодой возраст, женский пол, курение • низкий социально-экономический статус • недостаток финансирования/высокая стоимость лечения • низкий уровень образования • недостаточная поддержка со стороны семьи • депрессия, импульсивность характера • непродолжительный стаж СД • отсутствие/немногочисленные осложнения СД • труднодоступность медицинской помощи или фармацевтических ресурсов • недостаточная продолжительность медицинского наблюдения • полипрагмазия • сложность режима приема препаратов • инъекционный путь введения • побочные эффекты (в том числе гипогликемия, увеличение массы тела, кардиоваскулярные события) • неблагоприятный предшествующий опыт лекарственной терапии 	<ul style="list-style-type: none"> • обучение пациентов и повышение их информированности • обоснование позиции, что преимущества терапии превышают финансовые затраты • увеличение длительности медицинского наблюдения, в том числе более активное взаимодействие врача и пациента посредством дистанционных и электронных ресурсов • простой режим дозирования, уменьшение частоты приемов препаратов • использование фиксированных комбинаций • применение терапии с низкими рисками гипогликемии и нейтральными относительно массы тела

и регулирует продукцию глюкозы печенью [37]. Довольно значительная антигипергликемическая эффективность метформина (1–2% HbA_{1c} на фоне монотерапии) сочетается с невысокой стоимостью и хорошим профилем безопасности. Многолетние исследования позволили значительно расширить диапазон возможностей его применения в разных клинических ситуациях и сократить перечень противопоказаний, что нашло отражение в решении, принятом FDA в июле 2016 г., и в обновленной инструкции к оригинальному препарату метформина (Глюкофаж) [38, 39]. Особенное внимание привлекает современное представление о месте метформина в сахароснижающей терапии у пациентов старших возрастных групп, с недостаточностью кровообращения (НК), с наличием хронической болезни почек (ХБП). Так, ограничение применения препарата при хронической НК сведено до клинических ситуаций с нестабильными показателями гемодинамики без уточнения функционального класса по NYHA. Результаты большого числа исследований подтверждают улучшение клинических исходов (госпитализация по причине хронической НК/всем причинам, число новых случаев НК, смертность пациентов с хронической НК) у пациентов с СД 2-го типа [40, 41]. Мета-анализ

Crowley M.J. и соавт. продемонстрировал снижение общей смертности у больных СД 2-го типа с ХБП С3 (СКФ 30–60 мл/мин.), получавших метформин, на 22% (относительный риск (ОР) 0,78, 95% ДИ [0,63–0,96], $p < 0,001$), хотя для подгруппы пациентов с СКФ 30–45 мл/мин. преимущества были менее видными, чем для категории лиц с СКФ 45–60 мл/мин. [42]. Таким образом, в настоящее время использование метформина допускается при умеренном снижении почечной функции с клиренсом креатинина до 45 мл/мин. (согласно рекомендациям ADA-2018 – до 30 мл/мин.), что ранее являлось противопоказанием. Наконец, применение с осторожностью, но не отмена препарата рекомендовано у лиц старше 60 лет при условии выполнения тяжелой физической работы, что само по себе способно повышать риск развития лактатацидоза [39]. Среди других положительных эффектов метформина следует отметить улучшение функции эндотелия, влияние на гемостаз, окислительный стресс, гликозилирование белков, вносящие значительный вклад в прогрессирование атеросклеротического процесса. Также большое внимание в последнее время привлекает и возможность онкопротективного эффекта метформина у пациентов с СД 2-го типа [37].

Компонент №2 – алоглиптин

Сахароснижающая эффективность алоглиптина как в рамках монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами была неоднократно доказана на основании результатов клинических исследований, большинством из которых были двойными слепыми рандомизированными плацебо-контролируемыми с продолжительностью 12–26 недель [43–54]. Результаты мета-анализа Verhan и соавт., который включил в себя 10 из упомянутых работ, показали, что стандартизованная разность средних (SMD) снижения уровня HbA_{1c} в сравнении с контрольной группой (плацебо или препарат сравнения) составила -0,81 (95% ДИ от -1,11 до -0,51) для алоглиптина 12,5 мг/сут. и -0,98 (95% ДИ от -1,30 до -0,66) – для алоглиптина 25 мг/сут. [55]. Также было достигнуто значимое снижение гликемии натощак: SMD=-0,43 ммоль/л (95% ДИ от -0,6 до -0,26) и SMD=-0,51 ммоль/л (95% ДИ от -0,68 до -0,34) в группе алоглиптина 12,5 и 25 мг соответственно. При этом авторы мета-анализа отметили, что снижение HbA_{1c} было сопоставимо в группах с применением алоглиптина в качестве монотерапии и его использованием как препарата 2-й или 3-й линии. Таким образом, по сахароснижающему эффекту алоглиптин не уступает

представителям данного класса препаратов в целом – среднее снижение HbA_{1c} на фоне терапии 0,5–0,8% [56]. Наряду с этим, результаты серии исследований продемонстрировали довольно быстрый ответ на терапию: статистически значимое улучшение уровня гликемии натощак определялось уже через неделю после начала применения препарата – и достоверную долгосрочную сахароснижающую активность алоглиптина на протяжении 26–104 недель без увеличения риска гипогликемий. Последнее, помимо количественной составляющей эффективности, также имеет исключительно важное значение в клинической практике [48–54, 56–59]. Кардиоваскулярная безопасность алоглиптина была продемонстрирована в крупном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EXAMINE, включившем почти 5,5 тыс. пациентов старше 18 лет с очень высоким риском, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) или госпитализированных по причине нестабильной стенокардии за 15–90 дней до рандомизации. Длительность наблюдения в исследовании достигала 40 месяцев (медиана – 18 месяцев). Результаты работы показали, что частота развития первичной конечной точки (комбинация крупных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) – сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт) в группе алоглиптина была сопоставима с группой плацебо: 11,3% (305 пациентов) vs. 11,8% (316 пациентов) соответственно. Подгрупповой анализ, проведенный в зависимости от наличия сердечной недостаточности (СН) в анамнезе до рандомизации, развития ее на фоне или после ОКС, показал, что применение алоглиптина (при сопоставлении с плацебо) не сопровождалось развитием ни новых случаев СН, ни ухудшением ее течения у пациентов с СН в анамнезе (отношение рисков 0,98, 95% ДИ [0,82–1,21]) [60, 61]. Наряду с кардиобезопасностью, в работе Fujita H. и соавт. алоглиптин продемонстрировал способность к снижению степени микроальбуминурии у пациентов с СД 2-го типа при сочетанном применении

с блокатором рецепторов к ангиотензину [62]. В фокусе применения алоглиптина у пациентов старших возрастных групп особый интерес представляет обобщенный анализ 6 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований Pratley R.E. и соавт. с участием 2366 больных СД2, из которых 455 относились к категории 65 лет и старше. В обеих возрастных категориях (моложе и старше 65 лет) без статистически значимых различий между ними терапия алоглиптином достоверно улучшала гликемический контроль в сравнении с плацебо ($p < 0,001$). Частота развития гипогликемий и нежелательных явлений в обеих возрастных группах также была сопоставима [63]. В 52-недельном рандомизированном двойном слепом активном контролируемом исследовании Rosenstock J. и соавт., включившем 441 пациента с СД2 65–90 лет, была продемонстрирована равноценная эффективность терапии алоглиптином по сравнению с глипизидом (ΔHbA_{1c} к концу наблюдения составила -0,42% в группе алоглиптина и -0,33% в группе глипизида) при достоверно меньшей частоте гипогликемий (5,4% vs. 26,0% соответственно) [64]. По итогам фармакокинетических исследований не было выявлено клинически значимых взаимодействий между алоглиптином и метформином, пиоглитазоном, глибенкламидом, циметидином, аторвастатином, флуконазолом, кетоконазолом и гемфиброзилом, а также дигоксином, варфарином, циклоспорином, мидазоламом, этинилэстрадиолом, норэтиндроном. В связи с этим коррекции доз алоглиптина и указанных препаратов при их сочетанном применении не требуется [65]. Результаты мета-анализа Jianying Fu и соавт., включившего 7 клинических исследований с применением алоглиптина у больных СД2, средний возраст которых варьировал от 53,5 до 69,9 лет, продемонстрировали отсутствие влияния терапии указанным препаратом на риски развития переломов у данной категории пациентов (относительный риск развития перелома составил 0,79 (95% ДИ [0,55–1,14]), $p > 0,05$) [66].

Таким образом, доказанные эффективность и безопасность метформина и алоглиптина, патогенетическая комплементарность их сочетанного применения стали предпосылками для создания фиксированной комбинации указанных препаратов. Последняя, в свою очередь, может принести дополнительный положительный вклад в достижение целевых значений гликемического контроля за счет повышения приверженности пациентов к терапии. Достойная сахароснижающая эффективность совместного применения метформина и алоглиптина была продемонстрирована в многочисленных клинических испытаниях [47, 48, 51, 54, 57, 58, 67]. Проведенные в последующем фармакокинетические исследования подтвердили биоэквивалентность сочетанного применения отдельных лекарственных форм метформина и алоглиптина и их фиксированной комбинации [68]. Работа Linong Ji и соавт. показала преимущество фиксированной комбинации «алоглиптин 12,5 мг + метформин 500 мг дважды в сутки в сравнении с монотерапией алоглиптином 12,5 мг дважды в сутки», метформином 500 мг дважды в сутки и плацебо у пациентов 18–75 лет с исходным уровнем HbA_{1c} 7,5–10%: через 26 недель наблюдения среднее снижение HbA_{1c} составило -1,53, -0,86, -1,04 и -0,19% соответственно по указанным группам ($p < 0,0001$). По безопасности и переносимости комбинированная терапия была сопоставима с другими режимами [69].

Заключение

Накопление новых знаний о патогенетических путях развития и закономерностях прогрессирования сахарного диабета 2-го типа создает предпосылки для рождения новых решений и подходов к управлению заболеванием. Одним из таких является максимально эффективный контроль гликемии уже на начальных этапах заболевания, позволяющий активировать феномен «метаболической памяти». Достижение последнего возможно посредством более раннего начала комбинированной сахароснижающей терапии,

которая между тем не должна уступать требованиям безопасности и становиться дополнительным усложняющим элементом и в без того непростом, многокомпонентном лечении. Сочетанное использование двух патогенетических комбинентарных классов препаратов,

метформина и иДПП-4, многократно доказывавших свою эффективность и безопасность в различных клинических ситуациях, в формате фиксированной комбинации в полной мере отвечает предъявляемым требованиям. Випдомет® – фиксированная комбинация алоглиптина и

метформина – является достойным представителем своей группы, что определяет его применение как клинически обоснованное и перспективное.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 7th ed., 2015. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. – 2016; 19 (2): 104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Prevalence of diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). [Saharniy diabet] Diabetes mellitus. – 2016; 19 (2): 104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17.] (In Russ).
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет. – 2015; 18 (3): 5–22. doi: 10.14341/DM201535-22. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. State register of diabetes in the Russian Federation: status 2014 and development prospects. [Saharniy diabet] Diabetes mellitus. – 2015; 18 (3): 5–22. doi: 10.14341/DM201535-22.] (In Russ).
4. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf.
5. Ali M.K., Bullard K.M., Gregg E.W., Del Rio C. A cascade of care for diabetes in the United States: visualizing the gaps. Ann Intern Med. – 2014; 161: 681–9.
6. Stark Casagrande S., Fradkin J.E., Saydah S.H., Rust K.F., Cowie C.C. The prevalence of meeting A_{1c}, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988–2010. Diabetes Care. – 2013; 36: 2271–2279.
7. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С., Рафальский В.В., Чеберда А.Е., Кантемирова М.А., Закиев В.Д., Фадеев В.В. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2. Сахарный диабет. – 2017; 20 (6): 403–419. doi: 10.14341/DM9278. [Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.Yu., Kolbin A.S., Rafalskiy V.V., Cheberda A.E., Kantemirova M.A., Zakiev V.D., Fadeev V.V. Analysis of the cost of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation: results of the Russian multicenter observational pharmacoepidemiological study FORSITE-SD2. [Saharniy diabet] Diabetes mellitus. – 2017; 20 (6): 403–419. doi: 10.14341/DM9278.] (In Russ).
8. DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. – 2009; 58 (4): 773–95. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>.
9. Zonszein Joel, Groop Per-Henrik Strategies for Diabetes Management: Using Newer Oral Combination Therapies Early in the Disease. Diabetes Ther. – 2016; 7: 621–639. doi: 10.1007/s13300-016-0208-5.
10. 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; 20 (1S): 1–121. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova. 8th issue. [Saharniy diabet] Diabetes mellitus. – 2017; 20 (1S): 1–121.] (In Russ).
11. 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: 140–149. doi: 10.2337/dc14-2441.
12. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2018 Executive Summary. 2018 AACE/ACE T2D Management. Endocr Pract. – 2018; 24 (1): 91–120.
13. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. American Diabetes Association. Diabetes Care. – 2018 Jan; 41 (Supplement 1): S73–S85. <https://doi.org/10.2337/dc18-S008>.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. Терапевтический архив. – 2015; 87 (10): 4–10. [Dedov I.I., Shestakova M.V., The phenomenon of «metabolic memory» in forecasting the risk of vascular complications in diabetes. [Terapevticheskiy arhiv] Therapeutic archive. – 2015; 87 (10): 4–10.] (In Russ).
15. Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S., Rajpathak S.N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. – 2014; 16: 410–17.
16. Phillips L.S., Ratner R.E., Buse J.B., Kahn S.E. We can change the natural history of type 2 diabetes. Diabetes Care. – 2014; 37: 2668–2676.
17. Lavernia F., Adkins S.E., Shubrook J.H. Use of oral combination therapy for type 2 diabetes in primary care: Meeting individualized patient goals. Postgraduate Medicine. – 2015; 127: 8, 808–817. doi: 10.1080/00325481.2015.1085293.
18. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Guidance for industry: diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. – 2008 Dec; Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf>. Accessed February 9, 2014.
19. Karagiannis T., Paschos P., Paletas K., Matthews D.R., Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ. – 2012 Mar 12; 344: e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Випдомет™

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета фармации
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «24» мая 2017 г. №8399 и 8402

Торговое название

Випдомет™

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
12,5/500 мг и 12,5/1000 мг

Состав

Одна таблетка 12,5/500 мг содержит
активные вещества: алоглиптина бензоата
17 мг (в пересчете на алоглиптина 12,5 мг) и
метформина гидрохлорид 500 мг

вспомогательные вещества: Ядро: маннитол,
целлюлоза микрокристаллическая, повидон,
кросповидон, магния стеарат, вода очищенная*

состав пленочной оболочки: гипромеллоза
2910, тальк, титана диоксид, железа оксид
желтый

Одна таблетка 12,5/1000 мг содержит
активные вещества: алоглиптина бензоата
17 мг (в пересчете на алоглиптина 12,5 мг) и
метформина гидрохлорид 1000 мг

вспомогательные вещества: Ядро: маннитол,
целлюлоза микрокристаллическая, повидон,
кросповидон, магния стеарат, вода очищенная*

состав пленочной оболочки: гипромеллоза
2910, тальк, титана диоксид, железа оксид
желтый

* – удаляется в процессе производства

Показания к применению

Випдомет™ показан к применению в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа, когда целесообразно проводить терапию алоглиптином и метформинном.

Способ применения и дозы

Способ применения

Випдомет™ следует принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки во время приема пищи, с постепенным увеличением дозы с целью уменьшения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с метформинном. Таблетки проглатывать целиком, не разжевывая. В случае если пациент пропустил прием препарата Випдомет™, он должен принять его сразу после того, как вспомнит. Недопустим прием двойной дозы препарата Випдомет™.

Дозировка

Доза препарата Випдомет™ должна подбираться индивидуально на основании текущего лечения. Дозирование можно корректировать на основании эффективности и переносимости, но нельзя превышать максимальную рекомендуемую суточную дозу, составляющую 25 мг алоглиптина и 2000 мг метформина HCl. В одной таблетке препарата Випдомет™ содержится 12,5 мг/500 мг или 12,5 мг/1000 мг алоглиптина и метформина гидрохлорида соответственно.

Метформин:

Влияние других средств на плазменную систему экспозицию метформина

Коррекция дозы метформина при одновременном приеме глибурида (глибенкламид), фурасемида, нифедипина, пропранолола и ибупрофена не требуется.

Побочные действия

Так как клинические испытания проводились при различных условиях, то нет возможности провести прямое сравнение частоты развития нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях с препаратом с частотой развития, наблюдавшейся в клинических испытаниях другого препарата, и поэтому не всегда могут отражать ситуацию в практике.

У пациентов, которые одновременно получали алоглиптин и метформин, частота зарегистрированных сообщений о нежелательных побочных реакциях превысило 4%. Наблюдалась следующая реакция: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, диарея, артериальная гипертензия, головная боль, боли в спине и инфекции мочевыводящих путей.

Алоглиптин и метформин:

В объединенном анализе четырех контролируемых клинических исследований, общая частота побочных реакций составила 74% у пациентов, получавших Випдомет™ по сравнению с 75%, получавших плацебо. В целом, из-за нежелательных явлений прием прекратили 6,2% пациентов (группа Випдомет™) по сравнению с 1,9% пациентов (группа плацебо), 6,4% (метформин) и 5,0% (алоглиптин).

Гипогликемия

В 26-недельном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании комбинации алоглиптина с метформинном, число случаев гипогликемии составило 1,9% в группе алоглиптина 12,5 мг с метформинном HCl 500 мг; 5,3% – в группе комбинации алоглиптина 12,5 мг и метформина HCl 1000 мг; 1,8% – с метформинном HCl 500 мг и 6,3% – с метформинном HCl 1000 мг.

В 26-недельном плацебо-контролируемом исследовании с алоглиптином 25 мг один раз в день в качестве дополнения к режиму метформина, число зарегистрированных пациентов с гипогликемией составило 0% в группе алоглиптина с метформинном и 2,9% в группе плацебо. В 52-недельном, активно-контролируемом, двойном слепом исследовании с применением в первой группе алоглиптина один раз в день в качестве дополнительной терапии к пиоглитазону 30 мг и метформину, а в другой – титрование дозы пиоглитазона от 30 мг до 45 мг с метформинном, число пациентов с гипогликемией составило 4,5% и 1,5% соответственно.

В промежуточном анализе 104-недельного двойного слепого, активно-контролируемого исследования с применением алоглиптина 25 мг в комбинации с метформинном, число больных с гипогликемией составило

1,4% в группе алоглиптина 25 мг с метформинном и 23,8% в группе глиптизида с метформинном.

Алоглиптин:

В объединенном анализе 14 контролируемых клинических исследований, общая частота неблагоприятных событий составила 66% у пациентов, получавших алоглиптин 25 мг, 62% в группе плацебо и 70% в группе с другим средством сравнения. В целом частота прекращения терапии из-за нежелательных явлений была 4,7% в группе алоглиптина 25 мг, 4,5% в группе плацебо или 6,2% в группе с другим активным средством сравнения.

Гипогликемия

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

Отклонения лабораторных показателей

Алоглиптин и метформин:

Клинически значимых различий среди групп лечения в отношении результатов анализов крови, биохимии и мочи не наблюдалось.

Метформин:

Метформин может снижать уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови. Пациентам, получающим Випдомет™, рекомендуется на ежегодной основе проводить мониторинг гематологических параметров, а любые очевидные отклонения от нормы должны быть надлежащим образом изучены и откорректированы.

Постмаркетинговый опыт

Алоглиптин:

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. Ввиду того, что сведения о данных реакциях поступают в добровольном порядке от населения, не всегда можно достоверно оценить частоту возникновения таких реакций или установить причинно-следственную связь с приемом препарата.

Противопоказания

– гиперчувствительность к алоглиптину, метформину или к любому из вспомогательных веществ

- наличие в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности к алоглиптину или метформину, включая анафилаксию, ангионевротический отек и тяжелые кожные побочные реакции
- сахарный диабет 1 типа
- острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз (диабетический кетоацидоз необходимо лечить инсулином)
- почечная недостаточность (уровни креатинина сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (132,7 мкмоль/л) для мужчин, $\geq 1,4$ мг/дл (123,8 мкмоль/л) для женщин или при отклонениях показателей клиренса креатинина), которая может возникнуть в результате сердечно-сосудистой недостаточности (шок), острого инфаркта миокарда и сепсиса
- печеночная недостаточность
- острая алкогольная интоксикация, алкоголизм
- возраст до 18 лет
- беременность

Лекарственные взаимодействия

Алоглиптин и метформин:

Применение алоглиптина 100 мг один раз в сутки вместе с метформином HCl 1000 мг два раза в сутки в течение шести дней не оказывало никакого значимого действия на фармакокинетику алоглиптина или метформина.

Алоглиптин:

Алоглиптин, в основном, выводится почками и лишь в незначительной степени метаболизируется ферментной системой цитохрома (CYP). В ходе исследований не было выявлено взаимодействий с ингибиторами или субстратами цитохрома или с лекарственными средствами, выводящимися через почки.

Оценка лекарственных взаимодействий in vitro

Исследования *in vitro* показывают 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 значительного системного влияния алоглиптина на препараты, метаболизирующиеся ферментной системой CYP (метформин, циметидин, (R)-варфарин, кофеин, пиоглитазон, глибурид, (S)-варфарин, толбутамид, декстрометорфан, аторвастатин, этинилэстрадиол, норэтиндрон, мидазолам, дигоксин, фексофенадин), что подтверждает низкую вероятность взаимодействия с субстратами CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4.

Действие других лекарственных средств на фармакокинетику алоглиптина

Не наблюдались клинически значимые изменения в фармакокинетики при применении алоглиптина одновременно с метформином, циметидином гемфиброзилом, пиоглитазоном, флуконазолом, кетоконазолом, аторвастатином, циклоспорином, дигоксином.

Ингибиторы карбоангидразы

Топирамат или другие ингибиторы карбоангидразы (например, зонизамид, ацетазоламид или дихлорфенамид) часто снижают сывороточные концентрации бикарбоната и вызывают неанионный дефицит, гиперхлоремический метаболический ацидоз. Одновременное применение этих препаратов может

вызывать метаболический ацидоз. Необходимо с осторожностью применять эти препараты у пациентов, получающих метформин, так как может увеличиться риск лактатацидоза.

Катионные лекарственные средства

Катионные препараты (например, амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм или ванкомицин), которые выводятся из организма посредством почечной канальцевой секреции, теоретически могут взаимодействовать с метформином, поскольку они конкурируют за общие системы транспорта почечных канальцев. Хотя такие взаимодействия считаются только теоретически возможными (циметидин исключение), все же рекомендуются внимательный мониторинг и корректировка дозы метформина и/или потенциально взаимодействующего препарата у пациентов, которые одновременно принимают катионные препараты, выводящиеся через проксимальную почечную канальцевую секреторную систему.

Применение метформина с другими лекарственными средствами

Определенные лекарственные средства имеют тенденцию вызывать гипергликемию и могут приводить к утрате гликемического контроля. К таким средствам относятся тиазиды и другие диуретики, кортикостероиды, фенотиазины, препараты гормонов щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметические средства, блокаторы кальциевых каналов и изониазид. Если данные препараты назначаются пациенту, который принимает Випдомет™, он должен находиться под наблюдением на предмет утраты гликемического контроля. При отмене таких лекарственных средств за пациентами, получающими Випдомет™, необходимо вести внимательное наблюдение, так как возможно развитие гипогликемии.

Применение у особых групп пациентов

Беременность

Исследования с беременными женщинами, принимавших Випдомет™ или его отдельных компонентов, нет. Основываясь на данных животных, прием препарата Випдомет™ не прогнозирует увеличения риска аномалий развития. Так как репродуктивные исследования с животными не всегда прогнозируют риск и воздействие на человека, Випдомет™, как и другие противодиабетические средства, следует использовать во время беременности, только если это явно необходимо.

Алоглиптин:

Применение алоглиптина у беременных кроликов и крыс в период органогенеза не было тератогенным при дозах до 200 и 500 мг/кг, или в 149 и 180 раз, соответственно, выше клинической дозы на основании плазменной экспозиции препарата (ППК).

Дозы алоглиптина до 250 мг/кг (приблизительно в 95 раз выше клинической экспозиции на основании ППК) у беременных крыс, введенные начиная с 6 дня беременности и до 20 дня лактации, не оказывали вредного действия на развитие эмбриона, а также не оказывали неблагоприятное воздействие на рост и развитие детенышей.

Наблюдалось проникновение алоглиптина через плаценту и попадание в плод после перорального введения у беременных крыс.

Метформин:

Метформин не был тератогенным у крыс и кроликов в дозах до 600 мг/кг, что представляет собой экспозицию, которая в приблизительно два и шесть

раз превышает МРДЧ (максимальную рекомендуемую дозу для человека) на уровне 2000 мг на основании сравнений площади поверхности тела для крыс и кроликов, соответственно. Метформин нельзя применять во время беременности, за исключением случаев выраженной необходимости в таком применении.

Период лактации

Не проводились исследования с одновременным применением компонентов препарата Випдомет™. В исследованиях, проводившихся для отдельных его компонентов, было показано, что как алоглиптин, так и метформин проникают в грудное молоко у крыс, осуществляющих грудное вскармливание. Неизвестно о возможности проникновения алоглиптина и/или метформина в грудное молоко у человека. Нельзя исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Випдомет™ необходимо применять с осторожностью у женщин, осуществляющих грудное вскармливание.

Пациенты детского возраста

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

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Такеда ГмбХ, Ораниенбург, Германия

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения
Такеда Фармасьютикал США, Инк., США

Наименование и страна организации-упаковщика и контроля качества

Такеда Айлэнд Лимитед, Брей Бизнес Парк, Килраддерри, графство Уиклоу Ирландия

Выпускающий контроль качества

Такеда Айлэнд Лтд., 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

Перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению.

Номер и дата выдачи регистрационного удостоверения: РК-ЛС-5№021166; РК-ЛС-5№021167 от 05.03.2015.

Дата истечения срока регистрации: 05.03.2020.

20. Abdulrahman S. Alanazi Saudi. Systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of combinational therapy with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmaceutical Journal*. – 2015; 23: 603–613. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.12.018>.
21. Deacon C.F., Mannucci E., Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes – a review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. – 2012 Aug; 14 (8): 762–7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01603.x.
22. Huang E.S., Karter A.J., Danielson K.K., Warton E.M., Ahmed A.T. The association between the number of prescription medications and incident falls in a multi-ethnic population of adult type 2 diabetes patients: the diabetes and aging study. *J. Gen Intern Med*. – 2010; 25 (2): 141–6.
23. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. – 1998; 317 (7160): 703–13.
24. Frye R.L., August P., Brooks M.M., et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N. Engl J. Med*. – 2009; 360 (24): 2503–15.
25. Ho P.M., Rumsfeld J.S., Masoudi F.A., et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. – 2006; 166: 1836–41.
26. McGovern A., Tippu Z., Hinton W., et al. Systematic review of adherence rates by medication class in type 2 diabetes: a study protocol. *BMJ Open*. – 2016; 6: e010469. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010469.
27. Luis-Emilio García-Pérez, Mari'a Álvarez, Tatiana Dilla et al. Adherence to Therapies in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. – 2013; 4: 175–194. Doi: 10.1007/s13300-013-0034-y.
28. Hutchins V., Zhang B., Fleurence R.L., Krishnarajah G., Graham J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. – 2011; 27: 1157–68.
29. Cheong C., Barner J.C., Lawson K.A., Johnsrud M.T. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. *Clin Ther*. – 2008; 30: 1893–907.
30. Cramer J.A. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. – 2004; 27: 1218–24.
31. Blonde L., San Juan Z.T., Bolton P. Fixed-dose combination therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. – 2014; 20 (12): 1322–32.
32. Blonde L., San Juan Z.T. Fixed-dose combinations for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther*. – 2012; 29 (1): 1–13.
33. Blonde L., Wogen J., Kreilick C., Seymour A.A. Greater reductions in A_{1c} in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide coadministered with metformin. *Diabetes Obes Metab*. – 2003; 5 (6): 424–31.
34. Han S., Iglay K., Davies M.J., Zhang O., Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. – 2012; 28: 969–77.
35. Liu Y., Hong T. Combination therapy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin in type 2 diabetes: rationale and evidence. *Diabetes Obes Metab*. – 2014; 16: 111–17.
36. Harpreet S. Bajaj, Chenglin Ye, Esha Jain, Karri Venn, Eden Stein, Ronnie Aronson. Glycemic Improvement with a Fixed-dose combination of DPP-4 inhibitor + metformin in patients with Type 2 diabetes (GIFT study). *Diabetes Obes Metab*. – 2017; 1–5. doi: 10.1111/dom.13040.
37. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. – 2017; 20 (3): 210–219. doi: 10.14341/DM2003458-64. [Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. Broad-spectrum effects of metformin in patients with type 2 diabetes. *Sakharny Diabet*. – 2017; 20 (3): 210–219. doi: 10.14341/DM2003458-64.] (In Russ).
38. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/Drug-Safety/ucm493244.htm>. Accessed June 16, 2016.
39. Глюкофаж 500/850/1000 мг – официальная инструкция по применению, электронный ресурс https://medi.ru/instrukciya/glyukofazh-500-800-1000_9567/ [Glucophage 500/850/1000 mg – official instructions for use, electronic resource https://medi.ru/instrukciya/glyukofazh-500-800-1000_9567/] (In Russ).
40. Aguilar D., Chan W., Bozkurt B., et al. Metformin Use and Mortality in Ambulatory Patients with Diabetes and Heart Failure. *Circ Heart Fail*. – 2011; 4 (1): 53–58. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556.
41. Papanas N., Maltezos E., Mikhailidis D.P. Metformin and heart failure: never say never again. *Expert Opin Pharmacother*. – 2012; 13 (1): 1–8. doi: 10.1517/14656566.2012.638283.
42. Crowley M.J., Diamantidis C.J., McDuffie J.R., et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. – 2017; 166 (3): 191–200. doi: 10.7326/M16-1901.
43. Kutoh E., Ukai Y. Alogliptin as an initial therapy in patients with newly diagnosed, drug naive type 2 diabetes: a randomized, control trial. *Endocrine*. – 2012; 41 (3): 435–441.
44. Seino Y., Fujita T., Hiroi S., Hirayama M., Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin in japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study. *Curr Med Res Opin*. – 2011; 27 (9): 1781–1792.
45. DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. 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): 2315–2317.
46. Rosenstock J., Inzucchi S.E., Seufert J., Fleck P.R., Wilson G.A., Mekki Q. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. – 2010; 33 (11): 2406–2408.
47. Pratley R., Wilson C., Fleck P. Alogliptin plus metformin combination therapy vs. alogliptin or metformin monotherapy for type 2 DM (abstract). Presented at 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Berlin, Germany. October 2012.

48. 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.
49. Kaku K., Itayasu T., Hiroi S., Hirayama M., Seino Y. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study. *Diabetes Obes Metab.* – 2011; 13 (11): 1028–1035.
50. 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.
51. Bosi E., Ellis G.C., Wilson C.A., Fleck P.R. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab.* – 2011; 13 (12): 1088–1096.
52. 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.
53. 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.
54. Rosenstock J., Rendell M.S., Gross J.L., et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA_{1c} without causing weight gain or increased hypoglycemia. *Diabetes Obes Metab.* – 2009; 11: 1145–1152.
55. Asres Berhan and Yifru Berhan. Efficacy of alogliptin in type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Endocrine Disorders.* – 2013; 13: 9. <http://www.biomedcentral.com/1472-6823/13/9>.
56. Capuano A., Sportiello L., Maiorino M., Rossi F. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther.* – 2013; 7: 989–1001. doi: 10.2147/DDDT.S37647.
57. Seino Y., Miyata Y., Hiroi S., Hirayama M., Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study. *Diabetes Obes Metab.* – 2012; 14 (10): 927–936.
58. Del Prato S., Camisasca R., Craig Wilson et al. Durability of the Efficacy and safety of Alogliptin Compared to Glipizide over 2 Years When Used in Combination with Metformin. Poster 66-LB presented at the 73rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), Chicago, Illinois, June 21–25, 2013.
59. Seino Y., Hiroi S., Hirayama K., Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin added to sulfonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study. *J. Diabetes Invest.* – 2012; 3: 517–25.
60. White W.B., Bakris G.L., Bergental R.M., et al. 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 (4): 620–626.
61. Hall C. Alogliptin in patients with type 2 diabetes after acute coronary syndromes: heart failure outcomes and cardiovascular safety in heart failure patients. *JACC.* – 2014 April 1; 63 (12).
62. Fujita H., Tania H., Murayama H. et al. DPP-4 inhibition with alogliptin on top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1 α in type 2 diabetic patients with incipient nephropathy. *Endocrine Journal.* – 2014; 61 (2): 159–166. doi: 10.1507/endocrj.EJ13-0305.
63. Pratley R.E., McCall T., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Alogliptin Use in Elderly People: A Pooled Analysis from Phase 2 and 3 Studies. *J. Am Geriatr Soc.* – 2009 Nov; 57 (11): 2011–9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02484.x.
64. Rosenstock J., Wilson C., Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab.* – 2013; 15 (10): 906–914. PMID: 23531118. doi: 10.1111/dom.12102.
65. Christopher R., Karim A. Clinical pharmacology of alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* – 2009; 2 (6): 589–600. PMID: 22112254. doi: 10.1586/ecp.09.45.
66. Jianying Fu, Jianhong Zhu, Yehua Hao, Chongchong Guo, and Zhikun Zhou. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and fracture risk: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep.* – 2016; 6: 29104. doi: 10.1038/srep29104. PMID: PMC4935882.
67. Pratley R.E., Fleck P., Wilson C. Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes Obes Metab.* – 2014 Jul; 16 (7): 613–21. doi: 10.1111/dom.12258.
68. Alogliptin Plus Metformin (Kazano) for Type 2 Diabetes Mellitus. CDR submission: Kazano™ (alogliptin and metformin) 12,5 mg/500 mg, 12,5 mg/850 mg and 12,5 mg/1000 mg tablets. Company: Takeda Canada Inc. [CONFIDENTIAL manufacturer's submission]. Oakville (ON): Takeda Canada Inc; Dec., 2013. электронный ресурс – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349220/>.
69. Linong Ji, Ling Li, Jian Kuang, Tao Yang, Dong-Jun Kim, Azidah A. Kadir, Chien-Ning Huang, Douglas Lee Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: A phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab.* – 2017; 19: 754–758. Doi: 10.1111/dom.12875.

Гипергликемия: управление рисками при СД 2



Основным проявлением сахарного диабета (СД) является хроническая гипергликемия. Вопросы контроля и управления гипергликемией при использовании современных средств лечения СД 2 типа были адресованы доктору медицинских наук, профессору кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией НГМУ, члену правления Российской Ассоциации Эндокринологов, члену EASD, Председателю Новосибирской ассоциации эндокринологов Руюткиной Л.А. (г. Новосибирск).

– Людмила Александровна, скорее всего Вы согласитесь с тем, что высокая распространенность СД 2 типа остается актуальным вопросом современной медицины? Какие основные проблемы отражены в обновленном совместном (ADA/EASD 2018) Консенсусе по управлению гипергликемией при СД2?

– Очень важно подчеркнуть, что актуальность проблемы диабета 2 типа возрастает из года в год. Данные Международной Федерации Диабета (IDF), с одной стороны, отражают рост распространенности, а с другой стороны, дебют диабета 2 типа в более молодом возрасте. Сейчас уже не удивительно, что диабет появляется у людей 20–30-ти лет, и даже у детей и подростков.

Что касается обновленного Консенсуса по управлению СД 2 типа – его в полной мере можно назвать международным, так как это совместный Консенсус Европейской Ассоциации по изучению диабета и Американской Диабетологической Ассоциации.

Смысл обновления заключается в том, что появились новые группы препаратов, и, если говорить точнее не сахароснижающих, а антигипергликемических. Принципиальная разница между этими терминами в том, что сахароснижающие препараты снижают уровень гликемии и соответственно имеют высокий риск развития гипогликемий, а антигипергликемические препараты действуют физиологически, т.е. они «убирают» гипергликемию, при этом обладают таким же риском гипогликемии, как у плацебо. Это очень важный момент, потому что современное представление о контроле диабета включает не только устранение гипергликемии, но и отсутствие гипогликемических состояний. В последние годы появилась новая терминология – «вариабельность гликемии», т.е. колебания глюкозы крови в течение определенного промежутка времени. Он крайне важен, потому что вариабельность гликемии самостоятельно, вне зависимости от уровня гликированного гемоглобина определяет сердечно-сосудистую заболеваемость и сердечно-сосудистый прогноз. Выбор медикаментозной терапии – это следующая важная особенность обновленного Консенсуса. Дело в том, что новые группы препаратов: препараты инкретинового ряда



(аГПП-1 и иДПП-4) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT-2) различны по механизму антигипергликемического действия. Но при этом некоторые из этих препаратов в специально проведенных исследованиях, целью которых была оценка их влияния на риск сердечно-сосудистых событий, показали удивительные результаты. Было показано, что они снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. И в результате, сегодня мы имеем беспрецедентное событие в истории мировой диабетологии: благодаря доказательным исследованиям по результатам в оценке сердечно-сосудистой безопасности в инструкцию по медицинскому применению в некоторых странах на некоторые препараты из этих групп внесены изменения. В инструкциях РФ, например, кроме сугубо эндокринологических показаний появились кардиологические. Это очень важно. Почему? Потому что основная смертность и основные проблемы пациентов с сахарным диабетом связаны именно с наличием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) с одной стороны и сердечной недостаточностью (СН) – с другой стороны. И с третьей стороны – поражение почек. Что касается поражения почек – они занимают особое место. Дело в том, что даже без диабета поражение почек повышает сердечно-сосудистый риск, а при диабете этот риск возрастает. Поэтому, основная идея Консенсуса отражает дифференцированный подход к лечению больных диабетом, у которых уже есть какая-то коморбидная патология (в частности доказанная АССЗ, СН, ХБП, необходимость минимизировать гипогликемии или снизить вес). С помощью новых (ранее упомянутых) препаратов, своевременного их назначения возможно предотвратить прогрессирование диабета и снизить неблагоприятный кардиологический прогноз. В частности, ряд препаратов снижает так называемую трехкомпонентную точку: сердечно-сосудистая смертность, нефатальные инфаркты, нефатальные инсульты.

Другие препараты значимо снижают госпитализацию по сердечной недостаточности. Это очень важно с кардиологических позиций, потому что уже давно доказано, что каждая госпитализация пациента по ухудшению течения сердечной недостаточности повышает смертность. Более того, выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью через 5 лет составляет всего 50%. Поэтому новые препараты дают нам новые большие возможности. И, наконец, если имеется хроническая болезнь почек, то снижается скорость клубочковой фильтрации, изменяется ее функциональная активность. Очень важно остановить снижение клубочковой фильтрации. Так как ее дальнейшее снижение приводит к необходимости заместительной терапии (хроническому гемодиализу) или трансплантации почки, что крайне дорого, и, ко-

нечно, прогноз в отношении общей смертности и качества жизни очевиден. Поэтому есть такое понятие «нефропротекция», т.е. защита почки современной группой препаратов, упомянутых ранее и подтвердивших нефропротективные свойства.

Ну и, соответственно, также учитывается в новом Консенсусе риск гипогликемий, которые создают urgentную напряженность (т.е. острые сердечно-сосудистые катастрофы), которая сохраняется длительное время, приводя к риску развития сердечно-сосудистой патологии. В исследовании ADVANCE подтверждено, что риск сохраняется в течение 4-х лет. Поэтому очень важно не допускать гипогликемию.

И, наконец, у нас появились инновационные препараты инсулинового ряда, у которых значительно снижен риск гипогликемий.

– **Одно из исследований профессора Hiroyuki Sagesaka и его коллег (Aizawa Hospital, Япония) посвящено естественному течению сахарного диабета 2 типа. Согласно их данным, метаболические маркеры диабета можно выявить за 10 лет до установления диагноза. Не могли бы Вы рассказать, что это за маркеры?**

– Действительно такие данные есть. Более того указанная работа не единственная. Исследования UKPDS, результаты которого опубликованы в 1998 г., сформулировали эту теорию. Что она означает? Первый этап, так называемый «пред-диабет» – нарушение толерантности к глюкозе. Если мы вовремя не вмешиваемся, то дальше появляется диабет, и он прогрессирует. Но самое основное в том, что даже небольшое повышение уровня гликемии не появляется само по себе. Давайте для начала скажем, что резко увеличивается сердечно-сосудистый риск. Это опять нас возвращает к обновленному Консенсусу по управлению гликемией, который говорит о необходимости своевременности контроля, т.к. повышение уровня гликемии во многом появляется в рамках дислипидемии, когда повышается уровень высокоатерогенной фракции липидов. Этот феномен носит название «глюко-, липотоксичность», т.е. на фоне нарушения липидного обмена резко повышается токсическое влияние даже небольшого повышения доклинического уровня гликемии. И вот эти метаболические маркеры нарушения липидного обмена тесно связаны с характеристикой современного образа жизни. Это избыток массы тела, низкая физическая активность, курение, характер питания, количество алкоголя (через токсическое влияние на печень). Более того, не физиологический тонус жировой и мышечной тканей печени приводят к инсулинорезистентности. В свою очередь, инсулинорезистентность является основ-



ным интегральным механизмом, вокруг которого формируется цепь метаболических и гемодинамических нарушений.

Естественно, это имеет этапность. Сначала незначительно повышается уровень сахара в крови, затем этот процесс прогрессирует. Если мы не лечим адекватно сахарный диабет, в конце концов доходит до того, что β -клетки гибнут, и мы вынуждены при 2 типе диабета на фоне ожирения инициировать инсулинотерапию.

Сегодня показано, что 40% успеха – это позиция самого пациента, он должен понимать, как себя вести, потому что любые хорошие, самые современные препараты максимально раскрывают свой потенциал только у тех пациентов, которые меняют свой образ жизни. Этот момент принципиален. Необходимо знать, что такое рациональное питание, т.е. не диета на 2–3 месяца или полгода, а рациональный характер питания: формирование новых привычек питания по составу пищи, по ее объему, по кратности приема в зависимости от времени суток – это первый момент. Второй – это физическая нагрузка, характер физической нагрузки. На фоне указанных маркеров (наличие избыточной массы тела и наличие нарушения липидного обмена), есть еще и третий маркер – артериальная гипертензия. Метаболический синдром, в недрах которого собственно и начинается история от преддиабета к диабету с инсулинотерапией.

– На 54 Конгрессе EASD в 2018 году большое внимание было уделено изменению медикаментозной терапии СД2, основанной на доказательной базе завершенных клинических исследований по оценке влияния сахароснижающих препаратов, в частности агПП-1. Можно ли считать лираглутид альтернативой метформину?

– Очень важный и обоснованный вопрос, потому что лираглутид на сегодняшний день занимает особую позицию. И благодаря доказательной базе, в частности исследованию LEADER® по оценке конечных сердечно-сосудистых точек, был изменен и обновлен Консенсус по управлению гликемией при сахарном диабете 2 типа. Даже в этом классе агонистов рецепторов ГПП-1 на сегодняшний день, другие препараты не показали подобных данных, а именно, снижение риска сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности, что очень важно. У лираглутида выявлено много негликемических эффектов, которые привлекают наше внимание.

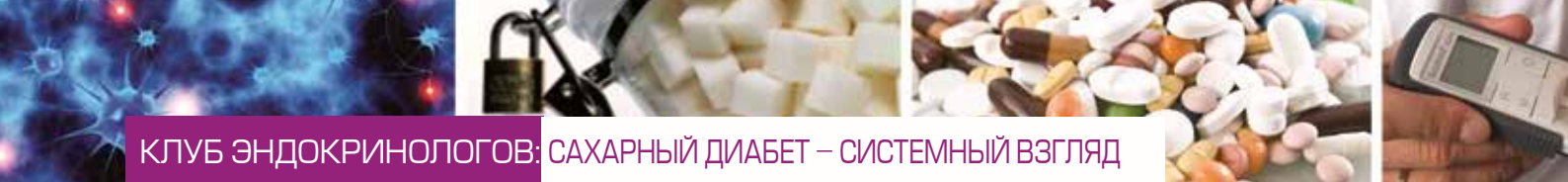
На сегодняшний день препаратом первой линии остается метформин, т.к. это связано с экономической составляющей. Но должна сказать,

что на метформин, который мы хорошо знаем и любим, порядка 20% пациентов «не отвечает». Поэтому очень важно при назначении препарата оценивать эффективность. Недаром в Консенсусе заложена оценка гликированного гемоглобина через 3 месяца. Но уже на более ранних сроках при самоконтроле с помощью глюкометров мы видим по уровню гликемии – есть эффект или нет. А пока мы назначаем метформин всем, за исключением тех случаев, при которых он противопоказан (указанных в Инструкции по медицинскому применению), либо имеет место непереносимость препарата. В таких случаях мы можем рассматривать лираглутид как препарат первой линии.

– Людмила Александровна, насколько снижение массы тела достаточно для предотвращения развития осложнения? Возможно ли при применении лираглутида длительное поддержание компенсации углеводного обмена с целью профилактики сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2?

– Безусловно, что касается снижения массы тела – это не всегда достаточное условие. Важно, что снижение массы тела требует очень высокой степени мотивации. Здесь нужна психологическая поддержка. Дело в том, что у пациентов с ожирением нередко возникает зависимость от еды. И причиной является очень сложный множественный дисбаланс, в том числе гормональный. А в плане препаратов, которые могут оказать помощь, лираглутид – это тот препарат, на который есть максимальное количество «ответчиков», у которых мы видим снижение массы тела.

Хотелось подчеркнуть, что препарат лираглутид уникален еще и тем, что он существует в двух вариантах: препарат «Виктоза®» с максимальной дозировкой 1,8 мг показан для лечения СД 2 типа; и в дозе 3,0 мг, где на первом месте отмечено показание «Для лечения ожирения», причем процент пациентов, отвечающих на лечение на него составляет 65%. Другие препараты, в частности, периферического действия, или комбинированные не дают такой процент «ответчиков». Это очень важно. Есть еще доказательная база эффективности лираглутида по сердечно-сосудистым исходам, т.е. улучшение сердечно-сосудистого прогноза. Поэтому, конечно, длительное поддержание компенсации углеводного обмена уже само по себе является профилактикой сердечно-сосудистых исходов, так называемого создания положительной метаболической памяти, а с другой стороны негликемический эффект лираглутида через ряд других механизмов способствует улучшению кардиологического прогноза.



- На прошедшем в Алматы Национальном Совете Экспертов большое внимание было уделено особенностям лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов пожилого возраста. А каковы причины развития СД 2 типа в детском и подростковом возрасте?

– На сегодня пациентов с диабетом 2 типа так много, что эксперты называют СД 2 типа «синдемой», т.е. одновременное наличие более двух эндемий (сердечно-сосудистой, почечной, печеночной патологий).

Для детского и подросткового возраста в основном характерен диабет 1 типа. Сегодня мы уже видим детей и подростков с диабетом 2 типа. Однако хочу сделать акцент, что Американская диабетологическая ассоциация (ADA) считает, что в будущем количество диабета 2 типа у детей и подростков будет увеличиваться. И более того, ADA прогнозирует, что количество осложнений при 2 типе диабета будет больше и развиваться они будут быстрее, чем при 1 типе СД.

Диабет 1 типа, лидирующий как аутоиммунный процесс, требует назначения инсулинотерапии, причем лечение инсулином постоянное. Возможно, что-то в будущем поменяется. Причину аутоиммунного процесса трудно назвать, т.к. есть предположения, что причины могут быть разные. Проблема нарушения собственного иммунитета является приоритетной в иммунологии, но до сих пор она не решена.

- Какая группа сахароснижающих препаратов для лечения диабета 2 типа наиболее безопасна для детей и подростков, и в какой лекарственной форме предпочтительнее использовать сахароснижающие препараты при СД2 для данной категории больных?

– Начнем со второй части вопроса. Детям хотелось бы давать таблетированные препараты. Понятно, любая инъекция всегда связана с отрицательными эмоциями. Хотя на сегодняшний день инъекционные средства стали лучше: более тонкие иглы с лазерной заточкой меньше повреждают кожные покровы, меньше раздражают кожные нервные окончания, что приводит к меньшему болевому эффекту. Но тем не менее инъекция – есть инъекция!

Относительно первой части вопроса. При СД2 этой категории больных назначаем метформин, но не всегда этого достаточно. Тогда возникает необходимость во втором препарате – инсулине. В настоящее время идут исследования по инкретиновой группе препаратов с целью оценки безопасности этих препаратов в детском и подростковом возрасте. Поэтому вполне возможно, что в скором буду-

щем будет расширен список препаратов лечения СД2 у детей и подростков.

- Людмила Александровна, Вы упомянули о кардио- и нефропротективных свойствах лираглутида. Имеются ли данные клинических исследований по улучшению когнитивных функций у пациентов при применении лираглутида?

– Да, такие данные есть. Но эти клинические исследования носят характер пилотных при целом ряде психологических отклонений, и даже психиатрических заболеваний. Пока это начальные исследования, но они обнадеживают.

- Насколько обосновано создание комбинации деглудека с лираглутидом? В чем принципиальное отличие в механизме действия и каковы преимущества?

– Очень интересный вопрос. Начнем со второй части вопроса – принципиальном отличии в механизме действия и преимуществах.

Мы с вами подошли еще к одной особенности обновленного последнего Консенсуса по управлению гликемией при диабете 2 типа. Агонисты рецепторов ГПП-1, в частности лираглутид проложил дорогу изменениям, поскольку лираглутид снижает и массу тела, и имеет низкий риск гипогликемии по сравнению с плацебо, и, более того, исследования этого препарата показали, что он может быть более эффективен, чем инсулин. Это удивительно, тем не менее это так. Потому что этот препарат обладает глюкозозависимым эффектом, т.е. он может развернуть максимальную мощь тогда, когда это нужно. Поэтому, поскольку мы сегодня не можем обойтись без инсулинотерапии, возникла мысль об их совместном приеме – это первый этап. А второй этап – это объединение препаратов в одном флаконе.

Относительно механизма действия очень важно пояснить, что инсулин заменяет собственную секрецию тогда, когда той уже совсем нет, либо она резко нарушена. Что делает лираглутид? Он обладает инсулинстимулирующим действием. Мы же понимаем, что, если β -клетки в очень плохом состоянии, этот эффект будет проявляться мало. Но у лираглутида есть еще и другой эффект: он управляет не только β -клетками, который вырабатывает инсулин, но и α -клетками, которые вырабатывают глюкагон.

В чем принципиальная особенность? Дело в том, что, когда β -клетки гибнут, α -клетки размножаются и занимают «жилплощадь» β -клеток. Более того, начинают вырабатывать глюкагон, который в свою очередь вносит значительный вклад в повышение уровня гликемии. Поэтому, конечно, одной

Виктоза® (лираглутид)

- Регуляция гликемии
- Снижение массы тела





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 (метформин или производными сульфонилмочевины) или с двумя препаратами (метформин и производными сульфонилмочевины или метформин 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 Казахстане
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



инсулинотерапией мы не можем справиться: мы даем инсулин, повышаем дозу, а в ответ видим большую секрецию глюкагона, который этому противостоит. Поэтому очень важно управлять глюкагоном.

Есть, наконец, еще одна составляющая. Дело в том, что агППП-1, в частности лираглутид, сохраняет β -клетку. Почему очень важно начинать применять его как можно раньше? Этот же эффект показывают и другие инкретиновые препараты. То есть этот эффект характерен в целом для этих групп препаратов. Но у агонистов рецепторов ГПП-1 наблюдается более мощный эффект. Поэтому сегодня мы говорим «инъекционная терапия», которая кроме инсулина включает в себя агППП-1. И в обновленном Консенсусе рекомендовано инъекционную терапию начинать именно с агонистов ГПП-1. Аналоги ГПП, появившись в виде инъекций, «обгоняют» инсулины. Но если с β -клетками все очень плохо, то необходима подмога в плане инсулина. И получается, что мы берем два шприца, таким образом увеличивается количество инъекций. Поэтому возникла необходимость объединить в одном шприце два компонента. И удивительно, что инсулин деглудек с лираглутидом очень хорошо совместимы в одном флаконе, причем в точных соотношениях, что облегчает их титрацию.

Следует отметить, что деглудек в сочетании с лираглутидом очень четко «работают» в течение суток, не мешая, а наоборот помогая друг другу.

И мне хотелось бы сделать маленькую ремарку: случилось фантастическое событие – создан препарат этой же группы «Семаглутид» в таблетированной форме. На сегодняшний день пока не имеем его в кли-

нической практике, но он уже подан на одобрение в FDA.

– Каковы перспективы применения иДегЛир в терапии СД2?

– Во-первых, следует подчеркнуть, что деглудек – это второе поколение базальных аналогов с наименьшим риском гипогликемии, что увеличивает безопасность препарата.

Назначение комбинации двух уникальных компонентов в одном флаконе сокращает количество инъекций.

Более раннее назначение комбинированного препарата не приводит к увеличению массы тела, в отличие от монотерапии инсулином.

Препарат контролирует гликемию и базальную, и постпрандиальную.

Раннее назначение препарата способствует тому, что лираглутид защищает β -клетки, управляет α -клетками, доза инсулина существенно меньше, риск гипогликемии низкий.

Таким образом, раннее назначение двух препаратов в одном шприце с тонкой иглой с лазерной заточкой позволяет нам говорить о том, что у нас есть вполне обоснованные надежды на более раннее достижение компенсации, управление диабетом и оставку его дальнейшего прогрессирования.

– Людмила Александровна, спасибо большое за беседу.

Беседовала Айгуль Рахметова

Список литературы

1. Базарбекова Р.Б., Нурбекова А.А., Даньярова Л.Б., Досанова А.К. Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета. – Алматы, 2016.
2. ADA «Стандарты медицинской помощи при диабете», 2018.
3. Melanie J. Davies, David A. D'Alessio, Judith Fradkin et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetes Care. – 2018 Sep; dci180033. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
4. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, 2013.
5. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» по ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., 7-ой выпуск, 2015. Сахарный диабет. – 2015; 18 (1S): 1–112.
6. 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].
7. Billings L.K., Doshi A., Gouet D., Oviedo A., Rodbard H.W., Tentolouris N., Grøn R., Halladin N., Jodar E. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin; DUAL VII Randomized Clinical Trial. Diabetes Care. – 2018 Feb 26. pii: dc171114. doi: 10.2337/dc17-1114.
8. Инструкция по медицинскому применению препарата деглудек, www.ndda.kz.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата лираглутид, www.ndda.kz.
10. 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.

Материал подготовлен в рамках осуществления научной и образовательной деятельности при поддержке компании Ново Нордиск.

Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

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

Возможности снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в свете новых стандартов медицинской помощи



«Эндокринология – это, в основном, женская специальность! Мы, мужчины, в большей степени, как присоединившиеся», – отметил глава Института эндокринологии, диабетологии и метаболических заболеваний (г. Рамат Ган, Израиль) Евгений Мошкович в начале своего выступления на АШЭ (Алматинской школе эндокринологов 2019) – традиционной ежегодной международной конференции врачей-эндокринологов «Возможности снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в свете новых стандартов медицинской помощи».

В настоящее время во всем мире актуальны проблемы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), лидера причин смертности пациентов с сахарным диабетом (СД). По данным ВОЗ, число больных СД в мире к концу 2015 г. достигло 415 млн. Причем, большинство пациентов на момент постановки диагноза СД уже имеют признаки осложнений, что связано с длительным бессимптомным течением заболевания. Безусловно, это приводит к сокращению продолжительности жизни пациентов.

Известно, что наличие СД 2 типа увеличивает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний в 2–4 раза. Атеросклероз, как патогенетическая основа

данных заболеваний, по сравнению с «недиабетической» популяцией, развивается у пациентов с СД в среднем на 10 лет раньше, прогрессирует быстрее и чаще дает осложнения. Смертность от ССЗ у больных ИБС, ассоциированной с СД, достигает 70–75%.

СД является независимым от содержания холестерина, курения и артериального давления (АД) фактором коронарного риска; пятилетняя смертность после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), а также смертность больных с нестабильной стенокардией и ИМ без элевации ST в группе пациентов с СД в 2 раза выше, чем в группе без СД. В соответствии с патоморфологическими и ангиографическими данными для ИБС, для больных СД характерно

более распространенное (трехсосудистое поражение), диффузное (многоsegmentарное поражение в одной артерии) и дистальное поражение коронарных артерий, кроме того, атеросклероз при СД 2 типа чаще имеет мультифокальный характер, а наряду с коронарными артериями распространяется и на другие артериальные бассейны.

Метаболические нарушения при СД 2 типа формируют комплекс факторов риска для сердечно-сосудистой системы, включающий ожирение, дислипидемию, характеризующуюся в основном гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности, гиперинсулинемию и инсулинорезистентность (ИР). Их коррекция предусматривает



адекватную сахароснижающую, антигипертензивную и гипополипидемическую терапию.

Как известно, существует связь между гипергликемией и ССЗ. В результате хронической гипергликемии происходит интенсивное образование свободных радикалов, которые могут связываться с молекулами липидов и приводить к раннему развитию атеросклероза. Активные формы кислорода, которые образуются вследствие запуска оксидативного стресса, вызывают нарушение функции главного антиатерогенного вещества эндотелия – оксида азота, тем самым приводят к эндотелиальной дисфункции, а следовательно, к развитию и прогрессированию сосудистых осложнений.

В исследовании DECODE выявлено, что повышение уровня гликемии более 8 ммоль/л увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии в 2 раза. При этом максимальный уровень смертности был отмечен в группе повышенного уровня глюкозы в крови через 2 часа после еды. В то же время снижение этого показателя всего лишь на 2 ммоль/л уменьшало риск смертельного исхода при СД на 20–30%. Аналогичное 12-летнее исследование, включившее 95 783 человека, выявило, что повышение уровня гликемии до 7,8% сопровождалось ростом риска ССЗ в 1,58 раза.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) признан «золотым стандартом» в оценке гликемического статуса пациентов с диабетом. По результатам проспективного клинического исследования HOPE, наблюдается взаимосвязь уровня HbA_{1c} с относительным риском развития ССЗ у пациентов с СД 2 типа. В исследовании ADVANCE увеличение уровня HbA_{1c} на 1% (начальный уровень HbA_{1c} от 6,5%) почти в 2 раза повышало риск сердечно-сосудистых осложнений, а при исходном уровне HbA_{1c} от 7% уже возрастал риск и макрососудистых заболеваний на 38%. В то же

время снижение этого показателя на 1% нивелировало риск сердечно-сосудистых событий на 26%, а макрососудистых – на 22%, также произошло снижение сердечно-сосудистой и общей смертности на 25% и 22% соответственно.

Хорошо известны преимущества интенсивного гликемического контроля в снижении риска осложнений и смертности, особенно когда он начинается сразу после диагностики у молодых пациентов без сопутствующих осложнений. Однако интенсивность гликемического контроля не лишена рисков, таких как гипогликемия, увеличение массы тела, возможные сердечно-сосудистые осложнения и смертность среди пациентов с высоким риском. Эти риски могут определять выбор медикаментов, поэтому предпочтителен индивидуальный подбор терапии.

Эпизоды тяжелой гипогликемии у больных СД 2 типа тесно ассоциированы с риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Исследование ACCORD было прекращено раньше намеченного срока из-за достоверного увеличения в группе интенсивного контроля (в которой частота развития тяжелых гипогликемий была выше более чем в 3 раза) смертности от всех причин на 22%, сердечно-сосудистой смертности – на 35%.

В исследовании ADVANCE у лиц, перенесших тяжелую гипогликемию, чаще выявлялись микро- и макрососудистые осложнения, смертность от сердечно-сосудистых осложнений оказалась более чем в 2,5 раза, а в исследовании VADT в 4 раза выше, чем у остальных пациентов. Во избежание отрицательных последствий интенсификации сахароснижающей терапии должны быть предприняты меры по предупреждению тяжелой гипогликемии, угрожающей жизни пациента.

Также значимым механизмом возникновения и ускоренного прогрессирования ССЗ при СД

служит инсулинорезистентность (ИР). Она независимо от других факторов риска значительно увеличивает предрасположенность к возникновению ССЗ. При ИР высокая частота множественного атеросклеротического поражения коронарных сосудов отмечается больше, чем при сохраненной чувствительности к инсулину.

Ожирение у больных СД – независимый фактор риска развития ССЗ. Висцеральная жировая ткань, как жировое депо, означает наибольший риск развития метаболических осложнений. Висцеральное распределение жировой ткани является ключевым в развитии диабетогенных, атерогенных, протромботических и воспалительных метаболических нарушений, которые называют «метаболический синдром». Висцеральное ожирение ассоциируется в исследованиях с многососудистым поражением коронарного русла и с большей степенью повреждения кардиомиоцитов при ИМ, о чем свидетельствуют более высокие максимальные значения общей креатинфосфокиназы и ее сердечной фракции МВ у лиц с висцеральным ожирением.

Снижение массы тела на 5–10% соотносится с улучшением гликемического контроля, а также со снижением факторов риска развития ССЗ – ИР, АД, уровня холестерина и триглицеридов, маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции.

«В 2008 году в мире произошли изменения в эндокринологии и диабетологии, благодаря которым был достигнут значительный прогресс в борьбе с сахарным диабетом. Если раньше мы лечили болезнь, то сейчас акцент делается на индивидуальный подход к каждому пациенту», – напоминает доктор Мошкович.

«Течение болезни у всех протекает по-разному, поэтому не должно быть общих стандартных методик лечения сахарного диабета. Я сам видел пациентов, у которых гликированный гемоглобин часто колеблется в райо-

не 10–15 единиц, но они при этом живут без осложнений на протяжении 20 лет. А есть такие, у кого с момента постановки диагноза прошло пару месяцев, а у них уже ярко выражена диабетическая ретинопатия и нефропатия, они уже перенесли инфаркт», – говорит доктор.

Современный оптимальный сахароснижающий препарат должен не только эффективно контролировать гликемию, но и снижать риск развития ССЗ, оказывая протективное действие на основные органы-мишени.

Несмотря на то что согласно современным клиническим руководствам метформин считается «препаратом первой линии» для лечения сахарного диабета 2 типа, большая доля пациентов нуждается в комбинированной сахароснижающей терапии, ведь СД2 имеет прогрессирующий характер.

«Обновленный консенсус EASD-ADA рекомендует учитывать наличие сердечно-сосудистых заболеваний на ранних этапах выбора лечения», – отмечает доктор Мошкович.

В последние годы появилось сразу несколько новых классов сахароснижающих препаратов с различными механизмами действия. Они, кроме положительного влияния на углеводный обмен обладают также способностью корректировать и другие метаболические нарушения, являющиеся факторами риска развития и прогрессирования осложнений СД.

Согласно обновленному руководству EASD-ADA для пациентов с подтвержденным АС ССЗ рекомендованы 2 класса препаратов:

- арГПП-1 с доказанным эффектом на снижение ССЗ: лираглутид > семаглутид > эксенатид
- иSGLT2 с доказанным эффектом на снижение ССЗ: эмпаглифлозин > канаглифлозин.

В исследовании LEADER было показано статистически значимое снижение на 13% трехкомпонентной конечной точки (смерть

от ССЗ, нефатальный ИМ или инсульт) на фоне применения лираглутида в максимальной дозе 1,8 мг. Существует мнение, что кардиопротективный эффект агонистов ГПП-1 может быть обусловлен таким механизмом действия, как экспрессия рецепторов ГПП-1 в миокарде и коронарных артериях, что увеличивает сердечный выброс без влияния на частоту сердечных сокращений и обеспечивает вазодилатирующее действие.

Ингибитор натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2 – sodium-glucose co-transporter-2) – новый класс пероральных сахароснижающих препаратов, которые снижают концентрацию глюкозы в крови за счет снижения реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах и стимуляции ее выведения с мочой. Причем действие ингибиторов SGLT2 – глюкозозависимое и становится минимальным при снижении уровня глюкозы плазмы ниже 5 ммоль/л, поэтому их применение связано с гораздо меньшим риском гипогликемии по сравнению с сахароснижающими препаратами, действие которых зависит от секреции инсулина или степени ИР. По данным клинического исследования EMPA-REG OUTCOME®, на фоне терапии эмпаглифлозином статистически значимо снизился относительный риск смерти от сердечно-сосудистых причин (на 38%), госпитализации по поводу сердечной недостаточности (на 35%) и смерти от всех причин (на 32%). Снижение сердечно-сосудистого риска при использовании ингибиторов SGLT2 связано с инсулиннезависимым механизмом действия, индуцирующим осмотический диурез, снижение массы тела и систолического АД. Прогностически значимыми негликемическими эффектами ингибиторов SGLT2 может быть способность снижать концентрацию мочевой кислоты, альбуминурию, умеренно воздействовать на липидный спектр крови.

Результаты клинических исследований продемонстрировали, что глюкозурия, вызываемая ингибиторами SGLT2, также опосредованно способствует улучшению секреции инсулина β-клетками и чувствительности периферических тканей к инсулину вследствие устранения фактора глюкозотоксичности и снижения массы жировой ткани. Кроме того, имеются данные о способности этой группы препаратов уменьшать вариабельность гликемии.

Таким образом, современным подходом к управлению СД 2 типа является внедрение инновационных сахароснижающих препаратов, использование которых связано с минимальным риском развития и прогрессирования ССЗ. Помимо гликемического контроля желательно, чтобы сахароснижающие препараты оказывали влияние и на другие факторы риска развития ССЗ – вариабельность гликемии, массу висцерального жира, уровни адипокинов, мочевой кислоты и другое.

Влияние эмпаглифлозина на снижение риска госпитализаций по поводу СН не зависело от наличия сердечно-сосудистого заболевания исходно, эти данные убедительно подтверждают данные исследования EMPA-REG OUTCOME®, в котором эмпаглифлозин снижал относительный риск госпитализаций по поводу СН на 35% у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием.

Результаты оценки эффективности эмпаглифлозина, полученные в рамках исследования в условиях реальной клинической практики EMPRISE® (EMPagliflozin comparative effectiveness and Safety [сравнительная эффективность и безопасность эмпаглифлозина]), демонстрируют, что в условиях повседневной клинической практики в США при применении эмпаглифлозина отмечается снижение относительного риска



госпитализации в связи с сердечной недостаточностью на 44% по сравнению с терапией ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Результаты исследования EMPRISE®, которые включали более 35 000 пациентов с сахарным диабетом 2 типа за период наблюдения с августа 2014 г. по сентябрь 2016 г., были представлены в рамках научного конгресса Американской кардиологической ассоциации 2018 (American Heart Association®, АНА) в Чикаго.

Полные результаты исследования EMPRISE® покажут клиническую картину применения эмпаглифлозина в условиях повседневной клинической практики за период с 2014 г. до 2019 г., включая сравнительную эффективность, профиль безопасности, использование ресурсов здравоохранения по сравнению с часто назначаемыми ингибиторами ДПП-4. Результаты по эффективности будут обновляться по мере получения новых данных.

Таким образом, учитывая убедительные аргументы благопри-

ятного влияния на сердечно-сосудистые исходы селективных ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа, прежде всего эмпаглифлозина, следует рассматривать эту группу сахароснижающих препаратов как предпочтительную терапию для пациентов с СД2 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

*Материал подготовила
Валентина Владимировская*

Список литературы

1. Stratton I.M., et al. BMJ. – 2000; 321: 405–412.
2. Zinman B. et al N. Engl J. Med. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
3. Sattar N., McLaren J., Kristensen S.L., et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms?
4. Basile J.N. The potential of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM). Diabetologia. – 2016; 59 (7): 1333–9.
5. McMurray J. EMPA-REG – the «diuretic hypothesis». J. Diabetes Complications. – 2016; 30: 3–4. J. Diabet Complications. – 2013; 27: 280–6.
6. N. Engl J. Med. – 2008; 358: 2545–2559.
7. Nissen S.E. Ann Intern Med. – 2012; 157: 671–672.
8. Nissen S.E., et al. JAMA. – 2005; 294: 2581–2586.
9. Nissen S.E., et al. N. Engl J. Med. – 2007; 356: 245–271.
10. ACCORD Study Group. N. Engl J. Med. – 2008; 358: 2545–2559.
11. ACCORD Study Group. N. Engl J. Med. – 2008; 358: 2545–2559.
12. ADVANCE Collaborative Group. N. Engl J. Med. – 2008; 358: 2560–2572.
13. Duckworth W., et al. N. Engl J. Med. – 2009; 360: 129–139.
14. Holman R.R., et al. N. Engl J. Med. – 2008; 359: 1577–1589.
15. A. Kaplan et al. Heart Fail Rev. – 2018; 23: 419–437.
16. EASD/ADA guideline, 2018.
17. Neal B. et al. N. Engl J. Med. – 2017; 377: 644.
18. Kosiborod M. et al. Circulation. – 2017; 136: 249–259.
19. Khunti K. et al Diabetes Obes Metab. – 2017 Oct 27. doi: 10.1111/dom.1314.
20. Paterno E. et al. AHA 2018; poster 1112.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства* Тражента®

УТВЕРЖДЕНА Приказом председателя Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 06 февраля 2018 г. №Н013415

Торговое название

ТРАЖЕНТА®

Международное непатентованное название

Линаглиптин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – линаглиптин 5 мг, *вспомогательные вещества*: маннитол, крахмал прежелатинизированный, крахмал кукурузный, коповидон, магния стеарат, оболочка *Опадрай® розовый 02F34337*: гипромеллоза 2910, титана диоксид (Е 171), тальк, макрогол 6000, железа (III) оксид красный (Е 172).

Описание

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, светло-красного цвета, с гравировкой символа компании на одной стороне таблетки и гравировкой «D5» на другой стороне.

Показания к применению

Препарат ТРАЖЕНТА показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа как дополнение к диете и физическим упражнениям с целью улучшения гликемического контроля:

Монотерапия При непереносимости метформина или при наличии противопоказаний к его применению вследствие почечной недостаточности.

Комбинированная терапия В комбинации с другими противодиабетическими лекарственными препаратами, в том числе с инсулином, пациентам с недостаточным гликемическим контролем. Имеющиеся данные о различных комбинациях см. в разделах «Фармакодинамика», «Особые указания», «Лекарственные взаимодействия».

Способ применения и дозы

Дозировка Рекомендуемая доза составляет 5 мг линаглиптина (1 таблетка) один раз в сутки. При назначении линаглиптина в комбинации с метформином, доза метформина должна поддерживаться, а линаглиптин принимают в качестве сопутствующего препарата.

При применении линаглиптина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина для снижения риска развития гипогликемии.

Особые группы пациентов **Почечная недостаточность** У пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Печеночная недостаточность Исследования фармакокинетики показывают, что у пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется, однако достаточный клинический опыт в отношении таких пациентов отсутствует.

Пациенты пожилого возраста На основании возраста необходимости в коррекции дозы нет. Клинических данных у пациентов старше 80 лет недостаточно, поэтому необходимо проявлять осторожность при назначении в данной группе пациентов.

Дети Эффективность и безопасность применения линаглиптина у детей и подростков до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат ТРАЖЕНТА принимается внутрь, независимо от времени и приема пищи. В случае пропуска, препарат следует принять как можно скорее. Не следует принимать двойную дозу в один и тот же день.

Побочные действия

Табличный список нежелательных реакций Из-за влияния фоновой терапии на нежелательные реакции (например, на гипогликемию) нежелательные реакции анализировались и отображались на основании соответствующих режимов лечения (монотерапия, вспомогательный препарат при терапии метформином, вспомогательный препарат при комбинированной терапии метформином и сульфонилмочевинной, а также вспомогательный препарат при терапии инсулином).

Плацебо-контролируемые исследования включают исследования, в которых линаглиптин назначался в качестве: краткосрочной монотерапии в течение не более 4 недель; монотерапии в течение ≥ 12 недель; вспомогательного препарата при терапии метформином; вспомогательного препарата при комбинированной терапии метформином и сульфонилмочевинной; вспомогательного препарата при комбинированной терапии метформином и эмпаглифлозином; вспомогательного препарата при терапии инсулином совместно с метформином или без него.

Нежелательные реакции перечислены в порядке убывания абсолютной частоты. Частоты заданы как «очень часто» (1/10); «часто» (от 1/100 до <1/10); «нечасто» (от 1/1000 до <1/100); «редко» (от 1/10 000 до <1/10000); «очень редко» (<1/10 000), «неизвестно» (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Сообщения о непредвиденных нежелательных реакциях, полученных в ходе пострегистрационного опыта применения, имеют большое значение. Они необходимы для дальнейшего мониторинга соотношения «польза/риск» для лекарственного препарата. Просим работников здравоохранения сообщать о любых непредвиденных нежелательных реакциях.

Противопоказания

Сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; беременность, период лактации; детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Оценка взаимодействий in vitro. Линаглиптин является слабым конкурентным ингибитором СYP3A4 (изофермент СYP), обладает слабой или умеренной способностью необратимо ингибировать СYP3A4 за счет своего механизма действия, но не ингибирует другие изоферменты СYP. Линаглиптин не является индуктором изоферментов СYP.

Класс системы органов/ Нежелательная реакция	Линаглиптин (монотерапия)	Линаглиптин + метформин	Линаглиптин + метформин + производные сульфонилмочевины	Линаглиптин + инсулин	Линаглиптин + метформин + эмпаглифлозин
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>					
Назофарингит	нечасто	нечасто	неизвестно	нечасто	неизвестно
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
Реакции гиперчувствительности (например, гиперреактивность бронхов)	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто	неизвестно
<i>Нарушение со стороны метаболизма и питания</i>					
Гипогликемия			очень часто		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
Кашель	нечасто	нечасто	неизвестно	нечасто	неизвестно
<i>Нарушения со стороны ЖКТ</i>					
Панкреатит	неизвестно	неизвестно	неизвестно	нечасто	неизвестно
Запор				нечасто	
Язвенный стоматит*					
<i>Нарушения со стороны кожных покровов</i>					
Ангионевротический отёк*	редко	редко	редко	редко	
Крапивница*	редко	редко	редко	редко	
Сыпь*	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто	
Буллёзный пемфигоид (пузырчатка)*	неизвестно	неизвестно	неизвестно	неизвестно	
<i>Изменения лабораторных показателей</i>					
Повышенный уровень амилазы	редко	нечасто	нечасто	неизвестно	неизвестно
Повышенный уровень липазы**	часто	часто	часто	часто	часто

* на основании опыта пострегистрационного применения

** при повышении уровня липазы $>3 \times \text{ВГН}$, наблюдавшемся в клинических исследованиях

Линаглиптин является субстратом для гликопротеина-P и ингибирует (в небольшой степени) опосредуемый гликопротеином-P транспорт дигоксина. На основании этих результатов и данных, полученных в исследованиях лекарственных взаимодействий *in vivo*, способность линаглиптина вступать в лекарственное взаимодействие с другими субстратами для P-gp считается маловероятной.

Оценка взаимодействий *in vivo*. Действие других лекарственных средств на линаглиптин Приведенные ниже клинические данные свидетельствуют о низком риске клинически значимых лекарственных взаимодействий.

Рифампицин. Многократное применение линаглиптина 5 мг и рифампицина приводило к снижению AUC и C_{max} линаглиптина в стационарный период фармакокинетики соответственно на 39,6% и 43,8% и к снижению ингибирования базальной активности DPP-4 примерно на 30%. Клиническая эффективность линаглиптина, применяющейся в комбинации с активными индукторами P-gp, будет сохраняться, хотя может проявляться не в полной мере. Совместное введение с другими сильными индукторами P-гликопротеина и CYP3A4, например, карбамазепином, фенотропином и фенитоином не изучалось.

Ритонавир. Совместное применение линаглиптина (однократная доза 5 мг внутрь) и ритонавира (многократный прием дозы 200 мг внутрь) увеличивало AUC и C_{max} линаглиптина, примерно в два и три раза соответственно. Несвязанная концентрация, которая обычно составляет 1% от терапевтической дозы линаглиптина, увеличилась в 4–5 раз после совместного назначения ритонавира. Имитация равновесной концентрации линаглиптина в плазме с ритонавиром или без него показала, что увеличение воздействия не связано с повышенным накоплением. Эти изменения фармакокинетики линаглиптина не считались клинически значимыми. Поэтому клинически существенные взаимодействия с другими ингибиторами P-гликопротеина/СТР3A4 не ожидаются, и изменений дозирования не требуется.

Метформин. Комбинированная терапия метформина (многократный ежедневный прием дозы 850 мг 3 раза в день) и линаглиптина в высшей терапевтической дозе (10 мг 1 раз в день) не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики линаглиптина или метформина.

Производные сульфонилмочевины. Комбинированная терапия линаглиптина внутрь (5 мг) и однократной дозы 1,75 мг глибенкламида (глибурид) не изменяет устойчивое состояние фармакокинетики линаглиптина.

Воздействие линаглиптина на другие лекарственные препараты

Линаглиптин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глибенкламида, симвастатина, варфарина, дигоксина или оральных контрацептивных препаратов; таким образом, имеются данные исследований *in vivo*, говорящие о низкой способности данного препарата к взаимодействию с субстратами CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-гликопротеином и субстратами транспортеров органических катионов (ТОК).

Метформин. Совместное применение многократных суточных доз линаглиптина 10 мг и метформина (субстратом ТОК) 850 мг не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики метформина.

Таким образом, линаглиптин не является ингибитором транспортных молекул органических катионов.

Производные сульфонилмочевины. Совместное применение многократных пероральных доз линаглиптина 5 мг и однократной дозы 1,75 мг глибенкламида (глибурид) приводило к клинически несущественному снижению AUC и C_{max} глибенкламида на 14%. Поскольку глибенкламид метаболизируется в основном CYP2C9, эти данные также подтверждают вывод о том, что препарат ТРАЖЕНТА не является ингибитором CYP2C9. Клинически значимые взаимодействия не ожидаются и с другими производными сульфонилмочевины (например, глипизидом, толбутамидом и глимепиридом), которые, как и глибенкламид, в основном метаболизируются с участием CYP2C9.

Дигоксин. Многократное применение линаглиптина в дозе 5 мг в сутки и дигоксина в дозе 0,25 мг в сутки не оказывает влияния на фармакокинетику дигоксина. Таким образом, линаглиптин не является ингибитором опосредованного P-гликопротеином транспорта *in vivo*.

Варфарин. Многократное применение линаглиптина в дозе 5 мг в сутки, не изменяло фармакокинетику однократной дозы S(-) или R(+) варфарина, являющегося субстратом для CYP2C9.

Симвастатин. Многократные суточные дозы линаглиптина оказывали незначительное влияние на фармакокинетику симвастатина (чувствительного субстрата CYP3A4). После ежедневного приема линаглиптина в высшей терапевтической дозе 10 мг и симвастатина 40 мг в течение 6 дней, AUC симвастатина увеличилась на 34%, а C_{max} в плазме на 10%.

Оральные контрацептивные препараты. Применение линаглиптина в дозе 5 мг с левоноргестрелом или этинилэстрадиолом не изменяет устойчивое состояние фармакокинетики этих препаратов.

Особые указания

Общие указания Препарат ТРАЖЕНТА противопоказан пациентам с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Гипогликемия Частота возникновения гипогликемии при монотерапии линаглиптином сопоставима с плацебо. При применении линаглиптина в составе комбинированной терапии в сочетании с лекарственными препаратами, которые не вызывают гипогликемию (метформин), частота возникновения гипогликемии при приеме линаглиптина оказалась аналогичной у пациентов, принимавших плацебо.

При назначении линаглиптина в комбинации с производными сульфонилмочевины (на фоне метформина) частота развития гипогликемии была выше в сравнении с плацебо.

Производные сульфонилмочевины и инсулин вызывают гипогликемию. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении линаглиптина в комбинации с производными сульфонилмочевины и (или) инсулина. Возможно снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина.

Острый панкреатит При применении ингибиторов DPP-4 возможен риск развития острого панкреатита. В ходе пострегистрационных исследований было зафиксировано развитие острого панкреатита у пациентов, принимавших линаглиптин. Пациентов необходимо проинформировать о характерных симптомах острого панкреатита. В случае развития панкреатита прием препарата ТРАЖЕНТА следует прекратить. При подтверждении острого панкреатита лечение с препаратом ТРАЖЕНТА не следует возобновлять. Пациентам с установленным диагнозом панкреатита в истории болезни необходимо проявлять особую осторожность.

Пузырчатка Существуют пострегистрационные сообщения о возникновении пузырчатки у пациентов, принимавших линаглиптин. При подозрении на пузырчатку следует прекратить прием препарата ТРАЖЕНТА.

Беременность, период лактации и фертильность Нет сведений о прямых или косвенных вредных воздействиях, относящихся к репродуктивной токсичности. В качестве меры предосторожности применение препарата ТРАЖЕНТА во время беременности не рекомендуется.

Имеются фармакокинетические данные об экскреции линаглиптина/метаболитов с грудным молоком. Риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не исключен. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/воздержании от терапии с применением линаглиптина следует принимать, учитывая преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Исследования по воздействию препарата на фертильность у людей не проводились.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами Препарат не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Следует предупредить пациентов о риске развития гипогликемии, особенно при приеме в комбинации с производными сульфонилмочевины и/или инсулином.

Передозировка

Симптомы: есть данные, что однократные дозы линаглиптина, достигавшие 600 мг (в 120 раз превышавшие рекомендуемую дозу), переносились хорошо. Данные применения доз, превышающих 600 мг, у человека отсутствуют.

Лечение: симптоматическое. В случае передозировки целесообразно использовать обычные поддерживающие меры, например, удалить не всосавшийся препарат из желудочно-кишечного тракта, при необходимости осуществлять клинический мониторинг и использовать клинические меры, принятые в учреждении.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 3 контурных 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.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Вест-Вард Колумбус Инк., Колумбус, США

Владелец регистрационного удостоверения

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Ингельхайм, Германия

Адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии от потребителей лекарственных средств, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселшафт м.б.Х» в РК
Юридический и почтовый адрес:
050008, г. Алматы, пр. Абая, 52. БЦ «Innova Tower», 7 этаж
Тел: +7-727-250-00-77. Факс: +7-727-244-51-77
PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenheim.com



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ТРАЖЕНТА®, УТВЕРЖДЕННОЙ ПРИКАЗОМ МЗРК ОТ 06 ФЕВРАЛЯ 2018 Г. №N013415

Опубликовано при поддержке филиала компании Берингер Ингельхайм Фарма Геселшафт мбХ в Республике Казахстан

* Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Тражената®, утвержденная приказом №N013415 МЗРК от 06 февраля 2018 г. доступна на сайте www.dari.kz

Злоупотребления лекарственными средствами в практике эндокринолога



И.В. Мадьянов¹ – д.м.н., профессор, А.В. Голенков² – д.м.н., профессор

¹ ГАУ ДПО ИУВ МЗ ЧР, г. Чебоксары

² ФГБОУ ВО ЧГУ им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары

В статье обобщены случаи злоупотребления лекарственными препаратами пациентами эндокринного профиля. Проанализировано 57 700 обращений на амбулаторный прием к эндокринологам и госпитализаций в эндокринологические стационары. Делается вывод о сложности ведения эндокринологических пациентов, злоупотребляющих наркотиками. Решение этой проблемы требует совместных усилий эндокринологов, наркологов, психиатров и психологов.

Ключевые слова: злоупотребление гормональными препаратами, саморазрушающее поведение, симпозиум, эндокринологическая практика, эндокринология, психоневрология.

I.V. Madyanov, A.V. Golenkov

Drug abuse in the practice of the endocrinologist

The article summarizes the cases of endocrine drug abuse by patients. 57 700 calls for outpatient admission to endocrinologists and admission to endocrinological hospitals were analyzed. It is concluded that it is difficult to manage endocrinological patients who abuse drugs. Solution of this problem requires joint efforts of endocrinologists, drug treatment specialists, psychiatrists and psychologists.

Keywords: hormonal drug abuse, self destructive behavior, endocrinological practice, endocrinology, neuropsychiatry.

25 лет назад нами было описано 8 случаев активного стремления пациентов вызывать у себя гипогликемии путем инъекций инсулина. Причем если в 7 случаях инсулинотерапия была исходно инициирована врачами по поводу сахарного диабета (СД) и впоследствии больные самостоятельно неоправданно увеличивали себе дозы инсулина, то в одном случае показания к инсулинотерапии отсутствовали, а решение о регулярных инъекциях инсулина было принято самой пациенткой, не страдающей СД. Стремление к аутоятрогенным гипогликемиям в этих случаях мы объясняли нетипичным эйфоризирующим действием сниженных концентраций глюкозы крови на отдельную категорию индивидуу-

мов [1]. Эти факты были доведены до медицинских специалистов региона (эндокринологов, наркологов, психиатров), что обеспечило в последующие годы соответствующую настороженность врачей и более активное выявление новых случаев злоупотреблений лекарственными препаратами, в том числе среди пациентов эндокринологического профиля.

Целью настоящего исследования явился анализ случаев злоупотреблений лекарственными средствами в эндокринологической практике.

Материалы и методы исследования

Проанализировано 57 700 обращений на амбулаторный прием

к эндокринологам и госпитализаций в эндокринологические стационары Чувашской Республики за 25-летний период (1990–2014 гг.). Злоупотребления лекарственными препаратами (в том числе гормональными средствами, аналогами, агонистами и антагонистами гормонов) диагностировали при длительном и неоправданном их приеме, часто в повышенных дозах, когда попытки врачей убедить пациента в снижении дозы препарата или его отмене встречали с его стороны сопротивление, несмотря на предостережения о возможности развития соматических осложнений [2].

При статистической обработке полученных результатов использовали пакет программ Statistica 6.0

Таблица 1. Злоупотребление лекарственными средствами среди лиц, обратившихся за медицинской помощью к эндокринологам

Лекарственные средства (группы и/или препараты)	Распространенность, P±mp%		
	Мужчины, n=55	Женщины, n=133	В целом, n=188
Тиреоидные гормоны (преимущественно L-тироксин)	9,1±3,9 n=5	75,2±3,8 n=100	55,9±3,6 n=105
Инсулины и их аналоги	45,5±6,7 n=25	9,2±2,5 n=12	19,7±2,9 n=37
Глюкокортикостероиды	5,5±3,1 n=3	6,8±2,2 n=9	6,4±1,8 n=12
Минералокортикоиды (флудрокортизон)	–	1,5±1,1 n=2	1,1±0,8 n=2
Стероидные анаболики (преимущественно метандростенолон)	18,2±5,2 n=10	–	5,3±1,6 n=10
Тестостерон и его производные	12,7±4,5 n=7	–	3,7±1,4 n=7
Десмопрессин	1,8±1,8 n=1	1,5±1,1 n=2	1,6±0,9 n=3
Комбинированные оральные контрацептивы	–	1,5±1,1 n=2	1,1±0,8 n=2
Соматотропный гормон	3,6±2,5 n=2	–	1,1±0,8 n=2
Кломифена цитрат	3,6±2,5 n=2	–	1,1±0,8 n=2
Фуросемид	–	1,5±1,1 n=2	1,1±0,8 n=2
Спиронолактон	–	0,8±0,8 n=1	0,5±0,5 n=1
Производные витамина D (альфакальцидол)	–	0,8±0,8 n=1	0,5±0,5 n=1
Сибутрамин	–	0,8±0,8 n=1	0,5±0,5 n=1
Каберголин	–	0,8±0,8 n=1	0,5±0,5 n=1

Примечание. Прочерк «–» означает, что случаи злоупотребления данным средством не зарегистрированы.

(StatSoft Inc., США). Количественные параметры представляли в виде средней (M), медианы (Me) и диапазона колебаний значений признака, качественные – в долях (n/N), выраженных в процентах с обозначением ошибки репрезентативности (P±mp%). Сравнение между относительными величинами проводили с помощью критерия χ^2 . В качестве порогового уровня статистической значимости принимали значение $p=0,05$.

Результаты исследования

Злоупотребления лекарственными препаратами встречались с частотой 0,33±0,02% (188/57 700), то есть имели место практически

у каждого трехсотого пациента из числа лиц, обратившихся за эндокринологической помощью. Возраст этого контингента больных варьировал в пределах от 18 до 56 лет, средний возраст составил 33,8 года (Me 30 лет). Среди пациентов заметно преобладали женщины (мужчины – 55 человек, 29,3±3,3%, женщины – 133 человека, 70,7±3,3%; $\chi^2=63,1$, $p<0,001$).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, самым частым злоупотреблением явилось неоправданное применение или использование в завышенных дозах тиреоидных гормонов (преимущественно L-тироксина). На долю этого нарушения приходи-

лось более половины всех случаев злоупотреблений у пациентов эндокринологического профиля, и оно значительно чаще (более чем в 7 раз) встречалось у женщин, чем у мужчин (75,2±3,8% против 9,1±3,9%, $\chi^2=68,9$, $p<0,001$). Вторым по частоте было нарушение, связанное с использованием инъекций инсулина и его аналогов (19,7±2,9%), и оно уже в большей мере было свойственно мужчинам (45,5±6,7% против 9,2±2,5, $\chi^2=32,7$, $p<0,001$). Заключало тройку лидеров лекарственных злоупотреблений неоправданное или нерациональное применение пациентами глюкокортикоидов. Этот вид злоупотреблений заметно уступал по

частоте первым двум и составлял $6,4 \pm 1,8\%$, существенно не отличаясь по встречаемости у женщин ($6,8\%$) и мужчин ($5,5\%$).

В зависимости от исходных причин, обуславливающих начало приема лекарственных средств, которое впоследствии стало трактоваться как злоупотребление, всех пациентов можно было разделить на две большие группы.

Первая группа (95 человек) условно названа нами клинической. Она была составлена из пациентов, которым лекарственные средства исходно выписывались по медицинским показаниям лечащими врачами, а далее пациенты самостоятельно в произвольном порядке меняли схему приема этих препаратов, что часто выражалось или в несвоевременной их отмене, или в необоснованном увеличении дозы.

Вторая группа (93 человека), которую мы условно обозначили как амбулаторная, представлена лицами, которые исходно самостоятельно принимали решение о приеме фармакологических препаратов для достижения определенных «гормональных» или «гормоноподобных» эффектов и только впоследствии были вынуждены обратиться за консультативной помощью к эндокринологу, в том числе из-за побочных эффектов этого лечения.

В клинической группе «тройка лидеров» была той же, что и в общей группе: злоупотребление тиреоидными гормонами составляло $46,3 \pm 5,1\%$ ($n=44$), инсулинами и их аналогами – $35,8 \pm 4,9\%$ ($n=34$), глюкокортикоидами – $12,6 \pm 3,4\%$ ($n=12$).

Подгруппа больных, злоупотребляющих тиреоидными гормонами, преимущественно была представлена женщинами ($95,5 \pm 3,1\%$, 2 из 44) в возрасте от 21 до 53 лет ($M - 37$, $Me - 36$ лет). Исходно тиреоидные гормоны (преимущественно L-тироксин) пациентам этой подгруппы назначались, как правило, при первичном гипотиреозе с заместительной целью, далее под контролем содержания в крови тиреотропного гормона

Таблица 2. Частота отдельных характеристик больных СД, злоупотребляющих инъекциями инсулина, $P \pm m\%$

Признак	Мужчины (n=23)	Женщины (n=11)
СД 1 типа	$87,0 \pm 7,0$ (n=20)	$88,8 \pm 11,6$ (n=9)
Возраст до 40 лет	$69,6 \pm 9,6$ (n=16)	$54,6 \pm 15,0$ (n=6)
«Стаж» СД более 10 лет	$73,9 \pm 9,2$ (n=17)	$45,5 \pm 15,0$ (n=5)
Табакокурение	$69,6 \pm 9,6$ (n=16)	$18,2 \pm 11,6$ (n=2)
Злоупотребление алкоголем	$39 \pm 10,2$ (n=9)	$9,1 \pm 8,7$ (n=1)

(ТТГ) доза L-тироксина регулярно корректировалась. Несмотря на это, указанная категория пациентов характеризовалась наличием клинических признаков тиреотоксикоза и низким уровнем ТТГ в крови. Больные произвольно увеличивали себе дозы гормонального препарата при малейшем ухудшении самочувствия, которое они, как правило, связывали с «нехваткой тиреоидных гормонов в организме».

Пациентам подгруппы злоупотребляющих инъекциями инсулина и его аналогов исходно инсулинотерапия назначалась строго по показаниям и исключительно эндокринологами. Однако в процессе самоконтроля эта категория пациентов не достигала приемлемых значений гликемии, а проводимая ими инсулинотерапия характеризовалась нерациональным режимом инъекций с повышенными дозами инсулина. Как следствие, диабет у этой категории пациентов характеризовался лабильным течением и частыми гипогликемическими состояниями, а также неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена (среднее значение гликированного гемоглобина $8,4\%$, $Me 8,7\%$). При активном наблюдении за этими больными, а также при беседах с ними, опросе их родственников и «соседей» по палате выяснялось, что эти лица преднамеренно увеличивали себе дозу инсулина. Мотивировка таких действий, если о ней удавалось узнать, была разной: от получения при гипогликемии «ощущения опьянения», желаний ни в коем случае не допустить «хоть малейшего повышения сахара в крови» до стремления продемонстрировать окружающим

(чаще врачам) тяжесть течения СД. В целом такое поведение больных СД укладывалось в рамки так называемого «саморазрушающего поведения», для которого свойственны хронические или периодические нарушения режима лечения СД, преднамеренно производимые самим пациентом [3]. Этот тип поведения в большей мере был свойствен мужчинам ($67,7 \pm 8,0\%$, 23 из 34), преимущественно страдающим СД 1 типа, в возрасте до 40 лет, в большинстве своем имеющим длительный (более 10 лет) «стаж» заболевания и обнаруживающим склонность к таким вредным привычкам, как табакокурение и злоупотребление алкоголем (табл. 2).

Поведение 4 пациентов из этой подгруппы в большей мере соответствовало симулятивному расстройству, описываемому как синдром Мюнхгаузена [4, 5]. У одного больного СД 1 типа этот синдром имел такую разновидность, как делегированный синдром Мюнхгаузена или синдром Мюнхгаузена по доверенности (Munchausen syndrome by proxy) [6]. Мужчина, 32 года, с детства болен СД 1 типа, не женат, живет с матерью, часто экстренно госпитализировался в связи с гипогликемическими состояниями и комами в различные стационары. В реанимационном отделении, куда был доставлен пациент в очередной раз, инсулинотерапию осуществляли в строгом соответствии с гликемией, что позволило сократить суточную дозу инсулина примерно в 2 раза (со 100 ЕД/сут. до 48 ЕД/сут.). Тем не менее через 2 дня после стабилизации состояния гипогликемии вновь возобновились. Выясни-

лось, что мать пациента скрытно (со сменным бельем) через медицинский персонал передала сыну несколько флаконов инсулина со шприцами. Мотивы такого поведения ни пациентом, ни его матерью при беседе с врачами в полной мере раскрыты не были. В качестве аргументов приводились нелепые доводы об «особом течении диабета», о необходимости инъекций инсулина в больших дозах и предпочтительно на ночь.

Подгруппу пациентов, злоупотребляющих глюкокортикоидами, составили лица, которым эти препараты назначались в качестве заместительной терапии или с целью использования их фармакодинамических эффектов (в частности, противовоспалительного и иммуносупрессивного). С заместительной целью глюкокортикоиды назначались при хронической надпочечниковой недостаточности (n=3), в качестве фармакодинамической гормонотерапии – при подостром тиреоидите (n=1), бронхиальной астме (n=2), ревматоидном артрите (n=3), ревматической полимиалгии (n=1), язвенном колите (n=1) и атопическом дерматите (n=2). Пациенты этой подгруппы самостоятельно увеличивали дозы или возобновляли ранее отмененный врачами прием глюкокортикоидов. Поводом для нарушений предписанного врачами режима приема глюкокортикоидов в сторону увеличения дозы служило появление или возобновление у пациентов тех или иных неспецифических симптомов, которые не имели прямой связи с основным заболеванием. В результате беспорядочного приема глюкокортикоидов у всех пациентов этой подгруппы формировался лекарственный синдром Кушинга. Рекомендации по снижению дозы или полной отмены этих средств обычно встречали серьезное сопротивление со стороны пациентов, а в одном случае и со стороны матери пациентки, которая поддерживала

дочь в стремлении посредством дополнительного приема глюкокортикоидов купировать «ухудшение общего самочувствия».

Среди других средств, которые первоначально были назначены врачами, а затем, несмотря на их отмену, продолжали использоваться пациентами, нами отмечены кортикостероид с выраженной минералокортикоидной активностью флудрокортизон (n=3) и синтетический аналог вазопрессина десмопрессин (n=2). Флудрокортизон пациентами продолжал приниматься для профилактики снижения артериального давления, а десмопрессин в качестве средства, предупреждающего ощущение жажды и частые позывы к мочеиспусканию.

В отличие от первой группы, лица, составившие амбулаторную группу, начинали, как указывалось, принимать лекарственные средства с целью достижения отдельных гормональных или гормоноподобных эффектов самостоятельно, без медицинских показаний и рекомендаций врачей. «Мишенью» для лекарственных воздействий служили нарушения в эмоциональной сфере, различные косметические дефекты, сексуальные расстройства и ряд других отклонений, которые беспокоили больных, но сами по себе не представляли, как правило, клинической значимости. В подавляющем числе случаев прием лекарственных средств основывался на советах окружающих, информации, размещенной в средствах массовой информации, в том числе в различных социальных сетях и научно-популярных медицинских сайтах.

Также, как и в клинической выборке, в амбулаторной группе чаще прочих средств пациенты злоупотребляли приемом L-тироксина (65,6±4,9%, n=61). Причем в подавляющем числе это были женщины (95,1±2,8%, n=58), которые на основании неспецифических жалоб (слабость,

сонливость, сухая кожа, выпадение волос и т.п.) выставляли самостоятельно себе диагноз «гипотиреоз». Неоправданный прием тиреоидных гормонов, особенно среди женщин, самостоятельно диагностировавших себе гипотиреоз, достаточно распространенное явление и очень близко по природе с так называемым «синдромом Уилсона» [7]. Упомянутый синдром назван именем терапевта, постулировавшего вероятность развития гипотиреоза с соответствующими клиническими симптомами при нормальных показателях тиреоидного статуса. Популяризация этого ненаучного воззрения обеспечила ему немалое число сторонников и явилась толчком для распространения практики применения тиреоидных гормонов без медицинских показаний, особенно в среде женщин ипохондрического склада, легко выявляющих у себя симптомы гипотиреоза на основании различных опросников.

Спектр других препаратов, используемых без назначения врача, был достаточно разнообразен (табл. 1), но круг причин, обусловивших их использование, был ограничен и имел гендерные различия.

14 из 26 мужчин амбулаторной группы применяли средства для повышения мышечной массы и улучшения рельефа мускулатуры. В этих целях использовались стероидные анаболики (преимущественно метандростенолон) (n=9), инъекции соматотропного гормона (n=2) и инсулина (n=2). Без назначений врачей 9 мужчин в течение длительного времени применяли лекарственные средства, направленные на повышение «мужского» гормона тестостерона для улучшения сексуальной функции. В 7 случаях бесконтрольно применялся тестостерон и его производные, в 2 случаях – кломифен цитрат. 3 мужчин злоупотребляли приемом тиреоидных гормонов с целью «усиления обмена веществ»

и «устранения повышенной утомляемости».

9 женщин амбулаторной группы, не вошедших в подгруппу злоупотребляющих тиреоидными гормонами, в соответствии с преследуемыми целями распределялись следующим образом. 4 пациентки ставили себе задачу похудеть, несмотря на нормальные показатели антропометрии. Для этого использовали в течение длительного времени диуретики (фуросемид, n=2; спиронолактон, n=1) и сибутрамин в максимальной дозе 15 мг/сут. (n=1). 2 женщины стремились массу тела увеличить и придать фигуре «женские формы» путем приема комбинированных оральных контрацептивов. В одном случае пациентка в

течение длительного времени по совету подруги «для профилактики бесплодия» принимала каберголин, в другом – бесконтрольно употребляла альфакальцидол для «защиты костей и зубов».

Несмотря на то что поводом для обращения к эндокринологу у большинства представителей амбулаторной группы служили те или иные нарушения в состоянии здоровья, связанные со злоупотреблением лекарственных средств, убедить их в отказе от приема этих препаратов представляло чрезвычайную сложность. Речь в данном случае, по всей видимости, идет об устойчивой химической аддикции [8]. Она выражалась в зависимом поведении пациентов от лекарств, прием которых был инициирован ими самими.

Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют, что на фоне очевидных успехов последних десятилетий, появления новых возможностей эффективной коррекции гормональных нарушений современная эндокринология столкнулась с серьезным вызовом – появлением среди пациентов эндокринного профиля особой, пусть относительно малочисленной, но достаточно сложной в плане ведения категории больных – лиц, злоупотребляющих лекарственными средствами. Очевидно, что выработка эффективных стратегий лечения этих больных возможна только на основе междисциплинарного взаимодействия – объединения усилий эндокринологов, наркологов, психиатров и психологов.

Список литературы

1. Мадянов И.В., Голенков А.В., Нагаева А.А., Никифорова Е.Н., Доманова Т.Г. Передозировка инсулина при сахарном диабете. Новый аспект проблемы / Сборник научных трудов «Вопросы клинической медицины». – Чебоксары, 1994. – С. 317–318.
2. Чуркин А.А., Мартышов А.Н. Практическое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. – М.: МегаПро, 2010. – 132 с.
3. Старостина Е.Г., Володина М.Н. Роль комплаентности в ведении больных диабетом // Русский медицинский журнал. – 2015; 8: 477–480.
4. Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г., Михайлова Е.В., Стоилов Л.Д., Кравченко Т.В. Случай синдрома Мюнхгаузена на фоне вторичного сахарного диабета // Сахарный диабет. – 2003; 1: 22–24.
5. Лукьянова И.Ю., Шишкин А.Н., Баранов Д.З., Семенова О.И. Гипогликемия как проявление «синдрома Мюнхгаузена»: дифференциальная диагностика (клинический случай) // *Juvenis scientia*. – 2017; 1: 11–15.
6. Дюкова Г.М. Синдром Мюнхгаузена в клинической практике // Лечение заболеваний нервной системы. – 2015; 1 (16): 27–34.
7. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по лечению гипотиреоза // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014; 10 (4): 9–19. DOI: 10.14341/ket201449_19.
8. Зальмуни К.Ю., Менделевич В.Д. Химические и нехимические аддикции в аспекте сравнительной аддиктологии // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014; 5 (2): 3–8.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №3, 2019 г., стр. 20–23.

Статины в фармакотерапии сахарного диабета: актуальные рекомендации

Труднее отвечать на тот вопрос, который очевиден

Джордж Бернард Шоу



Э. В. Супрун – д.м.н., профессор

Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных хронических заболеваний и занимает первое место среди эндокринной патологии СД (более 50% от всех эндокринных заболеваний). Для СД характерен неуклонный рост заболеваемости, снижение качества жизни, ранняя инвалидизация и третье место среди непосредственных причин смерти. Во всех странах отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом. Более 230 млн. человек в мире страдает диабетом, что составляет 6% взрослого населения мира, причем основную часть (90%) пациентов составляют больные с сахарным диабетом 2 типа. Согласно прогнозам, при сохранении таких темпов роста к 2030 году число больных СД в мире увеличится до 366 млн. человек. Смерть вследствие диабета и его осложнений происходит каждые 10 секунд, а за год диабет занимает больше 3 млн. жизней. В связи с этим ситуацию с диабетом можно смело назвать эпидемией неинфекционного заболевания. Важно также отметить, что до 2025 года наибольшую группу больных в мире составят пациенты зрелого, наиболее трудоспособного возраста.

Выделяют две клинических формы заболевания – СД 1 типа (СД1) или СД 2 типа (СД2). СД1 (инсулинозависимый) – аутоиммунное заболевание, развивающееся при наследственной предрасположенности (при наличии диабетональных HLA гаплотипов шестой хромосомы или генетически обусловленных ограничений способности β-клеток поджелудочной железы к регенерации). Более сложным является патогенез СД2 (инсулиннезависимого), который является гетерогенным заболеванием и характеризуется нарушением секреции инсулина и/или чувствительности к инсулину рецепторов периферических тканей (инсулинорезистентность). СД2 характеризуется развитием тяжелых инвалидирующих осложнений, приводящих к полной потере трудоспособности и преждевременной смертности. По данным исследова-

ния Cost of Diabetes in Europe-Type 2 (CODE-2), которое изучало распространенность различных диабетических осложнений у больных сахарным диабетом (средний возраст обследованных 67 лет), осложнения имели 59% больных, причем у 23% обследованных было 2, а в 3% – 3 осложнения сахарного диабета 2 типа.

Формирования микро- и макроангиопатий при СД определяет прогноз относительно продолжительности жизни больных, поэтому считают, что «начинается диабет как болезнь обмена, а заканчивается как сосудистая патология». Ранняя смертность, вызванная СД, приводит к потере 12–14 лет жизни из-за сердечно-сосудистых катастроф более чем в 75–80% случаев. Так, сердечно-сосудистая патология была обнаружена у 43%, цереброваскулярная – у 12% больных СД. Установлено, что при имеющемся СД2

риск развития сердечно-сосудистой патологии в 3–4 раза выше, чем при его отсутствии. Больные сахарным диабетом 2 типа имеют такую же степень риска преждевременной смерти, как и больные, перенесшие инфаркт миокарда без наличия сахарного диабета.

Высокий сердечно-сосудистый риск СД обусловлен несколькими обстоятельствами. Известно, что многие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) присутствуют у больных уже на стадии, предшествующей диабету. Среди факторов риска развития диабетических ангиопатий выделяют «классические» (общие) и специфические факторы риска. К общим факторам можно отнести артериальную гипертензию (АГ), ожирение, дислипидемии, курение, гиподинамию, отягощенную наследственность. Дополнительными (специфическими)

факторами риска при СД являются хроническая гипергликемия, гиперинсулинемия/инсулинорезистентность, изменения реологических свойств крови и архитектоники сосудов, нефропатия. Доказано, что высокие показатели распространенности и смертности больных СД2 от ИБС обусловлены влиянием общих, «классических» факторов риска, а не влиянием только гипергликемии или длительности СД.

Одним из основных решений проблемы предупреждения смертности от ССЗ в целом и сердечно-сосудистых факторов риска СД в частности специалисты считают профилактику этих факторов риска – первичную и вторичную. Первичная профилактика устраняет причины болезни и тем самым предупреждает ее возникновение. Вторичная профилактика осуществляется у уже заболевших людей, в том числе у лиц с доклиническими признаками заболевания. Так, во многих случаях СД2 протекает бессимптомно на протяжении длительного периода до 10–15 лет, участвуя в этот же период времени в формировании патологических изменений сосудов и, следовательно, в развитии ССЗ. Не случайно в момент установления диагноза «сахарный диабет» у многих пациентов добавляется диагноз «ишемическая болезнь сердца».

Доминирующую позицию в структуре факторов риска ССЗ у пациентов с СД2 занимает дислипидемия/гиперлипидемия (изменение не только количественного, но и качественного состава липидов). В условиях инсулинорезистентности повышается уровень холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение ХС антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Установлена обратная корреляционная связь уровня ЛПВП в крови с риском развития атеросклероза – повышение ХС ЛПВП на 1% снижает риск развития ИБС на 3%. ЛПНП подвергаются перекисному окислению, активируют моноциты,

проникают в субэндотелиальное пространство сосудов, превращаются в макрофаги, а затем в пигментные клетки и играют важную роль в формировании атеросклеротической бляшки. При снижении ХС ЛПНП на 1% риск развития ИБС снижается аналогично на 1%, поэтому ЛПНП являются главной мишенью гиполипидемической терапии.

Основным классом липидснижающих препаратов являются статины. Первоначально статины были выделены из плесени грибов, а затем синтезированы химическим путем. Статины являются структурными ингибиторами фермента гидрокси-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА), основного фермента, регулирующего биосинтез ХС в гепатоцитах. В результате печеночная клетка испытывает недостаток ХС и, чтобы его преодолеть, экспрессирует на своей поверхности дополнительное число рецепторов для ЛПНП, повышая при этом их активность. Рецепторы связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП, что ведет в итоге к снижению концентрации ХС ЛПНП в плазме крови. При назначении в высоких дозах (более 80 мг/сут.) гипохолестеринемический эффект статины могут реализовать также за счет снижения в печени синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые являются предшественниками ЛПНП.

Назначение статинов при СД2 является одним из основополагающих принципов современной антидиабетической терапии. Именно статины рассматриваются как средства первого выбора при гиполипидемической терапии у больных СД2 в международных рекомендациях ADA и ESDI. В то же время постоянно подчеркивается, что частота назначений статинов лицам, имеющим показания к их применению, далека от идеальной. При этом применяемые дозы статинов зачастую слишком малы, чтобы обеспечить достижение целевых уровней общего ХС и ХС ЛПНП, рекомендуемых для больных СД2. В связи с этим, по мнению большинства экспертов,

необходимо всеми средствами способствовать увеличению частоты применения статинов и повышению используемых доз для достижения целевых уровней липидов в крови.

Доказательства, полученные в результате клинических исследований, создали статинам общепризнанную репутацию эффективных и безопасных гиполипидемических препаратов, несмотря на наличие таких побочных эффектов, как повышение уровня печеночных ферментов и явления рабдомиолиза. Повышенная частота фатального рабдомиолиза, обнаруженная при применении церивастатина по сравнению с другими статинами, продемонстрировала очевидный факт того, что клиническая эффективность и безопасность не одинаковы у различных препаратов, относящихся к классу статинов.

Многолетний клинический опыт применения статинов показал, что степень снижения уровня липидов в крови в значительной мере зависит от конкретного типа статина и от дозы применяемого лекарственного средства. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ЛПНП на 6% («правило шести процентов»). Согласно рекомендациям ВНОК, целевые уровни липидов для пациентов с ИБС следующие: общий ХС <4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л, холестерин ЛПВП для мужчин 1 ммоль/л, для женщин 1,2 ммоль/л. При лечении гиперлипидемий следует назначать оптимальную, эффективную дозу статина, которая позволит не только добиться целевых значений ХС ЛПНП, но и в значительной мере предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений, включая смертельные исходы. При выборе дозы статина у каждого конкретного пациента врачу следует руководствоваться простым правилом: чем выше исходный риск сердечно-сосудистого осложнения, тем более интенсивной должна быть липидоснижающая терапия с обязательным достижением целевого уровня ХС ЛПНП, который должен составлять для больных с высоким риском

<2,5 ммоль/л, а для больных с очень высоким риском <2,0 ммоль/л. Однако во многих клинических случаях по данным различных авторов дозировка статинов является недостаточной – только 1/3 пациентов с ИБС, получающих статины, достигают целевого уровня ХС ЛПНП. В некоторой мере это объясняется назначением низких, зачастую малоэффективных доз препарата из-за опасения врачей (в большинстве случаев необоснованным) получить побочные эффекты.

В настоящее время в группе статинов зарегистрированы симвастатин, ловастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин и розувастатин. Часто врачи испытывают трудности при выборе препарата из группы статинов – необходимо учитывать такие показатели, как эффективность, безопасность и экономичность длительной терапии. Однако ряд исследований [1, 2] позволяет выделить статины нового поколения (аторвастатин, розувастатин), которые оказывают более выраженный гиполипидемический эффект по сравнению с другими статинами, а также способны снижать уровень ХС у больных с резистентностью к другим гиполипидемическим средствам. Кроме того, эффективность аторвастатина и розувастатина связывают с тем, что они значительно снижают уровень ТГ и лучше повышают уровень ЛПВП.

По данным различных авторов [3], аторвастатин наиболее часто упоминается при обсуждении случаев неблагоприятного воздействия статинов на показатели углеводного обмена как у больных СД, так и у лиц, не страдавших ранее этим заболеванием. Экспериментальные данные Kanda и соавт. [4] отметили, что введение аторвастатина в течение 6 мес. крысам с стрептозоцин-индуцированным диабетом значительно ухудшает у них показатели перорального глюкозотолерантного теста. Результаты клинических наблюдений, полученные независимыми группами японских исследователей сразу после начала клинического применения аторвастатина, подтвердили случаи декомпенсации

СД при применении этого препарата [5–7]. Был описан также случай СД, который развился после приема аторвастатина (2005). Согласно выводам другой группы японских исследователей по оценке 3-месячного влияния применения 10 мг/сут. аторвастатина на показатели углеводного обмена у больных СД2 [8] было установлено, что случайный уровень глюкозы крови при приеме аторвастатина возрос с 147 ± 50 до 177 ± 70 мг/дл и концентрация HbA_{1c} в крови статистически достоверно изменилась с $6,8 \pm 0,9$ до $7,2 \pm 1,1\%$.

Оценка в исследовании J-CLAS влияния применения 5–20 мг/сут. аторвастатина на показатели углеводного обмена у 287 больных с уровнем холестерина >220 мг/дл зафиксировала нарастание уровня глюкозы в крови до показателей выше нормы, особенно в первый год проведения терапии. При этом было отмечено также повышение уровня HbA_{1c} в крови.

Анализ данных рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [9], в котором оценивалось влияние 2-месячной терапии аторвастатином в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/день на уровень инсулина, глюкозы, гликированного гемоглобина, липопротеинов и апопротеина В в плазме крови по сравнению с плацебо у больных с гиперхолестеринемией [Koh K.K. et al., 2010] доказал, что, несмотря на значительное снижение уровня холестерина ЛПНП и аполипопротеина В, терапия аторвастатином повышала тощаковый уровень инсулина и гликированного гемоглобина на фоне повышения инсулинорезистентности и нарастания случайной гликемии у больных с гиперхолестеринемией.

Необходимо отметить, что не все исследователи обнаруживали ухудшение углеводного обмена на фоне применения аторвастатина. Тем не менее, в рекомендациях, вкладываемых в упаковки аторвастатина в Японии, упоминается о его неблагоприятном воздействии на толерантность к глюкозе по сравнению с другими статинами.

Признание существования подобного рода клинической про-

блемы привело к проведению специальных исследований. В 2009 г. рядом американских исследователей был проведен обширный и тщательно систематизированный мета-анализ, посвященный влиянию статинов на показатели углеводного обмена. Он основывался на данных MEDLINE и баз данных Cochrane [10]. Первичный анализ 6 исследований, в которых было зафиксировано развитие 2082 случаев СД, показал, что применение статинов снижает риск развития ССЗ от 8 до 44%. В 4 из этих исследований не было обнаружено взаимосвязи между приемом статинов и риском СД, в одном (WOSCOPS) наблюдался статистически значимый протективный эффект статинов в отношении СД (RR 0,70 [95% CI 0,5–0,99]; $p=0,042$), и в одном (JUPITER) отмечалась значительная положительная связь между приемом статина и развитием СД (1,25 [1,05–1,49]; $p=0,01$).

При сравнении различных статинов между собой по степени воздействия на показатели углеводного обмена были обнаружены следующие факты: анализ влияния аторвастатина и правастатина в течение 3-х мес. на показатели глюкозы и HbA_{1c} у 67 больных СД 2 типа, Osaki et al. [11] обнаружил достоверно более частое повышение указанных показателей у лиц, находящихся на терапии аторвастатином. Аналогичные результаты были получены и в исследовании Takano et al. в 2006 г.

Одним из возможных объяснений полученных данных является предположение о том, что степень влияния статинов на показатели углеводного обмена связана с их гидро- и липофильностью. Большинство статинов (ловастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин) относятся к группе липофильных, т.е. гидрофобных веществ. Гидрофильным статином является правастатин, розувастатин – статин, обладающий очень низкой степенью липофильности, по сути, гидрофильное вещество. Как липофильные, так и гидрофильные статины могут проникать через внешнюю мембрану гепатоцитов, содержащую специфические

транспортеры для них, и подавлять активность ГМГ-КоА-редуктазы, снижая синтез ХС в печеночных клетках. В то же время гидрофильные статины не в состоянии проникать через другие мембраны экстрапеченочных тканей, тогда как липофильные статины могут сделать это достаточно легко. Например, аторвастатин и правастатин одинаково эффективны в снижении концентрации ХС в крови, но по-разному воздействуют на экстрапеченочные ткани. В результате липофильные статины имеют возможность оказывать тормозящее влияние на процессы внутриклеточной передачи сигнала инсулина, приводя к снижению экспрессии ГЛЮТ-4 и нарушая регуляцию ГЛЮТ-1 в жировой ткани. Это способствует снижению инсулин-зависимого транспорта глюкозы в клетку и чувствительности к инсулину, что может вызвать возникновение нарушений толерантности к глюкозе.

Розувастатин представляет собой ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы последнего поколения. В сравнительных исследованиях [12–16] терапия розувастатином приводила к существенно большему снижению уровня ЛПНП и общего ХС, чем при использовании других статинов, таких как аторвастатин, симвастатин и правастатин, и к значительному более выраженному уменьшению концентрации ТГ в сравнении с лечением симвастатином и правастатином. У клинически здоровых лиц с нормальным уровнем ЛПНП и повышенным С-реактивным белком (СРБ) прием розувастатина ассоциируется с уменьшением частоты сердечно-сосудистых событий. Его химические и фармакокинетические свойства (низкая липофильность и низкая способность ингибировать цитохромы семейства Р450) обуславливают крайне ограниченное проникновение во внепеченочные ткани, меньший риск миотоксичности и лекарственных взаимодействий.

Розувастатин проявляет высокую аффинность к активному центру ГМГ-КоА-редуктазы – в 4 раза

большую, чем аффинность естественного субстрата этого фермента. Таким образом, розувастатин является существенно более мощным ингибитором синтеза стиролов в гепатоцитах, чем другие доступные на сегодня статины. Кроме того, розувастатин существенно менее липофилен, чем другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, что определяет низкую миотоксичность препарата.

Фармакокинетика. Биодоступность розувастатина при приеме внутрь составляет 20%, что сравнимо с другими статинами, однако, пиковая концентрация препарата в плазме достигается к 5-му часу, что существенно дольше, чем у других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у которых время достижения максимальной концентрации в плазме <3 часов. Прием пищи снижает скорость всасывания розувастатина на 20%, но не его количество, поэтому препарат можно принимать независимо от приема пищи и времени суток. Он лишь в незначительной степени метаболизируется системой цитохрома Р450, без какого-либо существенного участия фермента 3А4, что определяет отсутствие у него клинически значимого лекарственного взаимодействия с препаратами, ингибирующими ферменты цитохрома Р450. Период полужизни розувастатина составляет 19 часов, что значительно больше, чем у остальных статинов, включая аторвастатин (15 часов). Приблизительно 72% абсорбированного розувастатина удаляется с желчью, а 28% выводится почками.

Клиническая эффективность. В кратко- и долгосрочных исследованиях была показана высокая эффективность розувастатина в отношении снижения уровня ЛПНП и модификации других показателей липидного обмена у пациентов с дислипидемией. При терапии розувастатином в дозе до 80 мг в течение 6 недель удавалось достичь снижения уровня ЛПНП на 34–65% от исходного. Более того, при парных сравнениях эквивалентных (мг) доз статинов липидснижающие эффекты розувастатина оказались наибо-

лее мощными по сравнению с другими препаратами.

Существует большое число исследований, доказавших высокую гиполипидемическую эффективность розувастатина при парных сравнениях эквивалентных (мг) доз других препаратов данной группы (Comets, Lunar, Mercury-I, Solar, Stellar, ARIANE, ARIES, DISCOVERY Alpha, POLARIS, ANDROMEDA, CORALL, PULSAR, URANUS). Особенно ярко это проявилось в 6-недельном открытом рандомизированном исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin), в котором у пациентов с гиперхолестеринемией изучалась гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозах 10, 20, 40 или 80 мг/сут. по сравнению с аторвастатином (10, 20, 40 или 80 мг/сут.), симвастатином (10, 20, 40 или 80 мг/сут.) и правастатином (10, 20 или 40 мг/сут.). Розувастатин в дозе 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП на 55%, аторвастатин в дозе 80 мг – на 50%, симвастатин в дозе 40 мг – на 47% и правастатин в дозе 40 мг – на 29%. В среднем снижение ХС ЛПНП при приеме розувастатина составляло 52–63% для доз 10–40 мг соответственно. В дозе 40 мг розувастатин снижал содержание триглицеридов (ТГ) на 34% и повышал уровень ХС ЛПВП на 10%, т.е. превосходил по этим показателям все другие статины.

Важной особенностью розувастатина является его дозозависимая способность в большей степени, чем у других статинов, снижать уровень триглицеридов и повышать уровень ЛПВП. Поэтому именно розувастатин считается идеальной основой для комбинации с фибратами. Еще одним достоинством розувастатина является его способность оказывать гарантированный гиполипидемический эффект, не зависящий от индивидуальных особенностей аполипопротеинов А5 и Е у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

Данные о более высокой гиполипидемической эффективности розувастатина относительно других препаратов подтверждены и для па-

циентов с сахарным диабетом 2 типа (исследования ANDROMEDA, CORALL, URANUS). В ряде наблюдательных исследований было показано преимущество розувастатина над статинами предыдущих поколений (симвастатин, аторвастатин) с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов. Однако, в соответствии с данными А.Т. McAfee [17], подобное преимущество становится значимым только при продолжительности лечения не менее 9 мес.

Антиатерогенное действие розувастатина, установленное в указанных выше исследованиях, приводит в конце концов к самому главному эффекту лечения больных атеросклерозом – к достоверному снижению смертности от ишемической болезни сердца и головного мозга. Причем розувастатин эффективен как при первичной профилактике у людей с факторами риска, так и при вторичной профилактике, т.е. у больных с манифестированными заболеваниями атеросклеротического характера.

Безопасность. Частота побочных эффектов при лечении розувастатином сравнима с таковой для других статинов. Побочные эффекты, связанные с приемом розувастатина, обычно умеренно выраженные и краткосрочные. Безопасность и переносимость розувастатина оценивали, основываясь на данных 16 876 пациентов, которые получали препарат в дозе 5–40 мг/сут. Побочные эффекты встречались у 52,1% пациентов, которые получали розувастатин, а среди получавших плацебо – у 51,8%. Во всех сравнительных контролируемых исследованиях профиль безопасности розувастатина в дозе 5–40 мг был аналогичным таковому для других статинов (аторвастатин – 10–80 мг, симвастатин – 10–80 мг, правастатин – 10–40 мг). Клинически значимые повышения АЛТ были нетипичны в группе розувастатина и препаратов сравнения, а повышение КФК в 10 раз и более от верхней границы нормы имело место у 0,3% пациентов, получавших розувастатин и другие статины [18].

Плейотропные свойства розувастатина обусловлены разными, не совсем еще изученными механизмами, но главные из них определенно связаны с улучшением под влиянием статинов функций эндотелия, нарушенных при атеросклерозе. На фоне розувастатина уменьшается выраженность асептического воспаления в атероме, может происходить укрепление покрышки фиброзной бляшки за счет подавления секреции металлопротеиназ, активность которых дестабилизирует атерому и разрушает коллаген фиброзной капсулы.

Таким образом, значение розувастатина для коррекции дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом трудно переоценить – он отличается от других статинов своими фармакологическими свойствами, высокой липидснижающей активностью и клинической эффективностью, особенно у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Однако весьма актуальной становится проблема доступности лечения статинами, особенно для лиц пожилого возраста. Именно высокая стоимость оригинальных препаратов розувастатина ограничивает должное широкое применение их для проведения первичной и, особенно, вторичной медикаментозной профилактики ССЗ и их осложнений. Решить эту задачу помогает более широкое внедрение генериков – воспроизведенных копий оригинального препарата, стоимость которых значительно ниже, чем оригинала. Одним из первых на казахстанском фармацевтическом рынке стал препарат Мертенил (компания «Гедеон Рихтер»).

Рандомизированное открытое сравнительное исследование оригинальной и генерической форм розувастатина (Мертенил) было проведено научной группой из Беларуси с участием 60 пациентов с первичной гиперлипидемией. Было показано, что приём препаратов в одинаковой суточной дозе (10 мг) приводил к одинаковому снижению ХС ЛПНП плазмы (на 42,6 и 46,7%, соответственно) и сопровождался достижением целевых уровней ХС ЛПНП

у одинакового числа больных (71 и 82%, соответственно). Не было выявлено также отличий по профилю безопасности и переносимости терапии, что позволило сделать вывод о сопоставимости по клинико-лабораторной эффективности Мертенила оригинальному розувастатину [19].

На данный момент подведены первые результаты исследования 40×40, посвященного изучению эффективности и безопасности Мертенила в высшей дозе 40 мг/сут. у 40 больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, которые не достигали целевых уровней холестерина ЛПНП на фоне текущей терапии статинами в повседневной клинической практике. На фоне лечения препаратом Мертенил в течение 3 мес. удалось достичь дополнительного снижения уровня ХС ЛПНП на 22,4%, в результате чего значительно увеличилось число пациентов с целевым уровнем ХС ЛПНП.

Таким образом, Мертенил (розувастатин) является синтетическим статином последней генерации, разрешенным для клинического применения с 2003 г. Среди статинов он занимает особое место, что связано с его уникальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами – молекула розувастатина гидрофильнее молекул других статинов, высокоселективна к мембранам гепатоцитов и оказывает гораздо более выраженное ингибирующее влияние на синтез ХС ЛПНП, чем другие статины, и Мертенил (розувастатин) в дозе 40 мг является более эффективным липидснижающим средством по сравнению с эквивалентными дозами аторвастатина, симвастатина и правастатина. Именно поэтому Мертенил – розувастатин с доказанной терапевтической биоэквивалентностью оригинальному розувастатину, эффективность и безопасность которого подтверждена огромным количеством собственных исследований, является значимым и актуальным препаратом выбора для гиполипидемической терапии у больных СД2.

Список литературы

1. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы // Москва: Реафарм, 2003.
2. White C.M., Chow M.S. A review of HMG CoA reductase inhibitors. *US Pharmacist*. – 1998; 23: HS19–HS28.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials / Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. // *Lancet*. – 2010. – V. 376. – P. 1670–1681.
4. Kanda M., Satoh K., Ichihara K. Effects of Atorvastatin and Pravastatin on Glucose Tolerance in Diabetic Rats Mildly Induced by Streptozotocin // *Biol Pharm Bull*. – 2003; 26: 1681–1684.
5. Ohmura C., Watada H., Hirose T., Tanaka Y., Kawamori R. Acute onset and worsening of diabetes concurrent with administration of statins // *Endocr J*. – 2005; 52: 369–372.
6. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., Wedel H., Beevers G., Caulfield M., Collins R., Kueldsen S.E., Krisinsson A., McInnes G.T., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial. Lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*. – 2003; 361: 1149–1158.
7. Sasaki J., Iwashita M., Kono S., Takahashi M., Kimura M., Okamura A. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism // *J. Atheroscler Thromb*. – 2006; 13: 123–129.
8. Takano T., Yamakawa T., Takahashi M., Kimura M., Okamura A. Influences of Statins on Glucose Tolerance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *J. Atheroscler thromb*. – 2006; 13: 95–100.
9. Koh K.K., Quon M.J., Han S.H., Lee Y., Kim S.J., Shin E.K. Atorvastatin Causes Insulin Resistance and Increases Ambient Glycemia in Hypercholesterolemic Patients // *J. Am Coll Cardiol*. – 2010; 55: 1209–1216.
10. Rajpathak S.N., Kumbhani D.J., Crandall J., Barzilai N., Alderman M., Ridker P.M. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32, no. 10. – 1924–1929.
11. Osaki F., Ikeda S., Suehiro T., Ota K., Ui K., Kunon Y., Hashimoto K. Effect of statins on glucose metabolism (in Japanese, with title translated by the authors) // *Jpn J. Clin Exp Med*. – 2005; 82: 359–363.
12. Olsson A.G., Istad H., Luurila O., et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia // *Am Heart J*. – 2002; 144: 1044–1051.
13. Brown W.V., Bays H.E., Hassman D.R., et al. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, 52-week trial // *Am Heart J*. – 2002; 144: 1036–1043.
14. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) // *Am J. Cardiol*. – 2003; 92: 152–60.
15. Kjekshus J., Dunselman P., Blideskog M. et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics // *Eur J. Heart Fail*. – 2005; 7: 1059–1069.
16. Ai M., Otokozawa S., Asztalos B.F., et al. Effects of maximal doses of atorvastatin versus rosuvastatin on small dense low-density lipoprotein cholesterol levels // *Am J. Cardiol*. – 2008; 101: 315–318.
17. McAfee A.T., Ming E.E., Seeger J.D., et al. The comparative safety of rosuvastatin: a retrospective matched cohort study in over 48 000 initiators of statin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. – 2006; 15: 444–453.
18. Shepherd J., Vidt D.G., Miller E., Harris S., Blasetto J. Safety of rosuvastatin: update on 16 876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program // *Cardiology*. – 2007; 107: 433–443.
19. Пристром А.М., Самоходкина С.В., Крейтер М.Л., Гуменюк А.Г. Сравнительная эффективность и безопасность Мергенила® (розувастатина) у пациентов с гиперлипидемией // *Медицинские новости*. – 2013. – №3. – С. 51–56.

Международное непатентованное название Розувастатин

Лекарственная форма Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5мг, 10мг, 20мг, 40мг

Состав Одна таблетка содержит *активное вещество*: розувастатина кальция 5,2мг (эквивалентно 5,0 мг розувастатину), 10,4мг (эквивалентно 10,0 мг розувастатину), 20,8 мг (эквивалентно 20,0 мг розувастатину), 41,6 мг (эквивалентно 40,0 мг розувастатину), *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая 12, магния гидроксид, кросповидон тип А, магния стеарат

Показания к применению

- первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия), смешанная дислипидемия (тип II а и II б по Фредериксону) и несемейная гиперхолестеринемия, в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диетотерапии другим методам липидснижающей терапии (например, ЛПНП - аферез) или в случаях, когда такая терапия недостаточно эффективна
- профилактика тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким риском первичного атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, в качестве дополнительной коррекции других факторов риска

Дети и подростки с 10 до 17 лет

-семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия

Способ применения и дозы

Перед началом лечения пациенту следует соблюдать стандартную диету с применением продуктов с низким содержанием холестерина, которая должна быть продолжена и во время всего периода лечения. Дозы препарата следует подбирать индивидуально в соответствии с целью проводимого лечения и терапевтическим ответом пациента на проводимую терапию, учитывая современные общепринятые рекомендации по целевым уровням липидов. Мертенил® можно принимать в любое время суток, внутрь, в независимости от приема пищи, не разжевывать и не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой.

Побочные действия

Часто (> 1/100 до < 1/10): головокружение, головная боль, миалгия, тошнота, запор, боли в животе, сахарный диабет, астения

Противопоказания Повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин.); миопатия; одновременный прием циклоспорина; врожденная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период лактации; женщины детородного возраста, не применяющие надежные средства контрацепции; детский возраст до 10 лет.

Лекарственные взаимодействия

Влияние применения других препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков: розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный транспортер BCRP. Одновременное применение розувастатина и препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови повышенным риском развития миопатии

Особые указания

Влияние на почки: протеинурия, выявленная с помощью иммунохроматографических тест-полосок преимущественно канальцевого происхождения, отмечалась у пациентов при приеме высоких доз препарата Мертенил®, в особенности 40мг, но в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Показано, что такая протеинурия не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. Частота серьезных нарушений функции почек повышается при приеме 40 мг розувастатина. Рекомендуется контролировать показатели функции почек во время терапии препаратом Мертенил® в дозе 40мг. Влияние на скелетные мышцы: при применении препарата Мертенил® во всех дозировках, и в особенности при приеме препарата в дозе, превышающей 20 мг, выявлялась миалгия, миопатия и в редких случаях, рабдомиолиз. Очень редко возникал рабдомиолиз при одновременном приеме эзетимиба и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В этом случае нельзя исключить фармакологическое взаимодействие препаратов, поэтому совместно Мертенил® и эзетимиб следует применять с осторожностью. Частота случаев рабдомиолиза при приеме 40 мг розувастатина увеличивается.

Условия отпуска из аптек По рецепту

PK-ЛС-5№018361, PK-ЛС-5№018360, PK-ЛС-5№018359, PK-ЛС-5№018358 от 03.08.2017

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК, г. Алматы, ул. Толе Би 187

E-mail: pv@richter.kz

Телефон: 8-(7272)-58-26-22, 8-(7272)-58-26-23, 8-701-787-47-01

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Клинико-функциональные особенности патологии щитовидной железы при сочетании с метаболическим синдромом



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

А.А. Фатеева^{1,2}, Н.С. Мартиросян¹ – к.м.н., Н.А. Петунина¹ – д.м.н., профессор
¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
 Минздрава России, г. Москва
² Казахский национальный университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Широко известна ассоциация нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ) с компонентами метаболического синдрома (МС), в связи с чем целью исследования является установление клинико-функциональных особенностей патологии щитовидной железы при сочетанном течении с метаболическим синдромом. В исследование было включено 90 пациентов в возрасте от 18 лет и старше с коморбидным течением метаболического синдрома и заболеваний щитовидной железы (МС и ЩЖ); с МС без патологии ЩЖ и с патологией ЩЖ без МС. Проведена сравнительная оценка значений ИМТ, инсулина, индекса НОМА-IR, липидного профиля в изучаемых подгруппах пациентов в зависимости от функционального состояния щитовидной железы. Было показано, что коморбидное течение субкомпенсированного гипотиреоза и МС ассоциируется с усугублением явления гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, с тенденцией к увеличению ИМТ, неблагоприятным сдвигом в липидном обмене.

Ключевые слова: метаболический синдром, заболевания щитовидной железы, коморбидное течение, сердечно-сосудистые осложнения.

A.A. Fateeva^{1,2}, N.A. Martirosyan¹ – PhD in medicine, N.A. Petunina¹ – MD, Professor
¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow
² Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Alma-Ata

Clinical and functional features of thyroid gland dysfunction combined with metabolic syndrome

The associations or relationship of MetS and its components with thyroid gland (TG) dysfunction are well known, and the study was aimed at establishing the clinical and functional features of the thyroid gland dysfunction combined with the metabolic syndrome. The study included 90 patients aged 18 years and older with the presence of comorbidities which included metabolic syndrome and thyroid diseases (MetS and TG); with MetS without TG dysfunction and with TG dysfunction without MetS. A comparative assessment of BMI, insulin, HOMA-IR index, lipid profile values was carried out in the studied subgroups of patients depending on the functional state of the thyroid gland. The study showed that the comorbid course of subcompensated hypothyroidism and MetS is associated with aggravation of hyperinsulinemia and insulin resistance, with a tendency towards an increase in BMI, an unfavourable shift in lipid metabolism.

Keywords: metabolic syndrome, thyroid disease, comorbid course, cardiovascular complications.

Введение

Коморбидное течение заболеваний – это одновременное наличие у пациента двух и более хронических патологий, связанных между собой патогенетически [1]. Сочетанное течение заболеваний широко распространено среди больных многопрофильных стационаров, а также

на этапе первичной медицинской помощи. В связи с этим в настоящее время коморбидность выделена как отдельное научно-исследовательское направление в разных отраслях медицины [2]. Сочетанное течение заболеваний – прерогатива пациентов старшего и пожилого возраста. Так, по данным зарубеж-

ных исследований, коморбидность увеличивается с 10% в возрасте до 19 лет и до 80% у пациентов в возрасте 80 лет и старше [3].

В патогенезе как метаболического синдрома (МС), так и патологии щитовидной железы (ЩЖ) играют роль взаимодействие генетических, нейрогуморальных, ге-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа с МС и патологией ЩЖ (n=30)		Группа только с МС (n=30)		Группа только с патологией ЩЖ (n=30)	
	Me	[25; 75]	Me	[25; 75]	Me	[25; 75]
Возраст, лет	50	22–77	55,6	30–75	43,3	18–66
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Пол, n	9	21	6	24	5	25
	ТТГ, мМЕ/л	4,25	1,5–7	2,63	1,2–3,5	3,8
Св.Т3, нг/мл	1,07	0,7–1,6	1,19	0,8–1,8	1,08	0,6–1,6
Св.Т4, нг/мл	7,31	5,6–9,8	7,38	5–10,1	7	5,3–10
ИМТ, кг/м ²	34,3	28,7–39,3	33,9	25,5–38,2	21,6	19,1–24,9
ОТ, см	95,7	80–112	96,2	73–115	68,7	60–78

модинамических, гормональных и других факторов. На протяжении последних лет показано, что МС представляет собой интегральное состояние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, где основным пусковым механизмом является инсулинорезистентность (ИР) [4]. При этом, как показывают многочисленные исследования, дислипидемия и повышение массы тела – это одни из наиболее частых симптомов, ассоциированных с синдромом гипотиреоза. При наличии дислипидемии и артериальной гипертензии гипотиреоз можно рассматривать как фактор риска развития атеросклероза и, соответственно, ишемической болезни сердца, особенно у лиц пожилого возраста. Ряд исследований показал ассоциацию низконормального уровня тиреоидных гормонов с инсулинорезистентностью и 4–5 компонентами метаболического синдрома [5–7]. Однако нет исследований, посвященных изучению взаимосвязи коморбидного течения МС и патологии ЩЖ при отсутствии ее дисфункции, в частности степени инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена.

Представляется актуальным исследование особенностей изменений показателей ИМТ, инсулина, инсулина НОМА-IR, липидного профиля при коморбидном течении патологии ЩЖ и МС для своевременного проведения персонализированной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистых

осложнений у больных с патологией щитовидной железы, в связи с чем целью нашего исследования стало установление клинико-функциональных особенностей патологии ЩЖ при сочетанном течении с МС.

Материалы и методы

В когортное проспективное поперечное сравнительное исследование было включено 90 пациентов в возрасте от 18 лет и старше, которые были отнесены в три группы по 30 человек в каждой: 1-я группа пациентов с МС и патологией ЩЖ; 2-я группа пациентов только с МС; 3-я группа пациентов только с патологией ЩЖ. Группа пациентов с коморбидным течением, а также группа с патологией ЩЖ были разделены на подгруппы в зависимости от функционального состояния ЩЖ: компенсированным гипотиреозом, субкомпенсированным гипотиреозом, без дисфункции ЩЖ. У всех пациентов оценивались показатели липидного спектра, иммунореактивного инсулина, индекса НОМА-IR, глюкозы, гормонов ЩЖ (ТТГ, св.Т4, св.Т3, антитела к ТПО, антитела к ТГ). Иммунологические исследования проводились с помощью технологии электрохемилюминесцентного метода исследования (ECL). Для определения иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови использовался набор Insulin ELISA Monobind, референсные значения составили 0,7–9,0 мкМЕ/мл. Индекс инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR) рассчитывался по

формуле: $\text{НОМА-IR} = (\text{гликемия натощак}) \times (\text{ИРИ})/22,5$. Анализ данных ультразвукового исследования щитовидной железы был получен на основании заключений из медицинской документации (стационарной и амбулаторных карт пациентов). Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью дисперсионного и корреляционного анализов с использованием пакета программ Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов по группам приведена в таблице 1. При анализе гендерно-возрастного состава исследуемых групп установлено, что коморбидное течение МС и патологии ЩЖ, а также изолированный МС характерны для лиц преимущественно среднего и пожилого возраста. Медиана среднего возраста в группе с коморбидностью составила 50 лет, в группе пациентов только с МС составила 55,6 лет, что несколько выше, чем в группе с сочетанным течением. В группе с изолированной тиреоидной патологией преобладали пациенты молодого возраста, медиана среднего возраста в этой группе составила 43,3 года. Во всех группах исследования чаще встречались лица женского пола.

В группе коморбидного течения МС и ЩЖ преобладали пациенты с аутоиммунным тиреоидитом (43,3%) и диффузным нетоксическим зобом (36,6%), реже встречался узловой коллоидный зоб

(16,7%) и диффузный токсический зоб (3,3%). Большинство пациентов (73,3%) находились в эутиреозе, 26,7% пациентов имели субкомпенсированный гипотиреоз на фоне приема левотироксина натрия. В группе пациентов с изолированной тиреоидной патологией в большинстве своем выявлялись пациенты с диффузным нетоксическим зобом (40%) и аутоиммунным тиреоидитом (30%), реже диагностировался узловой коллоидный пролиферирующий зоб (26,8%), диффузный токсический зоб имели 3,3% пациентов (рис. 1). В данной группе эутиреоидный статус наблюдался в 73,3%, субкомпенсированный гипотиреоз в 23,3%, у одного пациента (3,3%) установлен гипертиреоз.

При анализе компонентов МС в группе с изолированным течением и в группе с коморбидностью было выявлено равномерное распределение частоты встречаемости таких состояний, как дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), ожирение. Однако в группе пациентов только с МС выявлено появление других форм нарушения углеводного обмена – нарушение толерантности к углеводам (3%), нарушение гликемии натощак (1%) (рис. 2).

Среднее значение ИМТ в группе пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ составило $34,26 \pm 2,75$ кг/м². Избыточную массу тела имели 3,3% пациентов, ожирение I ст. – 46,7%, ожирение II ст. – 50%. Среднее значение ИМТ в группе только с МС составило $33,9 \pm 4,3$ кг/м². Избыточную массу тела имели 3,3% пациентов, ожирение I ст. – 70%, ожирение II ст. – 26,7%. Пациентов с ожирением III ст., так же как пациентов с недостаточной массой тела или нормальной, в группе не было. Анализ антропометрических данных показал, что у пациентов этой группы преобладало абдоминальное ожирение. Пациенты с изолированной патологией ЩЖ имели ИМТ в пределах нормы. Таким образом, в группе МС преобладало ожирение I ст. – 53,3%, тогда как в группе с коморбидностью преобладало ожирение II ст. – 50% (рис. 3).

Сравнительный анализ уровня иммунореактивного инсулина и индекса НОМА-IR показал, что наибольшие показатели наблюдались в группе пациентов с МС, что свидетельствует о высокой степени инсулинорезистентности ($p < 0,01$). Кроме того, в этой группе больных были наиболее неблагоприятные сдвиги по всем

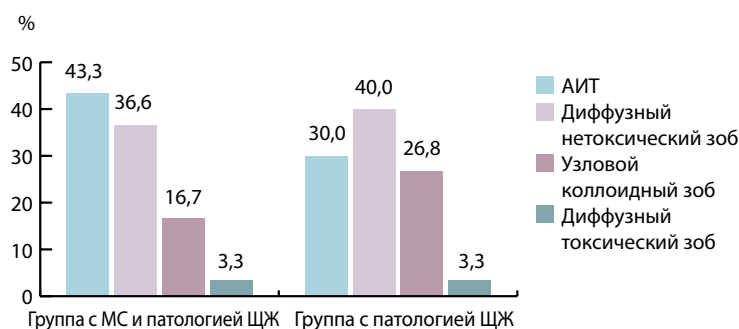


Рисунок 1. Заболевания ЩЖ в группах пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ, изолированной патологией ЩЖ

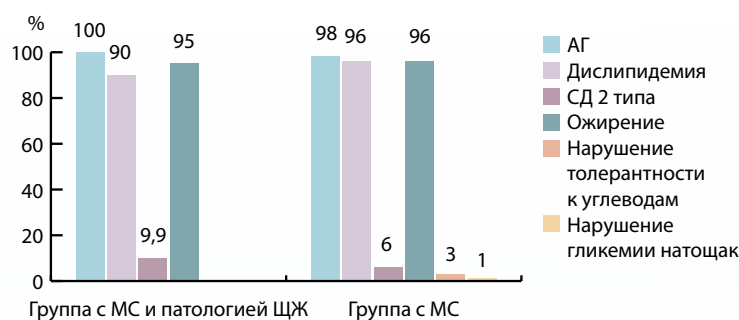


Рисунок 2. Компоненты МС в группах пациентов с коморбидным течением и только с МС

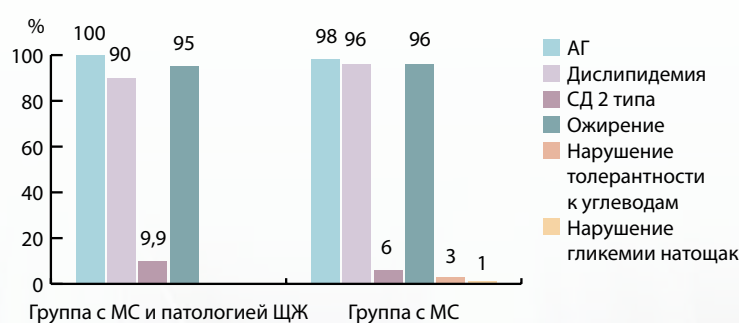


Рисунок 3. Частотное распределение ИМТ в группе с коморбидностью и группе только с МС

значениям липидного спектра (табл. 2).

Учитывая разницу в показателях инсулинорезистентности в группах пациентов с коморбидным и изолированным течением МС, была проанализирована применяемая фармакотерапия в исследуемых группах (табл. 3). Исходя из полученных данных, пациенты из группы с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ в большем проценте случаев получали гиполипидемическую и антиангинальную терапию, что, по-видимому, и объясняет лучшие значения инсулина,

индекса НОМА-IR, липидного профиля по сравнению с группой больных только с МС.

Проведен сравнительный анализ ИМТ, инсулина, индекса НОМА-IR, липидного профиля в зависимости от функционального состояния ЩЖ в группе пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ (табл. 4). При оценке показателей инсулинорезистентности в подгруппе с субкомпенсированным гипотиреозом достоверно выше значения инсулина и индекса НОМА-IR по сравнению с компенсированным гипо-

Таблица 2. Сравнительная характеристика значений ИМТ, инсулина, индекса НОМА-IR, липидного профиля в исследуемых группах

№	Показатель	Группа с МС и патологией ЩЖ (n=30)	Группа только с МС (n=30)	Группа только с патологией ЩЖ (n=30)	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
1	ИМТ, кг/м ²	34,26±2,75	33,9±4,3	21,6±0,27	p=0,94	p=0,012	p=0,000
2	Инсулин, мкЕд/мл	8,95±0,98	13,27±1,51	7,72±0,65	p=0,02	p=0,000	p=0,001
3	Индекс НОМА	1,99±0,22	3,48±0,49	1,7±0,15	p=0,007	p=0,000	p=0,3
4	Общий холестерин, ммоль/л	5,58±0,22	6,21±1,01	4,55±0,56	p=0,07	p=0,000	p=0,001
5	ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,07	1,12±0,07	1,36±0,06	p=0,047	p=0,03	p=0,33
6	ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,16	3,69±0,17	2,72±0,1	p=0,93	p=0,000	p=0,000
7	Триглицериды, ммоль/л	1,77±0,2	2,06±0,28	0,98±0,08	p=0,58	p=0,000	p=0,019

Таблица 3. Фармакотерапия в исследуемых группах

№	Виды фармакотерапии	Группа с МС и патологией ЩЖ (n=30)	Группа только с МС (n=30)	Группа только с патологией ЩЖ (n=30)
1	Антигипертензивная	96,7%	100%	–
2	Антиангинальная	46,7%	30%	–
3	Гипогликемическая	26,7%	23,3%	–
4	Гиполипидемическая	53,3%	23,3%	–
5	Гормоны ЩЖ	40%	–	33,3%
6	Тиреостатики	3,3%	–	3,3%

Таблица 4. Сравнительная характеристика ИМТ, инсулина, индекса НОМА-IR, липидного профиля в зависимости от функционального профиля ЩЖ

№	Показатель	Подгруппа с компенсированным гипотиреозом (n=7)	Подгруппа с субкомпенсированным гипотиреозом (n=6)	Подгруппа без дисфункции ЩЖ (n=17)	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
1	ИМТ, кг/м ²	36,1±1,3	35,3±0,9	33,2±0,6	p=0,62	p=0,066	p=0,056
2	Инсулин, мкЕд/мл	8,9±1,9	17,6±2,99	9,06±1,6	p=0,034	p=0,0204	p=0,95
3	Индекс НОМА	1,98±0,4	3,95±0,5	2,06±0,4	p=0,012	p=0,0079	p=0,89
4	Общий холестерин, ммоль/л	6,02±0,5	6,2±0,7	5,2±0,2	p=0,84	p=0,18	p=0,209
5	ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,2	1,2±0,1	1,2±0,1	p=0,66	p=1,00	p=1,00
6	ЛПНП, ммоль/л	3,7±0,4	4,2±0,5	3,4±0,2	p=0,45	p=0,15	p=0,51
7	Триглицериды, ммоль/л	2,4±0,7	2,2±0,7	1,4±0,1	p=0,84	p=0,27	p=0,84

тиреозом и эутиреозом ($p < 0,01$). Сравнительный анализ изменений ИМТ, липидного профиля внутри подгрупп достоверных различий, в зависимости от функционального профиля ЩЖ, не выявил. Однако у пациентов с коморбидностью и субкомпенсированным гипотиреозом наблюдается тенденция к

неблагоприятным сдвигам. Таким образом, коморбидное течение МС и субкомпенсированного гипотиреоза ассоциировано с ухудшением явления инсулинорезистентности.

При анализе подгруппы пациентов с субкомпенсированным гипотиреозом и МС и группы с изолированным МС не выявлены

статистически значимые отличия по значениям ИМТ, инсулинорезистентности и липидного профиля ($p > 0,01$). Однако наблюдались тенденции к увеличению ИМТ, отрицательным сдвигам в липидном профиле в подгруппе пациентов с сочетанным течением МС и субкомпенсированным гипотиреозом. Па-

Таблица 5. Сравнительная характеристика значений ИМТ, инсулина, индекса НОМА-IR, липидного профиля подгрупп с субкомпенсированным гипотиреозом и группы с МС

№	Показатель	Подгруппа с субкомпенсированным гипотиреозом (n=6)	Группа только с МС (n=30)	Группа только с патологией ЩЖ (n=30)	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
1	ИМТ, кг/м ²	35,3±0,9	33,9±4,3	21,8±0,7	p=0,8	p=0,000	p=0,000
2	Инсулин, мкЕд/мл	17,6±1,3	13,3±1,5	7,7±0,7	p=0,03	p=0,000	p=0,004
3	Индекс НОМА	3,95±0,5	3,5±0,5	1,7±0,2	p=0,53	p=0,000	p=0,000
4	Общий холестерин, ммоль/л	6,2±0,7	6,21±1,01	4,6±0,6	p=1,00	p=0,18	p=0,15
5	ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,1	1,12±0,07	1,4±0,06	p=0,42	p=0,001	p=0,015
6	ЛПНП, ммоль/л	4,2±0,5	3,7±0,2	2,7±0,1	p=0,36	p=0,000	p=0,000
7	Триглицериды, ммоль/л	2,2±0,7	2,06±0,3	0,98±0,08	p=0,88	p=0,000	p=0,000

циенты с изолированной патологией ЩЖ независимо от функции имели достоверно ниже ИМТ, уровень инсулина и индекса НОМА-IR, а также холестерина и триглицеридов (табл. 5).

Таким образом, у пациентов с коморбидным течением МС и субкомпенсированным гипотиреозом обнаруживается усугубление гиперинсулинемии, тенденция к ухудшению показателей индекса НОМА-IR, а также липидного профиля по сравнению с пациентами только с МС.

Выводы

1. Установлено, что в группе коморбидного течения МС и патологии ЩЖ преобладали пациенты с АИТ (43,3%), тогда как в группе с изолированным течением тиреоидной патологии в большинстве случаев выявлялись больные с диффузным нетоксическим зобом (40%).

2. Выявлено, что частота встречаемости основных компонентов МС: артериальной гипертензии, дислипидемии и ожирения – в группе с коморбидностью и у пациентов только с МС была практически одинаковой. В то же время если у пациентов только с МС достаточно часто выявлялся преддиабет, то в группе с коморбидностью нарастала тяжесть нарушения углеводного обмена, и были пациенты только с СД 2-го типа.

3. Выявлено, что значения инсулина, индекса НОМА, липидного профиля в группе пациентов только с МС имели статистически значимые различия от других групп исследования. По-видимому, худшие параметры связаны с особенностями дизайна исследования (поперечное), а также с различием интенсивности фармакотерапии факторов сердечно-сосудистого риска.

4. Установлено, что между группами с коморбидностью и толь-

ко с МС отсутствуют статистически значимые различия ИМТ. Однако в группе с коморбидностью преобладали лица с ожирением 2-й ст. (50%), тогда как в группе пациентов только с МС в большем проценте случаев диагностировалось ожирение 1-й ст. (53,3%).

5. При анализе изученных параметров в зависимости от функциональной активности ЩЖ выявлено, что в группе коморбидного течения у лиц с субкомпенсированным гипотиреозом статистически значимо увеличен уровень инсулина и индекс НОМА-IR, а ИМТ и липидный профиль имели тенденцию к увеличению по сравнению с пациентами с компенсированным гипотиреозом и без дисфункции ЩЖ.

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

Список литературы

1. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность. Consilium medicum. – 2005; 12: 993–996. / Lazebnik L.B. Aging and polymorbidity. Consilium Medicum. – 2005; 12: 993–996.
2. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Монография. 2-е изд. – Иркутск, 2010. / Belyalov F.I. The impact of comorbidity on management of internal diseases. Monograph. 2nd ed. – Irkutsk, 2010.
3. van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F., Roos S., Knottnerus J.A. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. J. Clin. Epidemiol. – 1998; 51: 367–375.
4. Reaven G.M. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003; 38 (6): 2399–2403.
5. Al Sayed A., Al Ali N., Bo Abbas Y., Alfadhli E. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. Endocrine Journal. – 2006; 53: 653–657.
6. Shantha G.P., Kumar A.A., Jeyachandran V., et al. Association between primary hypothyroidism and metabolic syndrome and the role of C reactive protein: a cross-sectional study from South India. Thyroid Res. – 2009; 2 (1): 1–7.
7. Chaker L., Ligthart S., Korevaar T.I.M., et al. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. BMC Medicine. – 2016; 14: 150.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №4, 2018 г., стр. 100–104.

Дифференциальная диагностика эндокринопатий, сопровождающихся низкорослостью

26 апреля текущего года в г. Караганде состоялся XII Международный региональный конгресс «Человек и лекарство». С докладом «Дифференциальная диагностика эндокринопатий, сопровождающихся низкорослостью» выступила ассистент кафедры детских болезней №1 НАО «МУА», главный внештатный эндокринолог УОЗ г. Нур-Султан Абдухасова Гульмира Касеновна.

Поставить диагноз «низкорослость» – проблема не такая сложная, однако установить причину задержки роста довольно трудная задача, т.к. только врожденных генетических синдромов, сопровождающихся низкорослостью, в настоящее время насчитывается более 2000. Ростовые параметры наиболее наглядно отражают соматическое благополучие ребенка и характеризуют процессы созревания органов и систем в определенные периоды времени. Отклонения соматометрических показателей физического развития таких как, рост и масса тела, от существующих стандартов может быть результатом метаболических, эндокринных и генетических нарушений, требующих своевременной диагностики и всестороннего обследования.

После рождения ребенок растет неравномерно. Принято различать три периода: младенческий, детский и пубертат. В младенчестве отмечается интенсивная скорость роста, примерно 20–30 см в год. Темпы роста в этот период зависят от физического развития при рождении, особенностей питания и ухода. Темпы прироста в период детства остаются высокими: на 2–3 году примерно 10–15 см в год, в 5–7 лет 7–10 см, далее до пубертатного периода в среднем 5–5,5 см в год. В пубертатном возрасте скорость роста может достигать в среднем 9–12 см/год. Такой скачок обусловлен сочетанным действием соматотропных и половых гормонов. Далее происходит замедление ростовых процессов до 1–2 см/год с последующим закрытием зон роста.

Оценка индивидуального показателя роста проводится при сравнении фактических значений с возрастными нормативами, которые представлены в унифицированных весо-ростовых перцентильных таблицах отдельно для мальчиков и девочек. В 2007 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) представила



эталонные нормы роста детей до 2 лет (Child Growth Standards for children), с 2 до 5 лет и для детей от 5-ти до 19 лет («WHO Growth Reference», <http://www.who.int/childgrowth/standards/ru/>), демонстрирующие, как должны расти дети при обеспечении правильного ухода, кормления и здоровой экологии. Эти стандарты позволяют оценивать физическое развитие детей во всем мире независимо от этнической принадлежности, вида кормления и социально-экономического статуса. Оценка индивидуальных антропометрических показателей проводится путем сопоставления с возрастными нормами в виде: 1) перцентильных ростовых кривых, 2) кривых стандартных отклонений. Перцентиль показывает, какой процент лиц данной популяции того же пола и возраста имеет значение ниже измеренного у данного пациента. Значения, располагающиеся между 3-им и 97-ым перцентильями, т.е. охватывающие 94% всей популяции, являются диапазоном нормальных колебаний. Существующие клинические протоколы по ведению пациентов с эндокринной патологией рекомендуют для определения соответствия роста ребенка возрастным стандартным значениям определять SDS (Standard Deviation Score) роста – среднее сигмальное отклонение.

$SDS = (x - X) / SD$, где x – показатель роста ребенка, X – средний показатель роста для данного пола и возраста, SD – стандартное отклонение роста для данного пола и возраста, находится в таблице.

Рост ребенка ниже 3 перцентиля (низкорослость) и/или отклонение показателя роста от нормативного значения SDS роста = $<-2,0$ (низкорослость) является прямым показанием к углубленному обследованию у специалистов (генетик, эндокринолог и др.). Значительное влияние на уровень физического развития оказывают наследственные факторы и конституционные особенности. Следовательно, рекомендуется сопоставлять рост ребенка с ростом родителей для прогноза целевого (конечного) роста («ЦР»).

По формуле Таннера «ЦР» для мальчиков составляет: $(\text{рост отца} + \text{рост матери} + 13)/2$ (см), для девочек: $(\text{рост отца} + \text{рост матери} - 13)/2$ (см). Допустимые колебания показателя «ЦР»: ± 7 см. Прогнозируемый «ЦР» ребенка должен находиться в пределах расчетных целевых значений.

Динамическое регулярное измерение роста следует проводить в установленные декретированные сроки. Для определения скорости роста необходимо знать результаты двух измерений показателя роста с интервалом не меньше 6 месяцев.

Эндокринно-независимые варианты низкорослости могут быть обусловлены соматогенной задержкой роста (врожденные пороки сердца, хронические заболевания легких, печени, почек), конституциональными особенностями развития (семейная низкорослость, конституциональная задержка роста), алиментарными причинами (голодание, недостаток в рационе белка, йода, кальция, витамина Д и др.), психоэмоциональными факторами (депривационный нанизм), патологией костной системы (дисплазии), генетическими синдромами Шерешевского-Тернера, Саккеля, Рассела-Сильвера, Нунан и др.

Эндокринно-зависимые причины низкорослости кроются в дефиците анаболических гормонов (соматотропные, тиреоидные гормоны, инсулин) или в избытке катаболических гормонов (глюкокортикоиды). Так, такое эндокринное заболевание, как гипопитарный нанизм, обусловлено дефицитом соматотропного гормона (СТГ), а гипопитуитаризм (ГП) – это недостаток нескольких гормонов гипофиза. Частота ГП у детей колеблется от 1:4000 до 1:10 000 новорожденных. В Казахстане на учете находится около 2000 низкорослых детей.

Врожденный ГП возникает в результате родовой травмы, мутации генов, участвующих в формировании гипофиза или ответственных за передачу СТГ-рилизинг-гормона (СТГ-РГ). Сейчас синдром дефицита СТГ у детей рассматривается как группа патогенетически различных заболеваний, объединенных общей клинической картиной. За изолированный дефицит СТГ отвечают мутации гена СТГ (тип IA, тип IB, тип II, тип III). За множественный дефицит гормонов гипофиза ответственны мутации гена к СТГ-РГ. Развитие приобретенного ГП может быть результатом опухолей гипоталамуса и гипофиза (нейрофиброма, аденома, краниофарингиома и др.) и других отделов головного мозга (глиома), черепно-мозговой травмы, субарахноидальных кровотечений, оперативных вмешательств, инфекций, химио- и лучевой терапии. За множественный де-

фицит гипопитарных гормонов ответственны мутации POU1F1 (недостаток СТГ, пролактин, ТТГ), HESX1 (СТГ, пролактин, ТТГ, ЛГ, ФСГ, АКТГ) и др.

Для клинического статуса ребенка с дефицитом СТГ характерны:

- выраженная низкорослость, SDS роста <-2 (ниже 3-го центиля);
- прогрессирующее замедление роста (снижение SD роста составляет более 0,5 в течение года у ребенка старше 2-х лет);
- пропорциональное телосложение (размах рук равен росту, окружность головы соответствует росту, коэффициент «верхний/нижний сегмент» в пределах нормы;
- ранние постнатальные признаки врожденного дефицита СТГ: гипогликемия натощак (<3 ммоль/л) – повышенный аппетит, бледность, потливость, беспокойство, судороги утром, но могут быть и во сне;
- избыточная масса тела;
- мелкие черты лица («кукольное лицо»);
- высокий голос;
- микропенис у мальчиков;
- задержка пубертата;
- интеллектуальное развитие в норме, но присутствуют поведенческие особенности: потребность в постоянной родительской опеке, сниженная самооценка, сложности в коммуникации с другими детьми, инфантильность.

При дефиците других тропных гормонов клиническая картина выглядит как:

- легкая форма гипотиреоза;
- вторичный гипокортицизм – симптомы минимальны в обычном состоянии, но на фоне инфекции, травмы, операций, стресса дефицит АКТГ/кортизола может вызвать гипoadреналовый криз, который при отсутствии соответствующей терапии заканчивается летально. Диагноз дефицита АКТГ/кортизола устанавливается путем определения исходного и стимулированного (через час) в ходе теста на толерантность к инсулину уровня кортизола. Выброс кортизола >500 нмоль/л подтверждает гипокортицизм;
- вторичный гипогонадизм диагностируется в случае отсутствия признаков полового развития при костном возрасте 13 лет у мальчиков и 12 лет у девочек; низкие базальные уровни половых гормонов; сниженный ответ ЛГ и ФСГ на стимуляцию ЛГ-рилизинг-гормоном (проба проводится только в указанный выше возраст);
- дефицит АДГ (вазопрессина): симптоматика несахарного диабета (чаще после операций гипоталамо-гипопитарной области) – полидипсия, полиурия (диурез 2–20 л/сутки), осмоляльность мочи ниже 200 мосм/л, низкий удельный вес мочи (<1005); тест с сухоядением подтверждает несахарный диабет при отсутствии повышения осмоляльности и удельного веса мочи.

В докладе также прозвучала информация об идиопатической низкорослости, при которой рост ниже 3-го перцентиля (коэффициент стандартного отклонения (SDS роста) = <-2). Эта форма низкорослости делится на:

1. Семейную низкорослость.
2. Несемейную низкорослость.

Оба варианта протекают с задержкой (у девочек 13 лет отсутствует увеличение молочных желез, у мальчиков 14 лет объем яичек менее 4 мл) и без задержки пубертата. В качестве дифференциального критерия используют рост родителей. Для этого рассчитывается целевой рост (ЦР) по формуле Таннера (см. выше). При семейной форме рост ребенка хотя и ниже по сравнению со средним ростом в общей популяции, но остается в границах целевого роста для семьи. При несемейном варианте ребенок отстает по росту как от средних по населению данных, так и от показателей целевого роста. Диагноз семейной формы идиопатической низкорослости можно поставить даже при соответствии роста ребенка целевому росту при наличии других низкорослых родственников (рост мужчины менее 165 см, женщины менее 154 см). Диагноз идиопатической низкорослости ставится методом исключения.

В диагностике эндокринопатий, сопровождающихся задержкой роста, центральное место занимают провокационные тесты, основанные на способности различных препаратов стимулировать секрецию и выброс СТГ соматотрофами аденогипофиза. В качестве 1-ой пробы чаще используют клонидин (клофелин), в качестве 2-ой – пробу с инсулином или L-ДОПА. Максимальная концентрация СТГ после стимуляции менее 10,0 нг/мл указывает на дефицит СТГ. При наличии нор-

мального выброса (СТГ – более 10 нг/мл) хотя бы при одной из проб ставится диагноз идиопатической низкорослости. Если пик выброса СТГ – более 10 нг/мл дефицит СТГ исключен и 2-я проба не проводится.

Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1). У 25–50% детей с идиопатической низкорослостью уровень ИФР-1 снижен, поэтому его определение важно при диагностике, а также в ходе лечения дефицита СТГ. Тест на генерацию ИФР-1 проводят с дозой препарата СТГ = 0,033 мг/кг/сутки. Уровень ИФР-1 менее 15 нг/мл указывает на выраженную резистентность к СТГ и неэффективность терапии.

Кариотип исследуется у всех девочек с низкорослостью (рост <-2,0 SDS) вне зависимости от наличия или отсутствия синдрома Шерешевского-Тернера, у мальчиков с нарушенным строением наружных гениталий и при подозрении на хромосомные синдромы.

МРТ гипоталамо-гипофизарной области при соматотропной недостаточности характеризуется классической триадой-гипоплазия аденогипофиза, гипоплазия ножки гипофиза, эктопия гипофиза.

Молекулярно-генетическое исследование проводится с целью выявления дефектов в генах, регулирующих синтез и секрецию СТГ.

Исследование костного возраста (рентгенография левой кисти с лучезапястным суставом или рентгенография колена и стопы у новорожденных) при дефиците СТГ характеризуется существенным отставанием костного созревания от паспортного – более чем на 2 года.

С внедрением новых технологий рекомбинантного синтеза гормона роста человека радикально изменилась судьба низкорослых людей.

Алгоритм диагностики идиопатической низкорослости (Шандин А.Н., 2009 г.)



12 апреля 2006 года Европейская комиссия по лекарственным средствам одобрила первый в мире биосимиляр (биоаналог) – **Омнитроп®** фармацевтической компании Сандоз. Активное вещество препарата – рекомбинантный соматропин, получаемый биосинтетическим методом с помощью рекомбинантной ДНК с использованием в качестве штамма-продуцента *E. coli*. Препарат показан у детей и подростков при нарушении роста вследствие:

- дефицита гормона роста,
- синдрома Шерешевского-Тернера,
- хронической почечной недостаточности,
- внутриутробной задержки роста у невысоких детей/подростков с ростом при рождении SD <-2,0, у которых не отмечалось увеличения роста к 4-м и более годам жизни,
- при синдроме Прадера-Вилли.

У взрослых – как заместительная терапия выраженной недостаточности гормона роста.

Омнитроп® вводится подкожно в переднебоковую поверхность плеча и бедра (с обязательным чередованием) в дозе 0,033 мг/кг/сутки в вечернее время (21.00–23.00 час.). Омнитроп® представляет собой стерильный, готовый к применению раствор для подкожного введения, содержащийся в стеклянном картридже. Данная форма предназначена для многократного использования. Ее следует применять только со шприц-ручкой СуреПал™, устройством для инъекций, специально разработанным для использования с Омнитроп®. Препарат следует вводить стерильными одноразовыми иглами. Пациентам и родителям следует пройти соответствующую подготовку и инструктаж по правильному использованию картриджа Омнитроп® и шприца-ручки СуреПал™ у врача или другого квалифицированного медицинского персонала.

Терапию останавливают при закрытии зон роста, достижении роста, близкого к конечному (скорость роста <2 см/год) на фоне лечения, достижении социально адекватного роста в сравнении со средним ростом родителей.

Результаты открытого мультицентрового исследования (2012–2018 гг.) PATRO (Patients Treated with Omnitrope) в педиатрии с участием 6214 пациентов из 14 стран свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Омнитроп®. Наиболее существенные результаты получены в группе детей de-novo с дефицитом гормона роста и детей, рожденных с задержкой гестационного возраста. Побочные эффекты крайне редки. Так, отмечаются местная реакция на введение препарата, артралгии, отеки, доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Мониторинг в ходе лечебного курса проводится совместно педиатром и эндокринологом каждые 3–6 месяцев. Самый важный показатель эффекта терапии: увеличение абсолютных показателей роста и скорости роста. Обязателен контроль в сыворотке уровней ИФР-1, свободного/общего Т4, глюкозы, кортизола, липидов; осмотр глазного дна в щелевой лампе; МРТ головного мозга. Один раз в год определяется костный возраст. Вопрос об изменении дозы лекарства решается в зависимости от ростового ответа, уровня ИФР-1, пубертатного статуса. Обязательно контролируется соблюдение пациентом режима терапии.

В 2016 году отмечался 10-летний юбилей использования в практике рекомбинантного гормона роста Омнитроп®. За эти годы лекарство помогло более 40 000 пациентов во всем мире, что соответствует более 80 млн. пациенто-дней эффективного и безопасного лечения.

*Садькова У. Т.,
кандидат медицинских наук, корреспондент*

Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению приказ МЗ РК №N019605, №N19607, №N019608 от 30.01.2019 г.
2. Paul Saenger. Ten years of biosimilar recombinant human growth hormone in Europe / Drug Des Devel Ther. – 2017; 11: 1505–1507.
3. Pfaffle R. Results up to 3 years from PATRO Children, a multi-centre, non-interventional study of the long-term safety and efficacy of Omnitrope® in children requiring growth hormone treatment.
4. Shankar Kanumakalaa, Roland Pfäffle, Charlotte Höybye et al. Latest Results from PATRO Children, a Multi-Centre, Non-Interventional Study of the Long-Term Safety and Efficacy of Omnitrope® in Children Requiring Growth Hormone Treatment. Poster and abstract presented at ESPE 2018.
5. Петеркова В.А., Витебская А.В., Геппе Н.А. Справочник педиатра по детской эндокринологии. – Москва, 2016.
6. Воронцова М.В. Молекулярно-генетические исследования при идиопатической низкорослости. Проблемы эндокринологии. – 2012. – №1. – С. 45–53.
7. Дифференциальная диагностика низкорослости у детей: учебно-методическое пособие / А.В. Солнцева, А.В. Сукало. – Минск, БГМУ, 2007.
8. Дробинская А.О. Анатомия и возрастная физиология. – Москва, 2014.
9. Есаков С.А. Возрастная анатомия и физиология. – Ижевск, 2010.
10. Клинический протокол диагностики и лечения МЗ РК. Соматотропная недостаточность у детей Протокол №26 от 18.08.2017 г.
11. Петеркова В.А. Опыт применения гормона роста при различных вариантах низкорослости у детей. Вопросы современной педиатрии. – 2009.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической низкорослости у детей и подростков. – Москва, декабрь, 2013.
13. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с эндокринными заболеваниями под редакцией И.И. Дедова и В.А. Петерковой. – Москва, 2014.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Омнитроп®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета фармации Министерства здравоохранения
Республики Казахстан от 30.01.2019 г.
№№019605, №№019607, №№019608

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.

Международное непатентованное название

Соматропин

Лекарственная форма

Раствор для инъекций,
5 мг/1.5мл, 10 мг/1.5мл, 15 мг/1.5мл

Показания к применению

Дети и подростки

- нарушение роста из-за недостаточной секреции гормона роста (дефицит гормона роста, ДГР)
- нарушение роста, связанное с синдромом Шерешевского-Тернера
- нарушение роста, связанное с хронической почечной недостаточностью
- нарушение роста (фактический рост < -2.5 КСО (КСО - коэффициент стандартного отклонения) и скорректированный рост родителей < -1 КСО) у невысоких детей/подростков, рожденных с внутриутробной задержкой роста (SGA), с весом и/или ростом при рождении ниже -2 СО (СО - стандартное отклонение), у которых не наблюдалось увеличения роста (скорость роста (HV) < 0 КСО в течение последнего года) к 4 годам или старше
- синдром Прадера-Вилли (СПВ), для улучшения роста и строения тела. Диагноз СПВ должен быть подтвержден надлежащим генетическим тестированием.

Взрослые

- заместительная терапия выраженной недостаточности гормона роста у взрослых пациентов

Способ применения и дозы

Рекомендуемые дозы у детей

Показания	мг/кг массы тела в сутки	мг/м ² площади поверхности тела в сутки
Дефицит гормона роста	0,025-0,035	0,7-1,0
Синдромом Прадера-Вилли	0,035	1,0
Синдром Шерешевского-Тернера	0,045 - 0,050	1,4
Хроническая почечная недостаточность	0,045 - 0,050	1,4
Дети/подростки с задержкой гестационного возраста	0,035	1,0

Взрослые с дефицитом гормона роста

У пациентов, которые продолжают терапию гормоном роста после дефицита гормона роста, развившегося в детском возрасте, рекомендуемая доза для повторного начала терапии составляет 0,2 - 0,5 мг в сутки. Дозу следует постепенно увеличивать или уменьшать в соответствии с индивидуальными потребностями пациента, определяемыми концентрацией IGF-I.

У взрослых пациентов с дефицитом гормона роста, развившимся во взрослом возрасте, терапия должна начинаться с малых доз, 0,15 - 0,3 мг в сутки. Дозу следует постепенно увеличивать в соответствии с индивидуальными потребностями пациента, определяемыми концентрацией IGF-I. Поддерживающая доза редко превышает 1,0 мг в сутки.

Особые группы населения

Пожилые люди

У пациентов старше 60 лет терапия должна начинаться с дозы 0,1 - 0,2 мг в сутки и должна постепенно увеличиваться в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов. Следует использовать минимальную эффективную дозу. Поддерживающая доза у этих больных редко превышает 0,5 мг в сутки.

Способ применения

Омнитроп вводится подкожно, что означает введение посредством короткой инъекционной иглы в жировую ткань под кожей. Для предотвращения липодистрофии, место инъекции выбирается каждый раз разное.

Не вводить внутривенно!

Побочные действия

Краткий обзор профиля безопасности

Для пациентов с дефицитом гормона роста характерен дефицит внеклеточного объема. В начале лечения соматропином этот дефицит быстро исправляется. У взрослых пациентов побочные реакции, связанные с задержкой жидкости, такие как периферические отеки, скелетно-мышечная скованность, артралгия, миалгия и парестезия, являются общими. В целом, эти побочные реакции от слабой до умеренной степени возникают в течение первых месяцев лечения и исчезают спонтанно или при сокращении дозы.

Частота этих побочных реакций связана с вводимой дозировкой, возрастом пациентов, и, возможно, обратно пропорциональна возрасту пациентов в начале дефицита гормона роста. У детей такие побочные явления встречаются редко. Введение Омнитропа приводило к образованию антител у примерно 1% пациентов. Связывающая способность этих антител была низкой, а клинические изменения не были связаны с их формированием.

Длительное лечение детей с нарушением роста в связи с недостаточной секрецией гормона роста

Очень часто: реакции в месте инъекции

Нечасто: лейкомия, артралгия

Длительное лечение детей с нарушением роста в связи с синдромом Тернера

Очень часто: артралгия

Длительное лечение детей с нарушением роста в связи с хронической почечной недостаточностью

Часто: реакции в месте инъекции

Длительное лечение у детей с нарушением роста в связи с задержкой гестационного возраста

Часто: реакции в месте инъекции

Нечасто: артралгия

Длительное лечение и улучшение телосложения детей с нарушением роста в связи с синдромом Прадера-Вилли

Часто: парестезия, доброкачественная внутричерепная гипертензия, артралгия, миалгия, периферический отек

Заместительная терапия у взрослых с дефицитом гормона роста

Очень часто: артралгия, периферический отек

Описание отдельных побочных реакций

Снижение уровня кортизола в сыворотке крови.

Соматропин, как сообщается, сокращает уровень кортизола в сыворотке, возможно, посредством влияния белков-переносчиков, либо путем увеличения печеночного клиренса. Клиническая значимость этих данных может быть ограничена. Тем не менее, заместительная терапия кортикостероидами должна быть оптимизирована до начала лечения.

Синдром Прадера-Вилли

В постмаркетинговом опыте применения, редкие случаи внезапной смерти были зарегистрированы у пациентов, страдающих синдромом Прадера-Вилли, лечившихся соматропином, хотя причинно-следственная связь не была продемонстрирована.

Лейкемия

Случаи лейкемии были зарегистрированы у детей с дефицитом гормона роста, получавших соматропин и включенных в пост-маркетинговый опыт применения. Тем не менее, отсутствуют доказательства увеличения риска развития лейкемии без предполагающих факторов, таких как облучение мозга или головы.

Эпифизеолиз головки бедра и болезнь Легга-Кальве-Пертеса

Сообщалось об эпифизеолизе головки бедра и болезни Легга-Кальве-Пертеса у детей, получавших гормон роста. Эпифизеолиз головки бедра чаще встречается в случае нарушения эндокринной системы; болезнь Легга-Кальве-Пертеса чаще встречается в случае низкорослости. Но неизвестно повышается или нет частота двух патологий во время лечения соматропином. Этот диагноз должен рассматриваться у детей с дискомфортом или болью в бедре или колене.

Другие побочные действия

Другие побочные действия соматропина могут рассматриваться в качестве класс-специфических побочных действий, такие как возможная гипергликемия, вызванная снижением чувствительности инсулина, снижением уровня свободного тироксина и доброкачественной внутричерепной гипертензией.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- при наличии каких-либо признаков активного злокачественного новообразования. Внутричерепные опухоли

должны быть неактивными и противоопухолевая терапия должна быть завершена до начала лечения гормоном роста. При появлении признаков роста опухоли лечение следует прекратить.

- в качестве терапии для стимулирования роста у детей с закрытыми зонами роста эпифизов
- пациенты в критическом состоянии, имеющие осложнения после операции на открытом сердце, брюшной полости, после операций по поводу множественных случайных травм, острой дыхательной недостаточности или аналогичных состояний, не должны лечиться соматропином (относительно пациентов, перенесших заместительную терапию, см. раздел «Особые указания»).
- у детей с хронической почечной недостаточностью, лечение препаратом должно быть прервано во время трансплантации почек
- синдромом Прадера-Вилли в случае выраженного ожирения и нарушений дыхания
- беременность и период лактации
- детский возраст до 3-х лет (только для дозировки 5 мг/1.5мл, из-за содержания спирта бензилового)

Лекарственные взаимодействия

Сопутствующая терапия глюкокортикоидами может ингибировать эффекты стимуляции роста препаратом Омнитроп. У пациентов с дефицитом АКГ должна быть скорректирована заместительная терапия глюкокортикоидами во избежание ингибирующего эффекта на рост.

Гормон роста уменьшает превращение кортизола в кортизол и позволяет диагностировать ранее не обнаруженный центральный гипoadrenalизм или сделать низкие дозы глюкокортикоидной замены неэффективными.

Для женщин, принимающих пероральные эстрогены, могут потребоваться высокие дозы гормона роста для достижения цели лечения.

Данные исследования по взаимодействию, проведенные среди взрослых с дефицитом гормона роста, свидетельствуют о том, что применение соматропина может увеличить клиренс соединений, как известно, метаболизируемых изоферментами цитохрома P450. Клиренс соединений, метаболизируемых цитохромом P450 3A4 (например, половых стероидов, кортикостероидов, противосудорожных веществ и циклоспорина), может особенно возрасти, приводя к более низким плазменным уровням этих соединений. Клиническое значение этого неизвестно.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Омнитроп не имеет или имеет незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и машинами.

Условия хранения

При температуре от 2°C до 8°C (в холодильнике) в оригинальной упаковке в защищенном от света месте. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

24 месяца (для дозировки 5 мг/1.5 мл)

18 месяцев (для дозирок 10 мг/1.5 мл и 15 мг/1.5 мл)

После первого использования картридж должен оставаться в шприц-ручке и храниться при температуре от 2°C до 8°C (в холодильнике) не более 28 суток.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Перед назначением и применением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

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:

Представительство акционерного общества «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Курмангазы 95
Телефон: +7(727) 258 24 47, факс: +7 (727) 244 26 51
e-mail: drugsafety.ci@novartis.com

Патология щитовидной железы – причина фибрилляции предсердий

Результаты двух независимых исследований

В ходе двух новых исследований американские ученые с помощью генетических методов подтвердили предположение о том, что заболевания щитовидной железы (ЩЖ) играют важную роль в развитии фибрилляции предсердий (ФП). Они отметили, что специалисты должны учитывать полученные результаты при решении вопроса о лечении субклинических патологий ЩЖ. Результаты работы опубликованы онлайн в журнале «JAMA Cardiology».



Фенотипическое исследование

В первом исследовании ученые проанализировали данные 37 100 человек, оценивая генетический предиктор уровня тиреотропного гормона (ТТГ), чтобы определить генетически детерминированные изменения уровней ТТГ и риск возникновения ФП. Они определили, что повышение уровня ТТГ даже в пределах физиологической нормы ассоциировано со снижением риска возникновения ФП. Установленная взаимосвязь сохранялась даже после того, как из работы были исключены участники с заболеваниями ЩЖ.

Руководитель исследования Джо-Эли Салем (Joe-Elie Salem) отметил, что уровень гормонов ЩЖ (тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) посредством обратной связи строго регулируется ТТГ – гормоном гипофиза. Специалисты чаще анализируют уровень ТТГ для оценки функционального состояния ЩЖ, поскольку он более специфичен для выявления нарушений, чем Т3 или Т4. Так, гипертиреоз характеризуется низким уровнем ТТГ, а гипотиреоз, наоборот, ассоциирован с высоким уровнем данного гормона. Полученные результаты свидетельствуют, что антигипертиреозные препараты, применяемые при гипертиреозе, могут снижать риск развития ФП, а заместительная гормональная терапия, назначаемая при гипотиреозном состоянии, повышает вероятность развития патологии сердечного ритма.

Менделеевское рандомизированное исследование

Во второй работе, результаты которой опубликованы одновременно с первой, приняли участие 55 100 пациентов с ФП и 482 296 человек без указанной патологии. Оценивая состояние ЩЖ участников, ученые определили, что увеличение значения соотношения Т3/Т4 и гипертиреоз были связаны с повышенным риском развития ФП, в то время как ТТГ в пределах физиологического диапазона и гипотиреоз были обратно связаны с риском развития ФП. Исследователи не установили никакой связи генетически детерминированного изменения уровня Т4 в пределах нормы с риском возникновения ФП.

Ученые заметили, что в настоящее время ведется много споров о необходимости лечения субклинических форм гипер- и гипотиреоза. Полученные результаты указывают на то, что повышенный риск развития ФП следует рассматривать как один из факторов, оценивая необходимость медикаментозного вмешательства при субклинических формах заболеваний ЩЖ. Исследователи отметили, что данная работа позволяет детальнее изучить молекулярные механизмы, которые обуславливают взаимосвязь между гормонами ЩЖ и риском развития ФП.

Ellervik C., Roselli C., Christophersen I.E. et al. (2019) *Assessment of the relationship between genetic determinants of thyroid function and atrial fibrillation: a Mendelian randomization study.* JAMA Cardiol., 4 (2): 144–152. Jan. 23. DOI: 1001/jamacardio.2018.4635 [Epub. ahead of print].

Salem J.-E., Shoemaker M.B., Bastarache L. et al. (2019) *Association of thyroid function genetic predictors with atrial fibrillation: a phenome-wide association study and inverse-variance weighted average meta-analysis.* JAMA Cardiol., 4 (2): 136–143. Jan. 23. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.4615 [Epub. ahead of print].

Yasgur B.S. (2019) *Studies support causal role for thyroid disease in AFib.* Medscape, Feb. 12.

Ю.С. Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала».
www.umj.com.ua

Предложена капсула для перорального применения инсулина

Инновационные альтернативы доставки лекарственных соединений

Разработка биомакромолекул существенно расширила возможности современных терапевтических технологий, во многом повысив эффективность лечения различных заболеваний. Однако ускоренная деградация таких молекулярных соединений и, как правило, замедленная их абсорбция в желудочно-кишечном тракте определяла необходимость их введения парентеральным путем. Тем не менее пероральное введение биологически активных препаратов представляло бы оптимальный вариант реализации системного поглощения лекарственных веществ.

В недавнем исследовании ученые Массачусетского технологического института (Massachusetts Institute of Technology), США, и Гарвардской медицинской школы (Harvard Medical School), США, сообщили о разработке самоустанавливающегося самоориентирующегося аппликатора миллиметрового масштаба, способного автономно взаимодействовать с тканями желудочно-кишечного тракта с последующей доставкой активных лекарственных ингредиентов непосредственно через слизистую оболочку желудка, избегая перфорации тканей. Статья по материалам исследования опубликована в журнале «Science» 8 февраля 2019 г.

Мини-капсула для перорального введения инсулина

Пероральный путь введения лекарственных препаратов – наиболее простой, физиологичный и наименее инвазивный. Однако целый ряд биологически активных соединений, включая инсулин, подвергаются деградации при прохождении через желудочно-кишечный тракт. В своей работе ученые представили биологически нейтральный носитель, обладающий способностью самостоятельно переориентироваться из любой исходной позиции и абсорбироваться слизистой желудка. При этом срабатывание механизма декапсуляции обеспечивает активную доставку лекарственного средства.

В серии экспериментальных исследований *in vivo* у лабораторных животных авторами инновационной разработки была подтверждена безопасность применения капсульного аппликатора. Используя инсулин в качестве модельного лекарственного средства, ученым удалось продемонстрировать способность таких пероральных капсул обеспечивать уровни действующего лекарственного вещества в плазме крови, сопоставимые с теми, которые достигаются при подкожном введении биологически активного соединения. Представленный носитель содержит микроиглу сжатого инсулина, которая вводится после того, как капсула достигает желудка. В тестах на животных исследователи показали, что подобные капсулы обеспечивают доставку необходимых доз инсулина, позволяя снизить гликемию до уровней, сопоставимых с инъекционным введением биологического соединения.

Ранее авторским коллективом во главе с Джованни Траверсо (Giovanni Traverso) и Робертом Лангером (Robert Langer) разработаны таблетки, покрытые множеством микроигл, которые можно использовать для введения лекарств в слизистую оболочку желудка или тонкой кишки. Для новой капсулы исследователи видоизменили конструкцию, уменьшив число игл до одной, что препятствовало поступлению препарата в полость желудка, где он бы разрушался под воздействием соляной кислоты прежде, чем окажет какое-либо терапевтическое влияние. Кончик такой иглы представлен лиофилизированным сжатым инсулином за счет использования того же процесса, что и для изготовления таблеток с лекарственным веществом. Однако стержень иглы, который не входит в стенку желудка, выполнен из другого биоразлагаемого материала. Внутри капсулы игла прикреплена к сжатой пружине, которая удерживается на месте диском из сахара. Поэтому при проглатывании капсулы в жидкой среде желудка происходит растворение сахарного диска с последующим освобождением пружины и введением иглы в стенку желудка.

Практические перспективы терапии пациентов с сахарным диабетом

Слизистая оболочка желудка не имеет болевых рецепторов, поэтому исследователи считают, что пациенты не смогут почувствовать микроукол. Однако, чтобы гарантировать введение препарата непосредственно в стенку желудка, исследователи разработали капсульную микросистему таким образом, чтобы независимо от того, как капсула попадает в желудок, она обладала бы возможностью переориентации в динамической среде желудка для контакта иглы со слизистой оболочкой. При этом, как только кончик иглы вводится в стенку желудка, инсулин растворяется со скоростью, определяемой непосредственно при подготовке капсулы. Согласно результатам проведенного экспериментального наблюдения, необходимое для полного высвобождения инсулина в общий кровоток время составляло около 60 мин.

В тестах на лабораторных животных учеными показана возможность успешного введения около 300 мкг инсулина. Однако в последующих экспериментах исследователям удалось повысить дозу до 5 мг, что сравнимо с дозой препарата, необходимой для введения большого сахарным диабетом 2-го типа. В заключение, основываясь на результатах исследования, руководитель проекта, профессор Р. Лангер выразил надежду на то, что в обозримом будущем новый тип капсул сможет помочь больным сахарным диабетом и, возможно, каждому пациенту, нуждающемуся в терапии препаратами, которые в настоящее время можно вводить лишь парентерально.

Abramson A., Caffarel-Salvador E., Khang M. et al. (2019) An ingestible self-orienting system for oral delivery of macromolecules. *Science*; 363 (6427): 611–615. DOI: 10.1126/science.aau2277.

Massachusetts Institute of Technology (2019). New pill can deliver insulin through the stomach. *Science Daily*, Feb. 7.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

www.umj.com.ua



НовоМикс® 30 ФлексПен®



- Снижение уровня HbA1c
- Возможность приема один, два или три раза в день



НовоМикс® 30 ФлексПен®

Международное непатентованное название

Инсулин аспарт

Лекарственная форма

Суспензия для подкожного введения, 100 ЕД/мл

Показания к применению

- лечение сахарного диабета у взрослых, подростков и детей в возрасте от 10 до 17 лет

Способ применения и дозы

НовоМикс® 30 ФлексПен® предназначен **только** для подкожного введения. Никогда не следует вводить НовоМикс® 30 ФлексПен® внутривенно, так как это может привести к тяжелой гипогликемии. Следует также избегать внутримышечного введения НовоМикс® 30 ФлексПен®. Нельзя использовать НовоМикс® 30 ФлексПен® для подкожных инсулиновых инфузий (ППИИ) в инсулиновых насосах.

Противопоказания

- повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину аспарт или любому из компонентов препарата
- гипогликемия
- детский возраст до 10 лет.

Побочные действия

Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, использующих препарат НовоМикс® 30 ФлексПен®, являются в основном дозозависимыми и обусловлены фармакологическим эффектом инсулина.

Беременность и лактация

Клинический опыт применения препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® при беременности весьма ограничен. Противопоказаний к применению НовоМикс® 30 ФлексПен® во время кормления грудью отсутствует. Инсулинотерапия кормящих матерей не предоставляет риска для здоровья ребенка. Однако может потребоваться корректировка дозы НовоМикс® 30 ФлексПен®.

Особые указания

НовоМикс® 30 ФлексПен® следует применять в непосредственной связи с приемом пищи. Следует учитывать высокую скорость наступления эффекта препарата при лечении пациентов, имеющих сопутствующие заболевания или принимающих лекарственные средства, замедляющие всасывание пищи. При наличии сопутствующих заболеваний, особенно инфекционной природы, потребность в инсулине, как правило, возрастает. Нарушение функции почек или печени может привести к снижению потребности в инсулине.

Лекарственные взаимодействия

Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на потребность в инсулине.

Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы моноаминоксидазы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сульфонамиды, анаболические стероиды, салицилаты.

Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, глюкокортикостероиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, симпатомиметики, гормон роста (соматропин), даназол.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии. Октреотид/ланреотид может как повышать, так и снижать потребность организма в инсулине. Алкоголь может усиливать или уменьшать гипогликемический эффект инсулина.

Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина. Сообщалось о случаях развития застойной сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития застойной сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина.

Несовместимость

Лекарственные средства, содержащие тиолы или сульфиты, при добавлении к инсулину аспарт вызывают его разрушение. НовоМикс 30 ФлексПен нельзя добавлять в инфузионные растворы.

Условия отпуска из аптек. По рецепту

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию

Производитель
Ново Нордиск А/С
Ново Алле, ДК-2880 Багсваерд, Дания

Разрешение №937 от 9.11.2016 г.



Представительство компании
Ново Нордиск А/С в Республике Казахстане
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

НовоМикс® 30
(двухфазный инсулин аспарт)

Виктоза® (лираглутид)

- Регуляция гликемии
- Снижение массы тела

