

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

Клинический протокол
диагностики и лечения –
Рак щитовидной железы

Клинические рекомендации
Американской тиреоидной
ассоциации по диагностике
и лечению узлового зоба
у детей

Современные принципы
управления сахарным
диабетом 2 типа. Можем
ли мы изменить натуральное
течение?

Синдром резистентности
к тиреотропному гормону:
описание семейного случая

Снижение сердечно-
сосудистых рисков
при сахарном диабете 2 типа



№5 (66), 2016

Эндокринология
Тиреодология



АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА¹

из Консенсуса по диагностике и лечению сахарного диабета. Алматы, 2016 г.

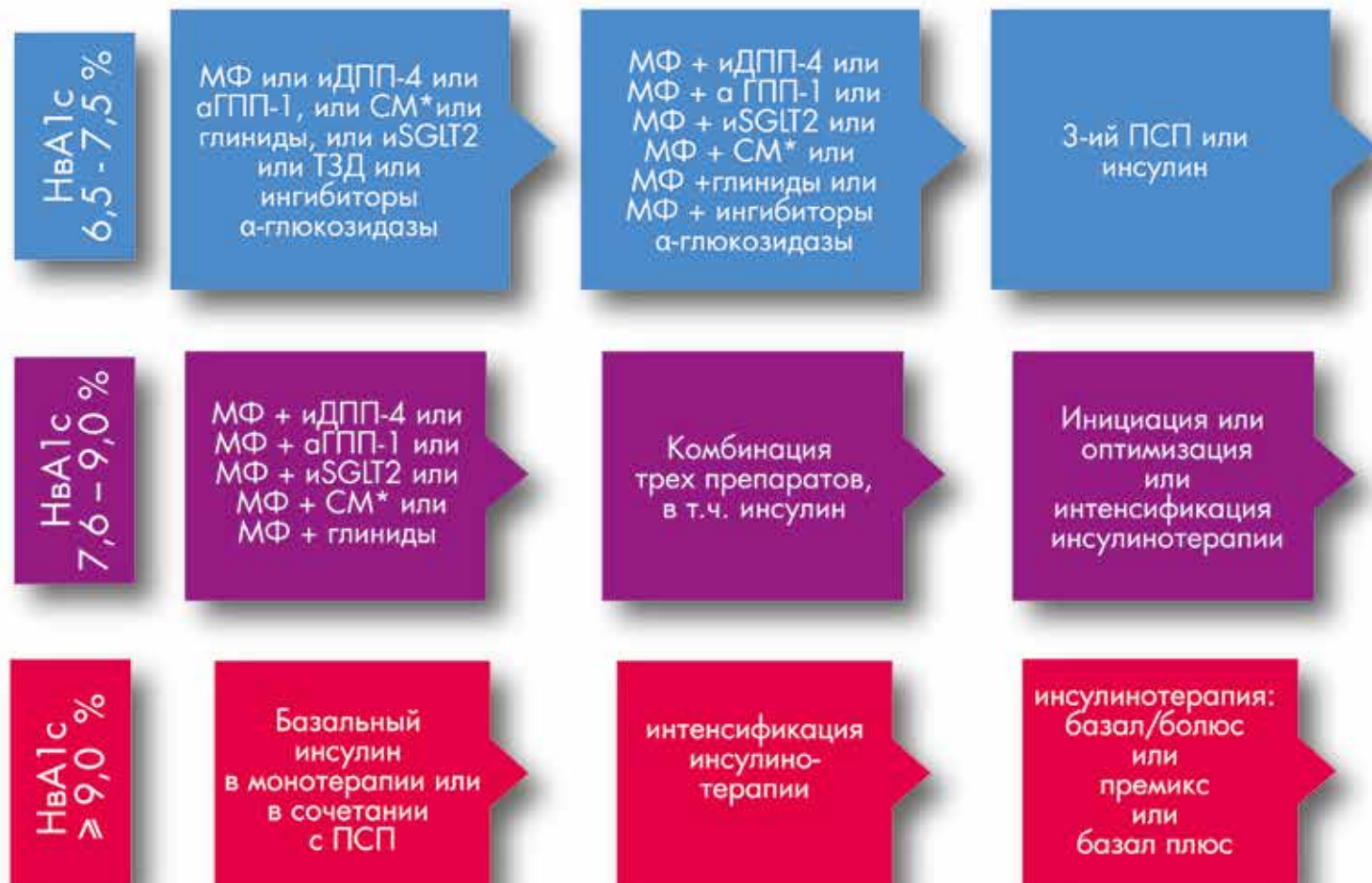
АССОЦИАЦИЯ
ВРАЧЕЙ - ЭНДОКРИНОЛОГОВ
КАЗАХСТАНА

I шаг

II шаг

III шаг

Изменение образа жизни



*кроме глибенкламида

Порядок расположения препаратов не отражает приоритетности при их выборе

В последние годы на мировом фармацевтическом рынке появился принципиально новый класс препаратов - **иSGLT2** (глифлозины). Их сахароснижающая активность связана со способностью подавлять реабсорбцию глюкозы в S1-сегменте проксимальных канальцев почек путем ингибирования транспортера глюкозы - белка-SGLT2, что приводит к повышению экскреции глюкозы с мочой и соответственно – к снижению уровня глюкозы в плазме крови. Следовательно, гипогликемизирующий эффект глифлозинов не зависит от секреции инсулина.

По сахароснижающей эффективности препараты данной группы в сочетании с МФ не уступают комбинации СМ + МФ. Кроме того, они способствуют снижению массы тела за счет потери жировой ткани.

Риск гипогликемий при приеме глифлозинов незначительно превышает таковой в группе плацебо. К побочным действиям препаратов этой группы относят повышение риска развития генитальных инфекций, более выраженного у женщин, и гиповолемию.

Учредитель:
ОО «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

Редационный 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)
Дущанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургузаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судakov 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:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, пр. Достык, 97Б
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 5 (66), 2016

Эндокринология. Тиреодология

Уважаемые читатели!



Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный эндокринологии и тиреодологии. Бесспорно, самым грозным заболеванием XXI века, которое принимает масштабы эпидемии, является сахарный диабет. Причем реальные темпы прироста заболеваемости значительно опережают печальные прогнозы статистиков. В феврале этого года в Алматы состоялся Национальный Совет экспертов, в рамках заседания которого обсуждались вопросы эффективности и безопасности терапии СД, а также новые возможности базальной инсулинотерапии.

Достижение оптимального гликемического контроля является единственной возможностью предупреждения и замедления прогрессирования ассоциированных с сахарным диабетом осложнений. Эти и другие нерешенные проблемы были в фокусе внимания форума экспертов «Новые возможности терапии сахарного диабета», который прошел в Алматы.

Вашему вниманию представлен клинический протокол диагностики и лечения – Рак щитовидной железы, а также комментарии к разделу клинических рекомендаций Американской тиреодной ассоциации, посвященному диагностике и лечению узлового зоба у детей.

Также на страницах номера для практикующих врачей представлены материалы по опыту применения препаратов в лечении сахарного диабета и его осложнений, описан клинический случай из практики эндокринного хирурга.

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!

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в IX Международном Конгрессе
«Человек и Лекарство – Казахстан» – 2016.

Конгресс будет проходить в следующих городах Казахстана:

26-27 октября в г. Алматы

28 октября в г. Шымкент

С программой Конгресса можно ознакомиться на сайте
www.chil.kz с 1 октября 2016 г.

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Журнал выпускается при спонсорской поддержке
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения – Рак щитовидной железы.....	6
Комментарии к разделу клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации, посвященному диагностике и лечению узлового зоба у детей. <i>А.В. Кияев</i>	15

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Современные перспективы инсулинотерапии сахарного диабета: новые показания к применению препарата Тресиба.....	25
Новые возможности терапии сахарного диабета и опыт применения препарата Тресиба в клинической практике.....	28
Сахарный диабет под контролем	32
Современные принципы управления сахарным диабетом 2 типа. Можем ли мы изменить натуральное течение?	34

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Insulin treatment increases myocardial ceramide accumulation and disrupts cardiometabolic function. <i>Aimee E. Hodson, Trevor S. Tippetts and Benjamin T. Bikman*</i>	38
Опыт применения Диалипона Турбо® в лечении диабетической полинейропатии нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа. <i>Г.Ш. Темиргалиева</i>	46
Опыт применения инсулина сверхдлительного действия Тресиба. <i>Р.Б. Базарбекова, А.К. Досанова</i>	50

ОБЗОРЫ

Тиреотоксическая миокардиодистрофия и тиреотоксические кризы. <i>Н.Г. Фомина, В.В. Скворцов</i>	52
Менеджмент нейропатической боли при диабетической полинейропатии. <i>Л.А. Дзяк</i>	56
Оптимизация лечения диабетической ретинопатии. <i>Р.К. Сабирова</i>	60

КЛУБ ЭНДОКРИНОЛОГОВ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Сахарный диабет и альфа-липоевая кислота (обзор). <i>S. Golbidi, M. Badran, I. Laher</i>	65
--	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Синдром резистентности к тиреотропному гормону: описание семейного случая. <i>А. Осиповская, А.В. Кияев, Н.А. Макрецькая, Е.В. Васильев, А.Н. Тюльпаков</i>	72
Гигантский зоб в практике эндокринного хирурга (описание серии наблюдений). <i>А.Г. Магомедов, А.Д. Дибиров, А.С. Абдулхаликов, О.М. Османов, А.А. Сулейманов</i>	76

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Снижение сердечно-сосудистых рисков при сахарном диабете 2-го типа: новый класс сахароснижающих препаратов – новые перспективы. <i>И.В. Друк, Г.И. Нечаева</i>	78
«Недодиагностика» гипотиреоза. Ориентация на терапевтов. <i>Е.А. Трошина</i>	84

НОВОСТИ.....	92
--------------	----

IX Международный конгресс – 2016

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



26-27 октября г. Алматы

Дом приемов «Бакшасарай»

28 октября г. Шымкент

Театр оперы и балета

Ведущие ученые

Казахстана, России, Украины

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология, антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология, эндокринология,
педиатрия, урология

**Мастер-классы, круглые столы,
симпозиумы**

По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 724 0818

E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

Клинический протокол диагностики и лечения РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан
от 15 сентября 2015 года
Протокол №9

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Рак щитовидной железы.

2. Код протокола:

3. Код МКБ-10:

C 73 Злокачественное новообразование щитовидной железы.

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
в/в – внутривенно
в/м – внутримышечно
ГР – грей
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИФА – иммуноферментный анализ
КТ – компьютерная томография
ЛД – лимфодиссекция
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РОД – разовая очаговая доза
СОД – суммарно-очаговая доза
ССС – сердечно-сосудистая система
СТТ – супрессивная терапия тироксином
ТТГ – тиреотропный гормон
Т3 – трийодтиронин
Т4 – тироксин
УЗДГ – ультразвуковое доплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография
per os – перорально
TNM – Tumor Nodus Metastasis – международная классификация стадий новообразований злокачественных

5. Дата пересмотра протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: взрослые.

7. Пользователи протоколов: хирурги, эндокринологи, онкологи, радиологи, врачи общей практики, терапевты, врачи скорой неотложной помощи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

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 не высоким (+) 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 фармацевтическая практика.

8. Определение:

Рак щитовидной железы – злокачественная опухоль, развивающаяся из тироидной ткани. Развивающийся в щитовидной железе рак делят на высокодифференцированный (папиллярный и фолликулярный) и анапластический, происходящий из эпителия фолликулов. С-клеточный (медулярный) рак, исходящий из парафолликулярных клеток, по степени злокачественности занимает промежуточное положение [1] (УД – А).

Международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы [1].

Эпителиальные опухоли;

А. Доброкачественные:

- Фолликулярная аденома;
- Другие.

Б. Злокачественные:

Фолликулярная карцинома;

- Папиллярная карцинома;
- Медуллярная (С-клеточная) карцинома;
- Недифференцированная (анapластическая) карцинома;
- Другие.

Неэпителиальные опухоли;

- Злокачественная лимфома;
- Другие опухоли;
- Вторичные опухоли;

Неклассифицируемые опухоли;

- Опухолеподобные поражения.

9. Клиническая классификация:

В настоящее время степень распространения опухолей определяют в рамках TNM-классификации злокачественных опухолей (6-е изд. 2002 г.).

Классификация применима только для рака, при этом необходимо морфологическое подтверждение диагноза [2] (УД – А).

TNM-классификация:

T – первичная опухоль:

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль до (\leq) 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

T1a – опухоль до не более 1 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

T1b – опухоль более 1 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

T2 – опухоль более 2 см., но не более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

T3 – опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы, либо любая опухоль с минимальным распространением за пределы щитовидной железы (прорастание в подъязычные мышцы или мягкие ткани);

T4a – опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы с прорастанием в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв;

T4b – опухоль прорастает в превертебральную фасцию, сонную артерию, либо медиастинальные сосуды;

Недифференцированные (анapластические) карциномы всегда относят к категории T4:

T4a – анapластическая опухоль любого размера, ограниченная тканью щитовидной железы;

T4b – анapластическая опухоль любого размера распространяется за пределы капсулы щитовидной железы.

N – регионарные лимфатические узлы:

Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами;

N1a – поражены претрахеальные, паратрахеальные и предгортанные лимфатические узлы (уровень VI);

N1b – метастатическое поражение (одностороннее, двустороннее или контралатеральное) подчелюстных, яремных, надключичных и медиастинальных лимфатических узлов (уровни I–V).

На шее принято выделять шесть уровней лимфооттока [3, 4, 5] (УД – А): Подчелюстные и подбородочные лимфатические узлы.

Верхние яремные лимфатические узлы (по ходу сосудисто-нервного пучка шеи выше бифуркации общей сонной артерии или подъязычной кости).

Средние яремные лимфатические узлы (между краем лестнично-подъязычной мышцы и бифуркацией общей сонной артерии).

Нижние яремные лимфатические узлы (от края лестнично-подъязычной мышцы до ключицы).

Лимфоузлы заднего треугольника шеи.

Пре-, паратрахеальные, претиреоидные и крикоти-реоидные лимфатические узлы.

pTNM – гистологическое подтверждение распространения рака щитовидной железы.

M – отдаленные метастазы:

M0 – отдаленных метастазов нет;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

Группировка рака щитовидной железы по стадиям помимо категорий TNM учитывает гистологическое строение опухоли и возраст больных [2, 5] (УД – А):

Папиллярный или фолликулярный рак

Возраст больных до 45 лет:

Стадия I (любая T, любая N, M0);

Стадия II (любая T, любая N, M1).

Возраст больных 45 лет и более:

Стадия I (T1N0M0);

Стадия II (T2N0M0);

Стадия III (T3N0M0, T1-3N1aM0);

Стадия IVa (T4aN0-1aM0, T1-4aN1bM0);

Стадия IVb (T4b, любая N, M0);

Стадия IVc (любая T, любая N, M1).

Медуллярный рак

Стадия I (T1N0M0);

Стадия II (T2-3N0M0);

Стадия III (T1-3N1aM0);

Стадия IVa (T4aN0-1aM0, T1-4aN1bM0);

Стадия IVb (T4b, любая N, M0);

Стадия IVc (любая T, любая N, M1);

Недифференцированный (анapластический) рак:

Во всех случаях считается IV стадией заболевания;

Стадия IVa (T4a, любая N, M0);

Стадия IVb (T4b, любая N, M0);

Стадия IVc (любая T, любая N, M1).

10. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

10.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- сбор жалоб и анамнеза;
- общее физикальное обследование;
- определение кальцитонина в сыворотке крови ИФА-методом тиреоглобулин;
- определение тиреоглобулина в сыворотке крови ИФА-методом;
- определение тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови ИФА-методом, при обнаружении сниженного уровня ТТГ дополнительное определение уровня свободного трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови ИФА-методом и свободного определение свободного тироксина (Т4) в сыворотке крови ИФА-методом;
- УЗИ щитовидной железы и лимфоузлов шеи;
- тонкоигольная аспирационная биопсия.

10.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, глюкоза, АЛТ, АСТ, общий билирубин);
- коагулограмма (ПТИ, протромбиновое время, МНО, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время, этаноловый тест, тромботест);
- определение группы крови по системе АВО стандартными сыворотками;
- определение резус-фактора крови;
- ЭКГ исследование;
- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях;
- КТ и/или МРТ мягких тканей шеи и средостения (с контрастированием – при наличии прорастания в магистральные сосуды, при загрудинном расположении);
- ПЭТ/КТ;
- КТ органов грудной клетки с контрастированием (при наличии метастазов в легких);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (для исключения метастатического поражения и патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства);
- ЭхоКГ (пациентам 70 лет и старше);
- УЗДГ (при сосудистых поражениях);
- рентгеноскопическое исследование пищевода с контрастированием/ видеоэзофагогастродуоденоскопия (при наличии прорастания опухоли в пищевод);
- фибробронхоскопия диагностическая (при наличии загрудинного расположения, сдавления, прорастания в верхние дыхательные пути);
- видеоларингоскопия (при наличии прорастания в возвратный нерв);

- скintiграфия щитовидной железы с технецием (Tc99m) или йодом (I131) – для выявления «холодного» узла (участок сниженного накопления радиоизотопа), характерный для раковой опухоли щитовидной железы и «горячего» узла (участок повышенного накопления радиоизотопа), характерный для токсической аденомы.

10.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

10.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования непроведенные на амбулаторном уровне):

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, глюкоза, АЛТ, АСТ, общий билирубин);
- коагулограмма (ПТИ, протромбиновое время, МНО, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время, этаноловый тест, тромботест);
- определение группы крови по системе АВО стандартными сыворотками;
- определение резус-фактора крови;
- ЭКГ.

10.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования непроведенные на амбулаторном уровне):

- КТ и/или МРТ мягких тканей шеи и средостения (с контрастированием – при наличии прорастания в магистральные сосуды, при загрудинном расположении);
- ПЭТ/КТ;
- КТ органов грудной клетки с контрастированием (при наличии метастазов в легких);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (для исключения метастатического поражения и патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства);
- ЭхоКГ (пациентам 70 лет и старше);
- УЗДГ (при сосудистых поражениях);
- рентгеноскопическое исследование пищевода с контрастированием/ видеоэзофагогастродуоденоскопия (при наличии прорастания опухоли в пищевод);
- фибробронхоскопия диагностическая (при наличии загрудинного расположения, сдавления, прорастания в верхние дыхательные пути);
- видеоларингоскопия (при наличии прорастания в возвратный нерв).

10.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

11. Диагностические критерии постановки диагноза:

11.1 Жалобы и анамнез:

Жалобы [1, 3, 8] (УД – А):

- увеличение железы;
- появление опухолевого образования на передней и боковой поверхности шеи;
- изменение голоса (при прорастании в возвратный нерв);
- быстрый рост опухоли;
- одышка, чувство нехватки воздуха (при прорастании опухоли в возвратный нерв, верхние дыхательные пути).

Анамнез [1, 3, 8] (УД – А):

- заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, эутиреоз, гипертиреоз, тиреоидиты);
- длительный прием анти тиреоидных препаратов;
- ионизирующее излучение;
- наличие в анамнезе получения лучевой терапии на область головы и шеи.

11.2 Физикальные обследования [1, 3, 8] (УД – А):

- при осмотре деформация шеи (равномерная припухлость на передней поверхности шеи, асимметрия за счет увеличения какого-либо отдела щитовидной железы, увеличение регионарных л/у);
- пальпаторное обследование щитовидной железы – наличие узлового образования в толще щитовидной железы, плотной консистенции;
- пальпаторное обследование регионарных лимфатических узлов – плотной консистенции, болезненность, подвижные, неподвижные, частично подвижные).

11.3 Лабораторные исследования:

- цитологическое исследование (увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек);
- гистологическое исследование (крупные полигональные или шиповидные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, округлыми ядрами с четкими ядрышками, с наличием митозов, клетки располагаются в виде ячеек и тяжей с или без образования кератина, наличие опухолевых эмболов в сосудах, выраженность лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, митотическая активность опухолевых клеток).

11.4 Инструментальные исследования:

- УЗИ щитовидной железы (определяют структуру железы и опухоли, наличие узлового образования, кистозных полостей, размер экзогенность);
- УЗИ шейных, подчелюстных, надключичных, подключичных лимфоузлов (наличие увеличенных лимфоузлов, структура, экзогенность, размеры);
- КТ и/или МРТ мягких тканей шеи и средостения

(с контрастированием – при наличии прорастания в магистральные сосуды, при загрудинном расположении);

- тонкоигольная аспирационная биопсия из опухоли (позволяет определить опухолевые и неопухолевые процессы, доброкачественный и злокачественный характер опухоли).

11.5 Показания для консультации узких специалистов:

- консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС);
- консультация невропатолога (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного и спинного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- консультация гастроэнтеролога (при наличии сопутствующей патологии органов ЖКТ в анамнезе);
- консультация нейрохирурга (при наличии метастазов головной мозг, позвоночник);
- консультация торакального хирурга (при наличии метастазов в легких);
- консультация эндокринолога (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов).

11.6 Дифференциальный диагноз [1, 3, 8] (УД – А):

Таблица 1.

Нозологическая форма	Клинические проявления
Узловой зоб	Пальпаторно определяемое узловое образование в проекции щитовидной железы. Необходима пункционная биопсия.
Диффузно-токсический зоб	Влажность кожных покровов, тремор, тахикардия, видимое увеличение щитовидной железы.
Аутоиммунный тиреоидит	Диффузное увеличение щитовидной железы, равномерная деревянистая плотность. Поверхность однородная, зернистая. Необходимо проведение трепанбиопсии.

12. Показания к госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания для экстренной госпитализации:

- кровотечение из опухоли;
- стеноз гортани.

Показания для плановой госпитализации:

Наличие у больного морфологически верифицированного рака щитовидной железы.

13. Цели лечения:

- ликвидация опухолевого очага и метастазов;
- достижение полной или частичной регрессии, стабилизации опухолевого процесса.

14. Тактика лечения [1, 3, 4, 10, 11] (УД – А):

Общие принципы лечения.

Хирургическое удаление опухоли является основным компонентом радикального лечения рака щитовидной железы.

При I–IV стадии при дифференцированных и недифференцированных опухолях радикальное хирургическое вмешательство является самостоятельным методом лечения.

Шейная лимфодиссекция показана лишь при наличии метастазов в лимфатических узлах.

Супрессивная терапия тироксином (СТТ) – применяется как компонент комплексного лечения больных раком щитовидной железы после тиреоидэктомии с целью подавления секреции ТТГ.

Радиоiodтерапия – применяется после хирургического лечения с целью уничтожения остатков тиреоидной ткани (абляция), йодпозитивных метастазов, рецидивов и резидуальных карцином.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) – применяется у больных раком щитовидной железы в послеоперационном периоде независимо от гистологической формы опухоли и объема произведенной операции с целью устранения гипотиреоза тироксином в физиологических дозах.

Лучевая терапия применяется в самостоятельном виде:

- у больных с распространенным первичным или рецидивным опухолевым процессом;
- у лиц, которым планировалось повторные вмешательства в связи с нерадикальным характером первой операции;
- у больных с менее дифференцированными формами рака щитовидной железы;

Комбинированное лечение показано:

- при распространенности первичного или рецидивного рака щитовидной железы;
- недифференцированных формах рака, подвергавшихся облучению.

В настоящее время нет доказательств эффективности системной химиотерапии при папиллярном и фолликулярном раке щитовидной железы. Лекарственное противоопухолевое лечение показано при анапластическом (недифференцированном) раке щитовидной железы.

14.1 Немедикаментозное лечение

Режим больного при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии). В послеоперационном периоде – палатный.

Диета – стол №15.

14.2 Медикаментозное лечение:

Супрессивная терапия тироксином (СТТ) [1, 3, 4, 10, 11] (УД – А).

Применяется как компонент комплексного лечения больных раком щитовидной железы после тиреоидэктомии с целью подавления секреции ТТГ супрафизиологическими дозами тироксина.

Обоснование: ТТГ – фактор роста клеток папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. Подавление секреции ТТГ уменьшает риск рецидива в тиреоидной ткани и снижает вероятность отдаленных метастазов.

Показания: при папиллярном и фолликулярном раке независимо от объема произведенной операции.

Для достижения супрессивного эффекта тироксин назначается в следующих дозах:

2,5–3 мкг на 1 кг массы у детей и подростков;

2,5 мкг на 1 кг массы у взрослых.

Контроль за ТТГ и коррекция дозы тироксина:

Норма ТТГ в крови – 0,5–5,0 мУ/л.

Уровень ТТГ при супрессивной терапии тироксином:

ТТГ – в пределах 0,1–0,3 мУ/л;

Контроль ТТГ: должен осуществляться каждые 3 месяца в течение первого года после операции. В последующие сроки – не реже 2 раз в год.

Коррекцию дозы тироксина (повышение, понижение) – следует проводить постепенно по 25 мкг в сутки.

Побочные эффекты СТТ:

- развитие гипертиреоза;
- остеопороз, возникающий в результате потери минеральных компонентов кости, увеличивает риск развития переломов;
- нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, гипертрофия левого желудочка при физической нагрузке, увеличение риска предсердных фибрилляций.

При возникновении указанных осложнений следует переходить на заместительную терапию.

Продолжительность СТТ:

- устанавливается индивидуально с учетом морфологической особенности карциномы, ее распространения, радикальности операции, возраста пациентов;
- у взрослых до 65 лет, больных папиллярным и фолликулярным экстрагидроидным раком при pT4N0-1M0-1 СТТ должна проводиться пожизненно;
- при фолликулярном раке со сниженной дифференцировкой при pT1-4N0-1M0-1 необходимо пожизненное применение СТТ.
- Показания для перевода больных с СТТ на заместительную терапию тироксином:
- при интратиреоидном папиллярном и высокодифференцированном фолликулярном раке (pT2-3N0-1M0) после радикальной операции и радиоiodдиагностики, если в течение 15 лет не было рецидива и метастазов;
- при микрокарциноме (pT1aN1aM0) папиллярного и высоко дифференцированного фолликулярного строения, если в течение 10 лет не было рецидива и метастазов.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) [1, 3, 4, 10, 11] (УД – А):

Применяется у больных раком щитовидной железы в послеоперационном периоде независимо от гисто-

логической формы опухоли и объема произведенной операции с целью устранения гипотиреоза тироксином в физиологических дозах.

Показания:

- у лиц старше 65 лет с сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы;
- при побочных реакциях и осложнениях (остеопороз, сердечные заболевания), развившихся вследствие лечения супрессивными дозами тироксина;
- в случаях достижения стойкой продолжительной ремиссии без рецидива и метастазов у детей более 10 лет, у взрослых – более 15 лет;
- во всех других случаях, когда невозможна супрессивная терапия.

Контроль за ТТГ и коррекция дозы тироксина:

Доза тироксина при ЗГТ рекомендуемая доза: 1,6 мкг на кг веса у взрослых. Уровень ТТГ при ЗГТ в крови – в пределах 0,5–5,0 м ЕД/л.

Контроль за уровнем ТТГ в крови 1 раз в полгода.

Заместительная терапия у больных раком щитовидной железы, как правило, проводится пожизненно. [1, 3, 8] (УД – А).

Химиотерапия – это медикаментозное лечение злокачественных раковых опухолей, направленное на уничтожение или замедление роста раковых клеток с помощью специальных препаратов, цитостатиков. Лечение рака химиотерапией происходит систематически по определенной схеме, которая подбирается индивидуально. Как правило, схемы химиотерапии опухолей состоят из нескольких курсов приема определенных комбинаций препаратов с паузами между приемами, для восстановления поврежденных тканей организма [6, 7] (УД – А).

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

- неoadъювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а также для выявления чувствительности раковых клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.
- адъювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.
- лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

Рак щитовидной железы относится к категории новообразований, на которые существующие противоопухолевые препараты не оказывают выраженного терапевтического действия.

Показания к химиотерапии [1, 3, 5, 6, 7] (УД – А):

- недифференцированный (анapластический) рак щитовидной железы;
- распространенном процессе дифференцированной формы рака щитовидной железы, нечувствительной к гормонотерапии и радиойодтерапии;
- не операбельном медуллярном раке щитовидной железы.

Противопоказания к химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (серечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше.

Относительные противопоказания:

- беременность;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

При проведении полихимиотерапии при раке щитовидной железы возможно применение следующих схем и комбинаций химиопрепаратов:

Схемы и комбинации химиопрепаратов [6, 7] (УД – А):

- доксорубин 60 мг/м² в/в в 1 день;
- цисплатин 40 мг/м² 1 день;
- повторный курс через 3 недели.
- доксорубин 70 мг/м² в/в 1 день;
- блеомицин 15 мг/м² 1–5 дни;
- винкристин 1,4 мг/м² в 1, 8 дни;
- повторный курс через 3 недели.
- доксорубин 60 мг/м² в/в 1 день;
- винкристин 1 мг/м² в/в 1 день;
- блеомицин 30 мг в/в или в/м 1, 8, 15, 22 дни;
- повторный курс через 3 недели.
- винкристин 1,4 мг/м²;
- доксорубин 60 мг/м² в/в 1 день;
- циклофосфамид 1000 мг/м² в/в 1 день;
- повторный курс через 3 недели.
- доксорубин – 60 мг/м² 1 день;
- доцетаксел 60 мг/м² 1 день;
- повторный курс через 3 недели.

Таргетная терапия [5, 6, 7]

Для радиойодрефактарного высокодифференцированного рака щитовидной железы из группы таргетных препаратов сорафениб 400 мг 2 раза в сутки перорально (УД – В) [4].

Для диссеминированного медуллярного рака щитовидной железы рекомендовано из группы орфанных препаратов:

- вандетаниб 300 мг в день длительно.

Следует отметить, что вандетаниб рекомендуется назначать не на основании роста показателей опухолевых маркеров (кальцитонин, РЭА), а при прогрессировании заболевания по данным визуализационных

методов исследования (КТ, МРТ) или при наличии симптоматики (УД – В) [5].

14.3 Хирургическое вмешательство:

▪ **Виды хирургических вмешательств [1, 3, 5] (УД – А):**

- тотальная тиреоидэктомия (полная тиреоидэктомия);
- тотальная лобэктомия (односторонняя лобэктомия);
- гемитиреоидэктомии с резекцией перешейка (односторонняя лобэктомия, пересечение перешейка);
- шейная лимфодиссекция (фасциально-футлярное иссечение шейных лимфатических узлов).

Виды шейной лимфодиссекции [4] (УД – А):

- радикальная шейная лимфодиссекция (операция Крайля) – удаление единым блоком лимфоузлов и клетчатки шеи вместе с кивательной мышцей, внутренней яремной веной, добавочным нервом, подчелюстной слюнной железой и нижним полюсом околоушной слюнной железы;
- модифицированная шейная лимфодиссекция – удаление лимфоузлов всех 5 уровней с сохранением одного или более следующих анатомических образований: добавочный нерв, кивательная мышца, внутренняя яремная вена;
- селективная шейная лимфодиссекция – удаление лимфоузлов 1 или нескольких уровней с сохранением всех следующих анатомических образований: добавочный нерв, кивательная мышца, внутренняя яремная вена.

Показание к хирургическому лечению рака щитовидной железы:

- морфологически верифицированный рак щитовидной железы;
- при отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению.

Противопоказание к хирургическому лечению рака щитовидной железы:

- наличие у больного признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- недифференцированный рак щитовидной железы, которым в качестве альтернативы может быть предложено лучевое лечение;
- при наличии метастатических регионарных лимфоузлов инфильтративного характера, прорастающих внутреннюю яремную вену, общую сонную артерию;
- обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса;
- синхронно существующий опухолевый процесс в щитовидной железе и распространенный неоперабельный опухолевый процесс другой локализации, например, рак легкого, рак молочной железы;
- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхатель-

ной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта;

- аллергия на препараты, используемые при общем наркозе.

14.3.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: нет.

14.3.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

Объем операции [1, 5, 8] (УД – А):

- тотальная тиреоидэктомия – при папиллярном и фолликулярном раке с распространением опухоли T1-4N0M0, во всех случаях при медулярном, недифференцированном и плоскоклеточном раке;
- тотальная лобэктомия, гемитиреоидэктомии с резекцией перешейка – при солитарной микрокарциноме (T1aN0M0) расположенных в доле щитовидной железы и при благоприятных прогностических признаках (пациенты моложе 45 лет, женский пол и при отсутствии в анамнезе воздействия радиации на область шеи);
- селективная, модифицированная шейная лимфодиссекция (ЛД) – при односторонних или множественных смещаемых метастазах в лимфатических узлах шеи с одной или обеих сторон;
- радикальная шейная ЛД (операция Крайля) – при одиночных или множественных ограничено смещаемых метастазах с прорастанием яремной вены и кивательной мышцы с одной стороны или обеих сторон.

Лечение рецидивов рака щитовидной железы также применяется хирургическое лечение.

14.3 Другие виды лечения:

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: лучевая терапия, радиойодтерапия.

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне: лучевая терапия, радиойодтерапия.

Лучевая терапия – это один из наиболее эффективных и востребованных методов лечения.

Виды лучевой терапии:

- дистанционная лучевая терапия;
- 3D-конформное облучение;
- модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT).

Показания к лучевой терапии [1, 3, 5] (УД – А):

- предоперационная лучевая терапия показана у взрослых больных недифференцированным (анапластическом) и плоскоклеточным раком щитовидной железы;
- послеоперационное облучение целесообразно у больных недифференцированным, медулярным и плоскоклеточным раком, если лучевая терапия в предоперационном периоде не проводилась, а хирургическое лечение осуществлялось недостаточно абластично.

При лучевом лечении по радикальной программе на первичный опухолевый очаг и метастазы в шейных лимфатических узлах подводится СОД 70 Гр, на неизмененные регионарные лимфатические узлы при высококачественных опухолях СОД 50 Гр.

Разовые очаговые дозы зависят от скорости роста опухоли и ее степени дифференцировки. При медленно растущих опухолях РОД 1,8 Гр, при высококачественных быстрорастущих – РОД 2 Гр×5 фракции в неделю.

Противопоказания к лучевой терапии:

Абсолютные противопоказания:

- психическая неадекватность больного;
- лучевая болезнь;
- гипертермия >38 градусов;
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (см. приложение 1).

Относительные противопоказания:

- беременность;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, печени, почек);
- сепсис;
- активный туберкулез легких;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия;
- наличие в анамнезе ранее проведенного лучевого лечения.

При анапластическом раке щитовидной железы также возможно применение конкурентной химиолучевой терапии доксорубицин 20 мг/м² в/в 1 день, еженедельно в течении 3-х недель, с лучевой терапией 1,6 Гр, 2 раза в день 5 фракций в неделю, до СОД 46 Гр., в настоящее время при использовании технологии IMRT позволяет подвести облучение на ложе основного очага до 70 Гр.

Радиоiodтерапия [1, 3, 5] (УД – А):

Применяется после хирургического лечения с целью уничтожения остатков тиреоидной ткани (абляция), йодопозитивных метастазов, рецидивов и резидуальных карцином.

Обязательные условия для радиоiodтерапии:

- Полное или почти полное хирургическое удаление щитовидной железы и регионарных метастазов;
- Отмена гормональной терапии на 3–4 недели после операции;
- Уровень ТТГ в крови должен быть больше 30 м ЕД/л;
- Предварительный радиоiodтест.

Показания к радиоiodтесту:

Радиоiodдиагностика проводится у больных папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы в следующих случаях:

- до операции обнаружены отдельные метастазы в легких, костях, других органах и тканях;

- у взрослых в возрастной группе до 50 лет, за исключением солитарной микрокарциномы (T1aN0M0);
- у лиц старше 50 лет при доказанном экстра-тиреоидном распространении опухоли карциномы и множественных регионарных метастазах (pT4; pN1).

Гормональный контроль:

Проводится на 10–12 неделе после тиреоидэктомии:

- ТТГ должен быть меньше 0,1 м ЕД/л;
- Т3 – в пределах физиологических значений;
- Т4 – выше нормы;
- тиреоглобулин.

Радиоiodдиагностика применяется при раке pT2-4N0M0 300–400 Мбq рег ос I131 и затем через 24–48 часов производится скинтиграфия всего тела. Если метастазов, накапливающих I131, не обнаружено (M0), то радиоiodтерапию не следует проводить. Радиоiodтерапия необходима при раке pT2-4N1M1. Для взрослых максимальная активность препарата составляет 7,5 Gbq I131, а для детей 100 Мбq I131 на кг веса тела.

Контроль за эффективностью радиоiodтерапии

Каждые 6 месяцев выполняются общие клинические исследования, определение ТТГ, Т3, Т4, тиреоглобулина, кальция, общий анализ крови, УЗИ шеи. Каждые 24 месяца проводится радиоiodдиагностика (300–400 Мбq I131) после предварительной отмены тироксина за 4 недели рентгенография легких в 2-х проекциях.

Паллиативная помощь:

- При выраженном болевом синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися хроническим болевым синдромом», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.
- При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися кровотечением», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой медицинской помощи: нет.

14.5. Индикаторы эффективности лечения:

- «ответ опухоли» регрессия опухоли после проведенного лечения;
- безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);

- «качество жизни» включает, кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

14.6 Дальнейшее ведение:

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

- в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца;
- в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев;
- с третьего года после завершения лечения – 1 раз в год в течение 3 лет.

Методы обследования:

- пальпация ложа щитовидной железы – при каждом обследовании;
- пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;
- УЗИ ложа щитовидной железы и зоны регионарного метастазирования;
- рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев (при первично-распространенных и метастатических опухолях);
- тиреоглобулин – специфический высокочувствительный маркер клеток щитовидной железы, а также клеток папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. Определяют через три месяца после операции, любой определяемый уровень тиреоглобулина является показанием к дальнейшему обследованию.
- ТТГ должен быть меньше 0,1 м ЕД/л.

15. Профилактические мероприятия:

- ранее начало лечения его непрерывность, комплексный характер, учет индивидуальности больного;
- возвращение пациента к активному труду.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалифицированных данных:

1. Адильбаев Галым Базенович – доктор медицинских наук, профессор, «РГП на ПХВ Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», руководитель центра.
2. Кыдырбаева Гульжан Жанузаковна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», научный сотрудник.
3. Кайбаров Мурат Ендалович – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», врач онколог.
4. Шипилова Виктория Викторовна – кандидат медицинских наук РГП на ПХВ «Казахский на-

учно-исследовательский институт онкологии и радиологии», научный сотрудник центра опухолей головы и шеи.

5. Туманова Асель Кадырбековна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующая отделением дневного стационара химиотерапия – 1.
6. Савхатова Акмарал Досполовна – РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующая отделением дневного стационара.
7. Махышова Аида Турарбековна – РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», врач-онколог.
8. Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, РГП на ПХВ «Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан», начальник отдела инновационного менеджмента.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов:

18. Рецензенты: Кайдаров Бакыт Касенович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, маммологии и лучевой терапии, РГП «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова».

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список литературы

- Опухоли головы и шеи. А.И. Пачес. – М., 2000 г.
1. TNM Classification of Malignant Tumours, 6 th edition, Author: Editors: L.H. Sobin, Ch. Wittekind, 2002.
 2. Опухоли головы и шеи: рук. А.И. Пачес. – 5-е изд., доп и перераб. – М.: практическая медицина, 2013 г.
 3. Новый подход к классификации шейных лимфаденопатий // Успехи современного естествознания, Мовержоз С.В., Ибрагимов В.Р. – 2009.
 4. Thyroid tumors, M. Schlumberger, F. Pacini, R. Michael Tuttle.
 5. Противоопухолевая химиотерапия. Руководство. Р.Т. Скила, Гэотар-медиа, Москва, 2011 г.
 6. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний, Н.И. Переводчикова, Москва, 2011 г.
 7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний, Н.И. Переводчикова, В.А. Горбунова Москва, 2015 г.
 8. Заболевания щитовидной железы. Е.А. Валдина, Санкт-Петербург, 2001 г.
 9. Эндокринология. Под редакцией Н. Лавина. Москва. 1999.
 10. Эндокринология. Том 1. Заболевания гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. Санкт-Петербург. Спец Лит., 2011. ■

Комментарии к разделу клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации, посвященному диагностике и лечению узлового зоба у детей



А.В. Кияев – д.м.н., доцент
ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург

Статья посвящена обсуждению раздела клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации, касающегося диагностики и лечения узлового зоба у детей.

Ключевые слова: узловой зоб, рак щитовидной железы, дети.

A.V. Kiyayev, Ural State Medical University, Yekaterinburg

Comments to part of the American thyroid association guidelines for the management of thyroid nodules in children

The article is dedicated to the discussion about part of American thyroid association guidelines for the management of thyroid nodules in children.

Key words: *thyroid nodules, thyroid cancer, children.*

От автора

21 апреля 2015 г. были приняты к печати, а 25 июля опубликованы в журнале Американской тиреоидной ассоциации (АТА) «Thyroid» указанные клинические рекомендации [1]. Необходимо отметить, что это первые рекомендации, которые рассматривают вопросы диагностики, тактики и лечения исключительно в отношении детей с узлами щитовидной железы (ЩЖ) и дифференцированным раком ЩЖ (ДРЩЖ), появившиеся в международной печати. Все ранее опубликованные клинические рекомендации по узловому зобу и раку ЩЖ (РЩЖ) касались взрослых пациентов, а разделы, посвященные детям, входили в их состав, были скудными и гласили о схожей со взрослыми тактике ведения. Мне как эксперту рабочей группы РАЭ, занимающейся в дни написания этой статьи активным обсуждени-

ем и согласованием отечественных рекомендаций по узловому зобу, было чрезвычайно интересно ознакомиться с публикацией и, самое главное, разобраться в наличии принципиальных различий в подходах к диагностике и лечению узлового зоба и ДРЩЖ у детей и взрослых, а также в научной обоснованности создания специфических рекомендаций.

Из «Введения»

Над созданием этого документа работала международная группа из 14 экспертов, собранная под эгидой АТА, которая провела огромную работу по анализу литературных данных (список включает 405 источников, опубликованных по апрель 2014 г.), менее половины из которых касаются детского возраста, а полный текст занимает 95 страниц и опубликован на сайте АТА (www.thyroid.org/professionals/publications/guidelines.html).

Традиционно приводится ранжирование рекомендаций по силе доказательности, принятой в АТА (табл. 1). Вызывает удивление, что 11 из 34 рекомендаций присвоен самый высокий уровень доказательности А, хотя здесь же эксперты признаются в том, что на сегодняшний день не имеется клинических исследований, проведенных на высоком доказательном уровне, изучающих исходы после лечения ДРЩЖ у детей, а я бы добавил, как и любой другой тиреоидной патологии в детском возрасте. Признаюсь, именно это обстоятельство побудило меня углубиться в изучение полнотекстового варианта ряда статей, как упомянутых в тексте, так и более свежих, касающихся обсуждаемой тематики.

Одним из основных посылов для создания этих специальных рекомендаций послужили резуль-

Таблица 1. Сила рекомендаций панели экспертов, базирующихся на имеющихся доказательствах

Класс	Определение
A: строгая рекомендация	Рекомендация базируется на хороших доказательствах того, что действие или вмешательство может улучшить важные для здоровья исходы. Доказательства включают согласующиеся результаты хорошо спланированных и организованных исследований в репрезентативных популяциях, в которых оценен прямой эффект на последствия для здоровья
B: рекомендация	Рекомендация базируется на удовлетворительных доказательствах того, что действие или вмешательство может улучшить важные для здоровья исходы. Доказательства достаточны для определения влияния на последствия для здоровья, но сила доказательств ограничена количеством, качеством или согласованностью отдельных исследований; воспроизводимостью в рутинной практике или косвенным характером доказательств в отношении последствий для здоровья
C: рекомендация	Рекомендация базируется на мнении экспертов
D: рекомендация против	Рекомендация базируется на мнении экспертов
E: рекомендация против	Рекомендация базируется на удовлетворительных доказательствах того, что действие или вмешательство не улучшает важные для здоровья исходы или вред превышает пользу
F: строгая рекомендация против	Рекомендация базируется на хороших доказательствах того, что действие или вмешательство не улучшает важные для здоровья исходы или вред превышает пользу
I: рекомендация ни за, ни против	Панель экспертов пришла к выводу о том, что существующих доказательств недостаточно для рекомендаций за или против определенных действий или вмешательств, потому что имеющиеся доказательства либо плохого качества, либо противоречивы. Как результат, баланс между пользой и вредом не определен

таты нескольких ретроспективных исследований [2–4], проведенных в последние десятилетия, в которых был зафиксирован рост общей смертности от вторых нетиреоидных злокачественных опухолей среди пациентов с ДРЩЖ, получивших лечение радиоактивным йодом (РЙТ) в детском возрасте.

Далее приводятся основные результаты указанных исследований.

В ретроспективном исследовании I. Нау и соавт. 20-летняя общая выживаемость в группе из 215 детей, прооперированных различными методами в Клинике Мейо за 68 лет (с 1940 по 2008 г., медиана (Me) наблюдения – 28,7 года, диапазон – 0,6–64,5 года) по поводу папиллярного РЩЖ (ПРЩЖ) в возрасте от 3 до 20 лет (всего 68 из них получили РЙТ в средней дозе 79 мКю), была ожидаемой и составила 100% (30-летняя – 98%). Дальнейшее наблюдение (от 30 до 50 лет после первичного лечения) продемонстрировало рост общей смертности, в основном за счет случаев развития нетиреоидных злокачественных опухолей (15 из 22 умерших), а 11 из 15 пациентов получали РЙТ в анамнезе [2].

В крупном исследовании A.P. Brown проводился сравнительный анализ исходов (развитие второго рака) 30 278 больных ДРЩЖ (база данных SEER, Национальный институт рака, США), получивших первичное лечение в возрасте от 4 до 100 лет (Me = 42 года), 10 257 (33,9%) из которых получили комбинированную терапию с РЙТ. Период наблюдения составлял от 2 мес. до 29,7 года (Me = 8,6 года). Доказан более высокий риск развития второго рака в когорте больных ДРЩЖ, получивших РЙТ, по сравнению как с общей популяцией, так и с больными без РЙТ, а также в когорте заболевших в возрасте от 25 до 49 лет **по сравнению с больными других возрастных групп, в том числе и моложе 25 лет (n=2896) (!)** [3].

При детальном изучении полнотекстового варианта указанного источника [4] мне не удалось найти никаких упоминаний о детском возрасте!

Таким образом, убедительных доказательств, подтверждающих рост общей смертности от вторых опухолей у детей с ДРЩЖ, получивших РЙТ, мне найти не удалось.

Из раздела «Актуальность»

По данным уже упоминавшегося онкологического регистра SEER, новые случаи РЩЖ у людей моложе 20 лет составляют 1,8% среди всех РЩЖ, диагностированных в американской популяции [5], а также зафиксирован истинный рост ежегодной заболеваемости ДРЩЖ (на 1 млн.) среди молодых людей до 30 лет: с 2,77 (1990 г.) до 9,63 (2009 г.) и с 18,35 (1987 г.) до 50,99 (2009 г.) для мужчин и женщин соответственно [6]. В возрасте 15–19 лет ДРЩЖ является восьмым по частоте встречаемости раком у юношей и вторым – у девушек, а также в 5 раз чаще диагностируется у девушек, чем у юношей в этом возрасте.

В структуре РЩЖ у детей в более чем 90% случаев гистологически верифицируется ПРЩЖ. Фолликулярный РЩЖ (ФРЩЖ) встречается редко, еще реже – медулярный РЩЖ (МРЩЖ), низкодифференцированный и анапластический. Гистологические подтипы ПРЩЖ у детей представлены в основном классическим, солидным, фолликулярным и диф-

фузно-склерозирующим вариантами. Вместе с тем, особенно у детей до 10-летнего возраста, ПРЩЖ может не иметь классической морфологии, характерной для взрослых, а часто встречаются неинкапсулированные, распространенные формы с обширной внутренней и внешней инвазией, фолликулярной и солидной архитектурой, а также специфическими ядерными изменениями и множественными псаммомными тельцами. У детей, особенно до 5-летнего возраста, повышен риск развития ПРЩЖ после радиационного облучения ЩЖ. Клинические проявления ПРЩЖ существенно не различаются при радиогенных и спорадических формах. В патогенезе РЩЖ критическую роль играет активация *RAS-RAF-MEK-ERK* (mitogen-activated protein kinase) пути. Около 5% детей с «не-медулярным» РЩЖ имеют отягощенную семейную наследственность по несиндромальному РЩЖ.

Клинические проявления ПРЩЖ и ФРЩЖ у детей значительно различаются. ПРЩЖ характеризуется более агрессивным течением, часто с многофокусным распространением, в том числе и с поражением обеих долей, а также обширным региональным метастазированием в лимфатические узлы шеи. При ПРЩЖ более 25% детей имеют гематогенные метастазы в легкие. ФРЩЖ – это, как правило, однофокусная опухоль, редко метастазирующая в региональные лимфоузлы шеи, однако уже при первичном обследовании имеются метастазы в легкие и кости.

Учитывая указанные клинические различия между ПРЩЖ и ФРЩЖ, настоящие рекомендации в основном будут рассматривать вопросы, связанные с диагностикой и лечением ПРЩЖ (*которым отведена большая часть*), а отдельный раздел будет посвящен ФРЩЖ.

Далее будет обсуждаться, пожалуй, ключевой вопрос, который задают себе как эксперты, так и автор этой статьи, а также, подозре-

ваю, и многие мои коллеги: **зачем нам необходимы специальные рекомендации для детей с тиреоидными узлами и РЩЖ?**

ПРЩЖ у детей по сравнению со взрослыми имеет существенные клинические, молекулярные и патологические различия, что требует создания уникальных педиатрических рекомендаций. В клинической практике тиреоидные узлы встречаются редко, однако они имеют более высокий риск злокачественности по сравнению со взрослыми (22–26% против 5–10% в большинстве исследований) [7–9].

В исследовании [7] за 15-летний период было обследовано 300 детей с узлами ЩЖ, из них 125 – проведена токоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) (при узлах >1 см) и по различным показаниям (подозрение на рак по цитологии и узлы >4 см) часть из них была прооперирована (точное число не указано). Гистологически выявлено 28 случаев РЩЖ, что составило 22% (28 из 125) или 9,3% (если рассчитать 28 из 300). Затем сравнили выявленную частоту рака у детей с таковой у взрослых из исследования [10], выполненного по аналогичным критериям в той же клинике: 14,4% РЩЖ (373 из 2587 пациентов с узлами, точное число прооперированных также не указывается), и сделали заключение о более высоком риске рака при узлах у детей.

В обзорной статье М. Niedziela [8] приводится анализ результатов 16 исследований (1960–2004 гг.), в которых средняя частота РЩЖ у детей, **прооперированных по поводу узлового зоба**, составляет 26,4% (299 из 1134) и варьирует от 9,2 до 50%. Мне также было интересно проанализировать литературные данные на эту тему за период с 1994 по 2008 г. (10 источников, 2022 ребенка с узлами ЩЖ) [11]. Выявление РЩЖ напрямую зависело от принятых в той или иной клинике показаний к операции: средняя частота РЩЖ среди всех обследованных пациентов составила 16,2% (от 6,9 до 32,7%),

а среди прооперированных детей – 33,2% (от 6,9 до 58,3%).

Третий указанный источник [9] отправляет нас к «детскому» разделу клинических рекомендаций по узловому зобу ААСЕ 2006 г., в которых упоминаются уже цитированные выше исследования.

Поскольку до сегодняшнего дня, несмотря на достаточное количество различных рекомендаций, не существует единых подходов в различных клиниках к оперативному лечению узлового зоба как у взрослых, так и у детей, меня крайне беспокоит, что представленная информация сможет способствовать более агрессивной хирургической тактике в отношении детей! Вместе с тем, если сопоставить среднюю заболеваемость ДРЩЖ у детей до 18 лет (1–2 на 1 млн. в год) и взрослых (50–100 на 1 млн. в год), а также сравнить с распространенностью узлов, выявленных при ультразвуковом скрининге (1–2% у детей и 30–50% у взрослых), то можно заключить, что узлы ЩЖ у детей встречаются в 30 раз реже, а ДРЩЖ выявляется в 50 раз реже, чем у взрослых!

Далее, ссылаясь на ряд наблюдательных исследований, эксперты отмечают, что ПРЩЖ у детей более часто протекает с региональными метастазами в лимфоузлы шеи, экстратиреоидным распространением, а также метастазами в легкие. Однако, несмотря на это, у детей отмечается более низкая смертность от ДРЩЖ по сравнению со взрослыми (2% и менее), а многие дети с пульмонарными метастазами имеют прогрессирование процесса, хотя и достигают его стабилизации после проведения РИТ, что в свою очередь ассоциировано с более высокой безрецидивной выживаемостью.

Кроме этого, по сравнению с ПРЩЖ у взрослых у детей отмечается более высокая распространенность различных генных перестроек и низкая частота точечных мутаций в протоонкогенах, встречающихся при ПРЩЖ. Последние молекулярные исследования продемонстрировали,

что *BRAF*-мутации – это наиболее часто встречающаяся патология у взрослых с ПРЩЖ (36–83%), но они очень редко встречаются у детей и фактически отсутствуют у молодых пациентов. Это очень важный момент, поскольку наличие мутаций в генах *RAS* и *BRAF* приводит к генетической нестабильности и снижению дифференцировки опухоли, что в свою очередь уменьшает экспрессию натрий-йодного симпортера (НЙС) (*фактор риска развития резистентности к лечению радиоактивным йодом*). Напротив, наиболее часто встречаемые у детей при ПРЩЖ перестройки генов *RET/PTC* не приводят к генетической нестабильности. Указанные молекулярные различия могут являться одним из благоприятных условий лучшего ответа на РЙТ у детей, чем у взрослых с ПРЩЖ, что, вероятно, объясняет более низкую смертность и более редкое прогрессирование до низкодифференцированных типов опухолей у детей. В подтверждение этой гипотезы приводится небольшое исследование у детей ($n=23$), в котором было выявлено, что наличие отдаленных метастазов и рецидивов рака было ассоциировано только с опухолями с неопределяемым при иммуногистохимическом анализе НЙС, а для достижения ремиссии в этих случаях потребовались значительно большие дозы радиоактивного йода [12].

Не могу судить за вас, уважаемые читатели, ответили ли эксперты на поставленный вопрос, но лично для меня приведенные литературные данные не являются достаточно убедительными для создания специфических детских рекомендаций! Здесь же хотелось бы высказать свое личное мнение о праве на существование самого понятия «**детская тиреоидология**». Занимаясь вопросами диагностики и лечения различных заболеваний ЩЖ как у детей, так и у взрослых на протяжении 20 лет, необходимо признать, что, к счастью, серьезная патология ЩЖ в детском возрасте (опухоли

ЩЖ, болезнь Грейвса, приобретенный гипотиреоз) встречается редко и провести статистически мощные клинические исследования на высоком доказательном уровне просто не представляется возможным (об этом в тех или иных рекомендациях высказываются и все международные эксперты). В этой связи в клинической практике в отношении детей используются базисные результаты, полученные в исследованиях у взрослых пациентов с аналогичной патологией, т.е. по сути мы транслируем имеющиеся клинические рекомендации на детский возраст.

Рекомендация 1

Понятие детского возраста должно быть ограничено пациентами до 18 лет включительно. Установление этого единого верхнего возрастного предела даст возможность для лучшего понимания потенциальных исходов и течения опухолей у детей. С практической точки зрения отдельные центры могут наблюдать детей и в возрасте между 18 и 21 годами. Клиницисты могут наблюдать детей в соответствии с этими рекомендациями до достижения 18-летнего возраста.

Класс С

Рекомендация 2

Остается неясным, имеют ли дети молодого возраста (<10–15 лет) большой риск в отношении диссеминированных форм рака или высокой частоты рецидивов. Другие факторы независимо от возраста (подходы к лечению, генетические особенности, облучение) могут взаимодействовать и модифицировать этот риск. Тем не менее такие исследования с большой пропорцией детей показали высокий риск прогрессирования и рецидива болезни. С целью уточнения этих дискуссионных вопросов эксперты рекомендуют объединить группы «препубертат» и «пубертат/постпубертат» в будущих исследованиях, которые должны быть выполнены по единым стандартам и хорошо сплани-

рованы, для того чтобы выяснить потенциальное влияние периода полового созревания на заболеваемость и течение ДРЩЖ у детей.

Класс В

Рекомендация 3

Детям с ДРЩЖ медицинская помощь должна оказываться командой врачей, имеющих достаточный опыт в наблюдении и лечении этой категории пациентов. Создание междисциплинарной команды будет способствовать принятию решения относительно оптимальной терапии и позволит уменьшить возможность слишком агрессивного либо неадекватного лечения и длительного наблюдения.

Класс С

Из обсуждения раздела рекомендаций по узловому зобу у детей

Опять же речь идет о более высоком риске РЩЖ в узлах у детей, о чем уже говорилось выше. В отношении распространенности узлов у детей по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и по данным аутопсии приводятся цифры от 1–5% у детей до 13% у подростков [13, 14], причем в первом проспективном исследовании [13] речь идет в основном о частоте РЩЖ и возможном влиянии на его развитие Чернобыльской катастрофы, а вторая работа датируется 1965 г. и даже реферата мне найти не удалось. Вместе с тем дается ссылка на крупное эпидемиологическое исследование, проведенное в Японии [15], в котором на ультразвуковом аппарате экспертного класса было обследовано 4365 детей в возрасте от 3 до 18 лет и выявлено 56,88% кистозных образований в ЩЖ, из них только 4,58% диаметром >5 мм, а также 1,65% солидных узлов, из них диаметром >5 мм – 1,01%. Кроме того, авторами отмечается **очень высокая частота эктопии тимуса** (в среднем среди всех возрастных групп – 1,95%) **с пиком на возраст от 3 до 9 лет – 4,6%**! Эти данные проливают свет на важнейшую проблему медицинских осмотров

Таблица 2. Наследственные опухолевые синдромы, ассоциированные с тиреоидными узлами или ВДРЩЖ

Синдром	Гены (локализация)	Тип тиреоидной патологии
APC-ассоциированный полипоз (семейный аденоматозный полипоз [FAP], синдром Гарднера, синдром Турко)	APC (5q21-q22)	ПРЩЖ
Комплекс Карни	PRKAR1A (17q24.2) «CNC2» (2p16)	Многоузловой зоб. Фолликулярная аденома. ВДРЩЖ (ПРЩЖ и ФРЩЖ)
DICER1-синдром	DICER1 (14q32.13)	ВДРЩЖ (вследствие второй соматической мутации в DICER1, возможно связанной с лечением плевро-пульмонарной бластомы)
PTEN-гамартома опухолевый синдром (синдром Коудена, синдром Банная-Рили-Рувалкаба, PTEN-связанный Протеус-синдром и Протеус-подобный синдром)	PTEN (10q23)	Многоузловой зоб. Фолликулярная аденома. ВДРЩЖ (чаще ФРЩЖ)
Синдром Вернера	WRN (8p12)	ВДРЩЖ (ПРЩЖ и ФРЩЖ)

(включающих УЗИ ЩЖ) детей в России, при которых выявляется огромное количество так называемых кист и узлов до 5 мм в диаметре, не имеющих клинического значения, но направляемых на бесчисленные консультации детских эндокринологов! Зачастую дети направляются и на ТАБ при выявлении подозрительного на злокачественность узла, под маской которого скрывается неизвестная большинству врачей лучевой диагностики, но так часто встречающаяся, особенно у дошкольников, эктопия тимуса! Заинтересовавшись этой публикацией, резюмирую результаты еще ряда крупных эпидемиологических исследований у детей, которые были инициированы в Японии после трагедии на Фукусиме в 2011 г. [16–18]. Во-первых, дается четкое ультразвуковое понятие тиреоидного узла – «солидное или солидное с кистозным компонентом образование $\geq 5,1$ мм в диаметре». Во-вторых, клиническое значение придается только кистам >20 мм в диаметре. В-третьих, кистозные образования менее 5 мм в диаметре не требуют динамического наблюдения, поскольку встречаются у 50–60% детей при применении высокоразрешающего УЗИ. Интересные данные были получены той же группой авторов [15] в процессе динамического наблюдения

за 31 ребенком с узлами >5 мм и кистами >20 мм через 2–15 мес. после исходной диагностики [16]. Наличие кист подтвердилось у 7 из 11, узлов >5 мм – у 19 из 20, и у одного из них был диагностирован ПРЩЖ (0,02%). Авторы делают вывод об очень низкой частоте РЩЖ в детской популяции. В целом, распространенность клинически значимых узлов и кист у детей по результатам УЗИ составляет от 0,2% в младшей возрастной группе до 2% среди подростков, а эктопия тимуса встречается в обратной возрастной пропорции – от 5,2 до 0,2% [15–18].

Далее обсуждаются группы высокого риска по развитию узлового зоба и РЩЖ у детей в аспекте необходимости проспективного скрининга. Выделяют несколько факторов риска, ассоциированных с развитием тиреоидных узлов: йодный дефицит, предшествующие радиационное облучение и тиреоидные заболевания, а также несколько генетических синдромов (табл. 2).

В одну из групп с наиболее высоким риском развития РЩЖ входят пациенты, получившие облучение головы и шеи в детском возрасте по поводу первичной опухоли, особенно лимфомы Ходжкина, лейкоза, опухолей центральной нервной системы. Пик развития вторичной опухоли (РЩЖ) отме-

чается через 15–20 лет после облучения, с наиболее высоким риском развития РЩЖ после лучевой нагрузки в дозе 20–29 Гр. Применение высокоразрешающего УЗИ в этой группе пациентов позволяет выявлять непальпируемые образования, однако нет убедительных данных в пользу доклинического скрининга этих узлов, поскольку их ранняя диагностика существенно не влияет на качество и продолжительность жизни пациентов. Вместе с тем рутинное использование ультразвукового скрининга в этой группе позволяет случайно выявить различные изменения структуры ЩЖ, в частности эктопию тимуса, которые могут привести к неправильной интерпретации клинической картины и неоправданному дальнейшему тестированию (ТАБ) и даже лечению.

Ограничены данные по частоте РЩЖ на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ) у детей. В тексте приводится одна ссылка на наблюдательное исследование итальянских авторов [19]. Из 365 детей в возрасте от 3 до 17 лет с АИТ ТАБ была выполнена в 39 случаях при узлах более 1 см и в 4 – менее 1 см в диаметре, но с подозрительными ультразвуковыми признаками. Из этих 23 прооперированных детей в 11 случаях был выявлен ПРЩЖ, таким образом, частота РЩЖ среди всех детей с АИТ составила 3%.

Рекомендация 4(A)

Ежегодный клинический осмотр рекомендуется детям с высоким риском тиреоидных опухолей. Дополнительные методы визуализации необходимо применять в случаях выявления пальпируемых узлов, асимметричного увеличения ЩЖ и/или увеличения шейных лимфатических узлов, обнаруженных при осмотре.

Класс В

На мой взгляд, совершенно обоснованная рекомендация в силу редкости РЩЖ у детей. Акцентирую внимание, что речь идет

только о детях из групп высокого риска! Напомню, что в России УЗИ ЩЖ делается в рамках диспансеризации доброй трети всей детской популяции!

Рекомендация 4(B)

У детей с облучением ЩЖ в анамнезе УЗИ позволяет обнаружить маленькие узлы, однако эксперты не уверены в необходимости предварительного использования УЗИ до клинического осмотра шеи в этой группе детей, поскольку не доказано, что раннее выявление субклинического заболевания может повлиять на

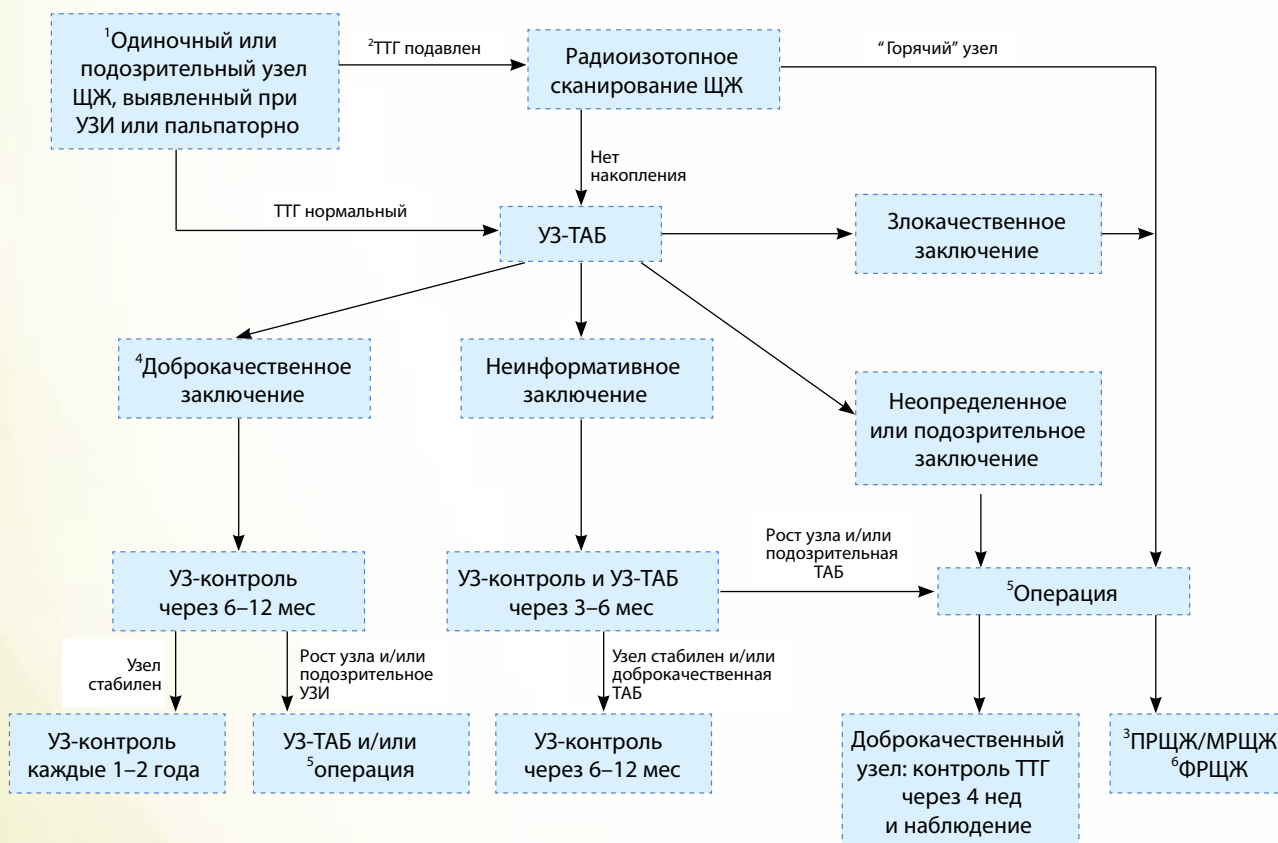
отдаленные исходы. Следовательно, рутинный ультразвуковой скрининг в группе детей с высоким риском ДРЩЖ может быть как рекомендован, так и нет, до тех пор пока не накопится достаточных данных в его пользу.

Класс I

Рекомендация уровня «ни за, ни против». Личная позиция автора – «за».

Рекомендация 4(C)

Пациенты с высоким риском развития семейного ДРЩЖ должны быть направлены в специ-



Примечания.

- ¹ Речь идет о солидных узлах, или узлах с частично кистозным компонентом ≥ 1 см, или узлах с характерными ультразвуковыми особенностями у детей, не имеющих персонального риска по РЩЖ.
- ² ТТГ ниже нижнего предела референсных значений.
- ³ См. рекомендации по лечению ПРЩЖ и МРЩЖ.
- ⁴ Оперативное лечение может быть обоснованным при наличии подозрительных на злокачественность ультразвуковых признаков и клинических проявлений; размерах узла > 4 см; компрессионном синдроме, а также при желании пациента и/или родителей.
- ⁵ Темитиреоидэктомия с резекцией перешейка рекомендуется в большинстве случаев автономных узлов и субклинического гипертиреоза. В случае подозрительного или неопределенного цитологического заключения обосновано интраоперационное срочное гистологическое исследование. Тотальная тиреоидэктомия проводится при подозрительных на злокачественность или при злокачественном заключении.
- ⁶ Окончательное решение о дальнейшей тактике при ФРЩЖ (тиреоидэктомия \pm РЙТ или наблюдение \pm супрессивная терапия) должно быть основано на результатах окончательного гистологического заключения.

Рисунок. Алгоритм первичного обследования, лечения и наблюдения детей с узловым зобом

ализированные центры, где им смогут обеспечить полное обследование, наблюдение, генетическое консультирование и адекватное лечение.

Класс С

Рекомендация 4(D)

Для всех пациентов с АИТ, у которых имеется подозрение на узел либо существенная асимметрия долей, выявленные при клиническом осмотре, необходимо выполнение УЗИ опытным оператором, особенно если имеется шейная лимфоаденопатия.

Класс В

Абсолютно согласен! Однако с учетом того, что в России УЗИ при АИТ у детей делается фактически ежегодно, если не чаще, осталось только найти опытного оператора для каждого либо последовать-таки рекомендации уважаемых экспертов.

Ниже представлены алгоритм диагностики и лечения детей с тиреоидными узлами (рисунок), который несколько отличается от аналогичного алгоритма для взрослых пациентов (АТА, 2009), рекомендации и обсуждение специфических различий.

Рекомендация 5

Диагностика и лечение тиреоидных узлов у детей (рисунок) должны быть такими же, как у взрослых пациентов, за исключением: а) показания к ТАБ узлов у детей должны быть обоснованы в первую очередь ультразвуковыми признаками и клиническими особенностями узла, а не его размерами; в) все ТАБ у детей должны быть выполнены под ультразвуковым контролем; с) дооперационная ТАБ при гиперфункционирующих узлах у детей не показана, поскольку их в любом случае необходимо удалять; d) диффузно-инфильтративные (*диффузно-склерозирующие*) формы ПРЩЖ могут встречаться у детей, и это должно учитываться в случаях клинически подозрительной ЩЖ; е) оперативное лечение (гемитиреоидэк-

томия + истмусэктомия) предпочтительнее повторной ТАБ в большинстве узлов с неопределенным цитологическим заключением (*атипия неопределенного значения*).

Класс В

Рекомендация 6

Положительный тест на генетические мутации показал высокую вероятность ассоциации с РЩЖ. Вместе с тем у детей недостаточно данных, подтверждающих, что отрицательный генетический тест надежно исключает злокачественность. Хотя молекулярные исследования являются многообещающими в плане дополнения результатов ТАБ, особенно при узлах с «атипией неопределенного значения», в детском возрасте не имеется достаточно убедительных данных и проведение молекулярно-генетического исследования не может быть рутинно рекомендовано до будущих результатов.

Класс Е

Рекомендация 7

Мы не способны рекомендовать за или против рутинного использования терапии левотироксином (*имеется в виду супрессивная терапия*) у детей с доброкачественными тиреоидными узлами. В целом, имеющиеся данные подтверждают эффективность терапии левотироксином в уменьшении размеров и последующем изменении структуры узлов, но не имеется сведений относительно потенциального эффекта против безопасности длительной супрессивной терапии. У пациентов с компрессионным синдромом или отягощенным лучевым анамнезом терапия левотироксином может быть более успешной и обоснованной.

Класс I

В практике не встречал детей с тиреоидными узлами, вызывающими компрессионный синдром (сдавление трахеи). Теоретически, наверное, это возможно при

размерах узлов >10 см. Весьма сомнительно, что супрессивная терапия L-T4 в подобных случаях будет успешной, тем более что в следующей рекомендации наличие компрессионного синдрома уже считается показанием к операции! По моему мнению, единственным возможным показанием для супрессивной терапии у детей является наличие косметического дефекта, причем ее эффективность повышается при сочетании с этаноловой деструкцией.

Рекомендация 8

Узлы с доброкачественным цитологическим заключением требуют динамического ультразвукового контроля, а в случаях появления подозрительных ультразвуковых признаков или роста узла показано проведение повторной ТАБ. Лобэктомия может быть выполнена при компрессионном синдроме и косметическом дефекте или желании пациента/родителей, должна обсуждаться во всех случаях доброкачественных узлов >4 см, а также при их существенном росте и появлении других подозрительных на злокачественность признаков.

Класс В

Рекомендация 9

У детей с подавленным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) должна быть выполнена радиоизотопная скintiграфия. Повышенное накопление радиофармпрепарата в пределах узла подтверждает наличие функциональной автономии. Оперативное лечение, как правило лобэктомия, рекомендуется при большинстве автономных узлов у детей.

Класс А

Согласно представленному алгоритму, у всех детей с выявленными узлами >1 см первым уровнем является **определение уровня ТТГ**. Цель, преследуемая экспертами, оче-

видна – раннее выявление и хирургическое лечение токсических узлов. Вместе с тем литературных данных о распространенности токсических узлов у детей практически нет, что косвенно свидетельствует в пользу их крайней редкости. Одно из двух исследований (второе – посвящено описанию соматических активирующих мутаций гена рецептора ТТГ (TSHR) у двух детей с токсическими аденомами [20]), которое неоднократно цитируется в разделе документа, посвященном обсуждению тактики при токсических узлах, принадлежит группе польских авторов, выявивших «горячие» узлы у 31 ребенка (Me – 15 лет, средний диаметр узла – 3,6 см) из 411 детей в течение 5 лет (1996–2000 гг.), а ежегодная заболеваемость в исследуемой популяции составляла в разные годы от 0,23 до 0,8 на 100 000 [21]. При изучении полнотекстового варианта статьи выяснилось, что у 14 из 31 ребенка при радиологическом обследовании накопление радиофармпрепарата отмечалось не только в узле, но и в окружающей тиреоидной ткани, что априори исключает наличие классического «горячего» узла, принятого в радиологии! Среди этих же 14 детей в 8 случаях был диагностирован РЩЖ, а из 17 «истинно» токсических узлов – только в одном случае. Кроме этого, у 8 из 31 ребенка с «горячими» узлами был нормальный уровень ТТГ – каким образом были выявлены эти узлы, остается загадкой! В заключении делается вывод о том, что при выявлении токсических узлов у детей, в которых РЩЖ встречается чаще, чем у взрослых, оперативное лечение предпочтительнее РЙТ! И это единственное исследование (!), на сомнительных результатах которого строится вся тактика при токсических узлах у детей (акцентирую внимание на самом высоком уровне доказательности А – **рекомендация 9**)! При поиске в PubMed удалось най-

ти две статьи [22, 23], в которых описано по одному клиническому случаю выявления ПРЩЖ в токсических узлах размерами более 3,5 см у детей в возрасте 11 и 15 лет. Кроме этого, без каких-либо ссылок обсуждается потенциальный мутагенный эффект малых доз радиации при РЙТ на нормальную окружающую ткань.

Таким образом, раздел, посвященный раннему скринингу и дальнейшим терапевтическим действиям в отношении токсических узлов у детей, выглядит недостаточно убедительным и малопримемлемым в реальной клинической практике. Вне всякого сомнения, токсические узлы, хоть и очень редко, но встречаются в детском возрасте. Исходя из цитированных литературных данных [20, 22, 23], основное значение в развитии токсических узлов у детей придается соматическим активирующим мутациям гена TSHR, а выявляются такие узлы, как правило, при размерах более 3,5 см [20–23], что соответствует и собственному клиническому опыту. В этой связи имеет клиническое значение и экономическую эффективность определение ТТГ не при всех выявляемых узлах у детей, а только при узлах больших размеров (>2,5–3,0 см). При ТТГ ниже 0,5 мМе/л показано радиологическое обследование. В случае «горячих» узлов солидного строения, имеющих подозрительные на злокачественность ультразвуковые признаки, целесообразно проведение ТАБ под контролем УЗИ. При исключении опухолевого происхождения узла по данным цитологического заключения появляется возможность индивидуального применения РЙТ или этаноловой деструкции.

В отношении необходимости определения кальцитонина при выявлении тиреоидных узлов у детей приводятся следующие контрдоводы: «Спорадический медулярный рак у детей встречается крайне редко (впрочем, так же, как и наследственные

формы, по собственному опыту – 1 случай за 20 лет). Кроме того, референсные диапазоны кальцитонина у детей в значительной степени варьируют и окончательно не утверждены, а уровень кальцитонина зависит от фоновых тиреоидных болезней, в частности АИТ. Необходимы дальнейшие исследования экономической эффективности определения кальцитонина у детей с тиреоидными узлами».

Хорошо известно, что определение базального и/или стимулированного кальцитонина имеет более высокую точность по сравнению с ТАБ в дооперационной диагностике МРЩЖ. Вместе с тем, учитывая крайнюю редкость этого серьезнейшего заболевания у детей (к слову, он встречается в десятки раз реже, чем ДРЩЖ и токсические узлы), присоединяюсь к мнению экспертов о нецелесообразности его определения при всех тиреоидных узлах у детей. По моему представлению, определение кальцитонина у детей может иметь клиническое значение только в случаях неопределенного, подозрительного и злокачественного цитологического заключения, при отягощенном по МРЩЖ семейном анамнезе независимо от размеров узла, а также при неинформативной ТАБ узлов, имеющих клинические (в том числе ультразвуковые) признаки, подозрительные на РЩЖ.

Хотелось бы обратить внимание на несоответствие между алгоритмом (примечание 1) и рекомендацией 5а в отношении размеров «узла», который необходимо пунктировать. Удивительно, что ни в одной из рекомендаций не указываются точные размеры, при которых показана ТАБ! Резюмируя все вышесказанное, показания к ТАБ у детей, которая во всех случаях (!) должна выполняться под ультразвуковым контролем (рекомендация 5в), представляются следующим образом: 1) солидные или солидные с частично кистозным компонентом узлы, равные или превышающие в

максимальном размере (как правило, в длину) 1 см; 2) узлы от 5,1 до 9,9 мм при наличии факторов риска РЩЖ: а) наследственные опухолевые синдромы, ассоциированные с РЩЖ (табл. 2); б) отягощенный семейный анамнез по МРЩЖ или ДРЩЖ; в) предшествующее облучение головы или шеи в дозе более 20 Гр; г) солидные гипозоногенные узлы с наличием одного и более высоко подозрительных на злокачественность ультразвуковых признаков («неровные границы», «отсутствие нормальной тиреоидной ткани между узлом и капсулой ЩЖ», «микрокальцинаты», «высота узла больше ширины»); д) наличие увеличенных или структурно измененных шейных лимфатических узлов (3, 4 и 6-й уровень), выявленных при УЗИ.

Для цитологической диагностики рекомендуется использовать уже хорошо известную и положительно зарекомендовавшую себя классификацию Бетесда (2007), принципиальными нововведениями в которой являются цитологическое заключение «атипия неопределенного значения» (категория 3 – АНЗ), а также определение риска злокачественности для каждого класса заключений и соответствующая им дальнейшая терапевтическая тактика. Под маской заключения АНЗ могут скрываться следующие морфологические изменения в ЩЖ: опухоль; АИТ; инволюционные изменения узла (кистозная дегенерация, геморрагические изменения); репарация после РИТ; малоклеточный мазок с преобладанием фолликулярных клеток с наличием структурной атипии или клеток Гюртле; дефекты окрашивания цитологического препарата. Риск злокачественности при этой категории у взрослых пациентов составляет 5–15%, а в плане тактики рекомендуется повторная ТАБ и только в случае повторного заключения АНЗ – гемитиреоидэктомия. Вместе с тем, согласно предлагаемому в

алгоритме и рекомендации 5е подходу, при выявлении у детей АНЗ сразу же рекомендуется выполнение гемитиреоидэктомии с интраоперационным гистологическим исследованием. Однако в обоснование этой чрезмерно агрессивной хирургической тактики приводятся всего две публикации одного исследования [24, 25], в котором из 43 случаев тиреоидных узлов у детей с АНЗ было прооперировано 25 и в 7 случаях (16,2% – из всех и 28% – из прооперированных) гистологически был верифицирован ДРЩЖ! В силу отсутствия доказательной базы рекомендуемого подхода при АНЗ у детей наиболее предпочтительной мне видится наблюдательная тактика, принятая у взрослых пациентов, по крайней мере до публикации результатов будущих исследований у детей. Бесспорно, эта категория тиреоидных узлов у детей требует более тщательного клинического анализа. При наличии указанных выше факторов риска РЩЖ наиболее целесообразным является оперативное лечение.

Далее хотелось обсудить еще два спорных момента относительно терапевтической тактики при доброкачественных узлах, отраженных в примечании 4 к алгоритму и рекомендации 8. При динамическом ультразвуковом контроле повторная ТАБ рекомендуется либо при изменении структуры узла и появлении подозрительных признаков (вероятно, увеличение лимфоузлов тоже подразумевается), либо при его росте. Если первое показание вполне обосновано и логично, то по поводу роста узла не дается никаких критериев у детей (ссылка – только «взрослые» критерии: рост >50% от объема узла или >20% в двух измерениях). Вместе с тем в тексте упоминается, что размеры узлов увеличиваются пропорционально росту ребенка и не являются показателем злокачественности.

Кроме этого, возникают большие сомнения в обоснованно-

сти ряда показаний к операции при доброкачественных узлах, в частности: размеры узла >4 см, желание пациента или родителей, а также уже упомянутые выше показания для повторной ТАБ – рост узла и подозрительные ультразвуковые признаки! Не совсем понятно, откуда появилась цифра 4 см, возведенная в некую точку разделения для принятия решения об удалении тиреоидных узлов у детей! Статьи, на которые ссылаются эксперты, посвящены исключительно «взрослым» узлам >4 см, при которых снижается точность ТАБ в диагностике злокачественных образований. Очевидно, что у большинства детей с узлом >4 см будет иметь место как минимум косметический дефект. Если же говорить о желании как показании к операции, то сразу же вспоминаются существовавшие до недавнего времени мифы отечественной эндокринной хирургии, стопроцентно возбуждавшие желание согласиться на операцию!

Резюмируя вышесказанное, необходимо признать, что на сегодняшний день отсутствует достаточная доказательная база для обоснования и создания специфических рекомендаций в отношении диагностики и лечения тиреоидных узлов у детей. Фактически подавляющая часть рекомендаций базируется на аналогичных рекомендациях для взрослых, с попыткой обозначить «детские» различия на основании одного-двух статистически слабых исследований. К несомненным преимуществам этого раздела следует отнести: ограничение показаний к ультразвуковому скринингу узлов у детей и приоритетное значение пальпации; рекомендации по обязательному ультразвуковому контролю при выполнении ТАБ; внедрение в практику цитологической классификации Бетесда; обозначение перспективных направлений для будущих исследований. ■

Список литературы

- Francis G.L., Waguespack S.G., Bauer A.J., et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015; 25 (7): 716–759. doi: 10.1089/thy.2014.0460.
- Hay I.D., Gonzalez-Losada T., Reinalda M.S., et al. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg*. 2010; 34 (6): 1192–1202. doi: 10.1007/s00268-009-0364-0.
- Brown A.P., Chen J., Hitchcock Y.J., et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93 (2): 504–515. doi: 10.1210/jc.2007-1154.
- Rubino C., De Vathaire F., Dottorini M.E., et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*. 2003; 89 (9): 1638–1644. doi: 10.1038/sj.bjc.6601319.
- Howlander N., Noone A.M., Krapcho M., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010.
- Vergamini L.B., Frazier A.L., Abrantes F.L., et al. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: A population-based study. *J Pediatr*. 2014; 164 (6): 1481–1485. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.059.
- Gupta A., Ly S., Castroneves L.A., et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (8): 3238–3245. doi: 10.1210/jc.2013-E796.
- Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer*. 2006; 13 (2): 427–453. doi: 10.1677/erc.1.00882.
- Nodules AaMETFOT. American association of clinical endocrinologists and Associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *EndocrPract*. 2006; 12 (1): 63–102. doi: 10.4158/ep.12.1.63.
- Yassa L., Cibas E.S., Benson C.B., et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*. 2007; 111 (6): 508–516. doi: 10.1002/cncr.23116.
- Кияев А.В. Заболевания щитовидной железы у детей и подростков в йододефицитном регионе (эпидемиология, дифференциальная диагностика, терапевтическая тактика): Дис. ... д-ра мед. наук. – Москва; 2008. [Kiyaev A.V. Zabolevaniya shchitovidnoi zhelezy u detei i podrostkov v iododefitsitnom regione (epidemiologiya, differentsial'naya diagnostika, terapevticheskaya taktika). [PhD dissertation] Moscow; 2008. (In Russ).]
- Patel A., Jhiang S., Dogra S., et al. Differentiated thyroid carcinoma that express sodium-iodide symporter have a lower risk of recurrence for children and adolescents. *Pediatr Res*. 2002; 52 (5): 737–744. doi: 10.1203/00006450-200211000-00021.
- Niedziela M., Korman E., Breborowicz D., et al. A prospective study of thyroid nodular disease in children and adolescents in Western Poland from 1996 to 2000 and the incidence of thyroid carcinoma relative to iodine deficiency and the Chernobyl disaster. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42 (1): 84–92. doi: 10.1002/pbc.10421.
- Oertel J.E., Klinck G.H. Structural changes in the thyroid glands of healthy young men. *Med Ann Dist Columbia*. 1965; 34: 75–77.
- Akiba S., Hayashida N., Imaizumi M., et al. Thyroid ultrasound findings in children from three Japanese prefectures: Aomori, Yamanashi and Nagasaki. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e83220. doi: 10.1371/journal.pone.0083220.
- Hayashida N., Imaizumi M., Shimura H., et al. Thyroid ultrasound findings in a follow-up survey of children from three Japanese prefectures: Aomori, Yamanashi, and Nagasaki. *Sci Rep*. 2015; 5:9046. doi: 10.1038/srep09046.
- Shimura H., Suzuki S., Fukushima T., et al. Prevalence of thyroid nodular lesions in children and adolescents. *Fukushima J Med Sci*. 2014; 60 (2): 196–202. doi: 10.5387/fms.2014-28.
- Iwaku K., Noh J.Y., Sasaki E., et al. Changes in pediatric thyroid sonograms in or nearby the Kanto region before and after the accident at the Fukushima daiichi nuclear power plant. *Endocr J*. 2014; 61 (9): 875–881. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0032.
- Corrias A. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162 (6): 526. doi: 10.1001/archpedi.162.6.526.
- Schwab K.O., Pfarr N., Van Der Werf-Grohmann N., et al. Autonomous thyroid adenoma: Only an adulthood disease? *J Pediatr*. 2009; 154 (6): 931–933. e932. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.12.019.
- Niedziela M., Breborowicz D., Trejster E., et al. Hot nodules in children and adolescents in Western Poland from 1996 to 2000: Clinical analysis of 31 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15 (6). doi: 10.1515/jpem.2002.15.6.823.
- Tfayli H.M., Teot L.A., Indyk J.A., et al. Papillary thyroid carcinoma in an autonomous hyperfunctioning thyroid nodule: Case report and review of the literature. *Thyroid*. 2010; 20 (9): 1029–1032. doi: 10.1089/thy.2010.0144.
- Ruggeri R.M., Campenni A., Giovinazzo S., et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma presenting as toxic nodule in an adolescent: Coexistent polymorphism of the TSHR and GSA genes. *Thyroid*. 2013; 23 (2): 239–242. doi: 10.1089/thy.2012.0279.
- Monaco S.E., Pantanowitz L., Khalbuss W.E., et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol*. 2012; 120 (5): 342–350. doi: 10.1002/cncy.21199.
- Smith M., Pantanowitz L., Khalbuss W.E., et al. Indeterminate pediatric thyroid fine needle aspirations: A study of 68 cases. *Acta Cytol*. 2013; 57 (4): 341–348. doi: 10.1159/000351029.

Впервые опубликовано в журнале «Клиническая и экспериментальная тиреологическая», Том 11, №4, 2015 г., стр. 40–50.

Современные перспективы инсулинотерапии сахарного диабета: новые показания к применению препарата Тресиба

Сахарный диабет (СД) во всем мире признан первой наиболее распространённой неинфекционной эпидемией. По последним данным Международной диабетической федерации – IDF (The International Diabetes Federation), число больных СД среди взрослого населения (20–79 лет) в мире к 2040 г. достигнет 642 млн. При этом реальные темпы прироста заболеваемости значительно опережают даже столь удручающие прогнозы статистиков. Лечение СД 2 типа является серьезной проблемой, так как характеризуется прогрессирующим течением, связанным с нарастанием дисфункции β -клеток и как следствие – необходимостью интенсификации терапии или переходом на инсулин, что может грозить нежелательными последствиями, такими как склонность к гипогликемиям и увеличение массы тела, а также ухудшение качества жизни.



В феврале 2016 г. в Алматы состоялся Национальный Совет экспертов «Инсулин Тресиба®, новые показания к применению», где обсуждались требующие решения проблемы и новые возможности терапии СД. Совет Экспертов прошел под модераторством профессора, заслуженного деятеля Казахстана, академика АПН М.Е. Зельцера при участии: д.м.н., профессора, заведующей кафедрой эндокринологии КазМУНО, председателя РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана» Р.Б. Ба-

зарбековой, главного детского эндокринолога РК М.Ш. Алимусиной, главного детского эндокринолога Жамбылской области Б.Ф. Алимходжаевой, главного детского эндокринолога г. Алматы И.А. Аскаровой, доцента кафедры ФУВ МУА, к.м.н. А.В. Базаровой, главного эндокринолога РК, к.м.н. Л.Б. Даньяровой, доцента кафедры КазМУНО, к.м.н. А.К. Досановой, профессор, заведующего кафедрой СМА М.Ж. Еспенбетовой, заведующей отделением МЦ «Private Clinic», к.м.н. Р.А. Касымалиевой, главно-

го эндокринолога Костанайской области Г.С. Молдахметовой, профессора кафедры эндокринологии КазНМУ, д.м.н. А.А. Нурбековой, заведующей отделением НИИ кардиологии и внутренних болезней г. Алматы, к.м.н. А.М. Раисовой, главного детского эндокринолога ЮКО М.Б. Серикбаевой, главного эндокринолога ВКО Б.М. Сафиуллиной, главного эндокринолога г. Семей С.У. Смагуловой, главного детского эндокринолога ВКО С.П. Трубачевой, руководителя отдела эндокринных нарушений, ННМЦ г. Аста-

ны, к.м.н., Ж.С. Таубалдиевой, главного эндокринолога г. Астаны, к.м.н. Г.Ш. Темиргалиевой, главного эндокринолога г. Алматы З.С. Шалахановой, заведующего отделением ОМЦ, г. Кызылорда Е.П. Цхай.

В рамках заседания экспертного совета обсуждались вопросы эффективности и безопасности терапии СД, а также новые возможности базальной инсулинотерапии на примере нового аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек (Тресиба®, Ново Нордиск) (профессор Р.Б. Базарбекова). Несмотря на достижения в управлении диабетом и разнообразии современных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), стойкая компенсация диабета и сегодня представляет значительные трудности. Гликемический контроль остается субоптимальным у большинства пациентов. Это связано, с одной стороны, с прогрессирующим характером заболевания и гибелью β -клеток, что требует постоянной интенсификации сахароснижающей терапии, а с другой – с необходимостью поддерживать баланс между улучшением контроля гликемии и риском развития нежелательных явлений, среди которых основными являются гипогликемия и увеличение массы тела. Именно страх гипогликемии и увеличения массы тела являются основными барьерами на пути своевременного назначения, адекватной оптимизации и интенсификации лечения СД2. Однако приверженность пациентов назначенному режиму инсулинотерапии в настоящее время является сложной задачей и требует высокой мотивации пациента. При этом даже легкие повторяющиеся гипогликемии негативно влияют на здоровье и самочувствие пациента, его психическое, физическое и социальное функционирование, а также увеличивают стоимость лечения диабета как для самого пациента, так и для всей системы здравоохранения.

В Казахстане зарегистрирован новый базальный аналог инсулина – инсулин деглудек (Тресиба®).

Инсулин деглудек обладает ультрапродленным беспиковым профилем действия длительностью более 42 часов. Сверхдлительный профиль действия нового инсулина обусловлен строением молекулы, представляющей собой растворимый мультигексамер инсулина, который с постоянной невысокой скоростью распадается на мономерные инсулина деглудек. После подкожной инъекции в результате самоассоциации инсулин деглудек образует депо растворимых, но стабильных мультигексамеров, которые постепенно, медленно, с постоянной скоростью распадаются до мономеров, всасывающихся в кровоток и оказывающих метаболические эффекты.

Внедрение инсулина деглудек (Тресиба®) в клиническую практику расширяет возможности достижения более устойчивого гликемического контроля (особенно в отношении гликемии натощак) у пациентов с СД1 и СД2 при существенном снижении риска всех и особенно ночных гипогликемий, предоставляет пациентам больше удобства и свободы дозирования базального инсулина, способствует улучшению их самочувствия и удовлетворенности лечением, по сравнению с традиционно используемыми базальными аналогами инсулина, а также позволяет сократить затраты (в том числе непрямые) на лечение СД.

Профессор А.А. Нурбекова в своем выступлении провела оценку результатов исследования «BEGIN: Young 1 and extension». Лечение СД у детей и подростков представляет собой ряд серьезных проблем. Многоцентровое международное исследование показало, что средний уровень HbA1c составляет 8,6%, что существенно выше рекомендуемого в качестве оптимального в Консенсусе ISPAD (International

Society Pediatric and Adolescent Diabetes). Подростковый возраст почти всегда связан с ухудшением гликемического контроля, что может быть обусловлено не только психологическими факторами и некомплаентностью, но и активацией контринсулярных гормонов, таких как гормон роста и половые стероиды, которые, в свою очередь, независимо от гликемического контроля, могут способствовать развитию осложнений.

Полученные данные по фармакодинамике инсулина деглудек (Тресиба®) у подростков подтвердили его 24-часовой период действия, при стабильных значениях глюкозы крови в течение суток, что соответствует профилю его действия у взрослых. Доказано достоверное снижение уровня гликемии натощак, снижение частоты гипогликемий, особенно выраженное в ночное время.

Докладчик обратила внимание экспертов на то, что Еврокомиссия одобрила применение противодиабетического препарата инсулина деглудек (Тресиба®) детьми и подростками в возрасте от одного года до 17 лет. Эффективность и безопасность использования лекарственного средства детьми оценивалась в клиническом исследовании BEGIN YOUNG 1. Полученные результаты свидетельствуют о способности препарата эффективно поддерживать долгосрочный контроль гликемии у детей, страдающих сахарным диабетом. Расширение показаний к применению препарата Тресиба у подростков и детей старше 1 года вступило в силу в Республике Казахстан, что позволяет увеличить количество пациентов, которые смогут ощутить преимущество использования длительно действующего аналога базального инсулина, принимаемого один раз в день.

В своем докладе к.м.н. Р.А. Касымалиева ознакомила с результатами 26-недельного исследования «ADD to GLP 1», в котором было проведено сравнение эф-

фективности, безопасности и переносимости пациентами с СД2 комбинированной терапии препаратами лираглутид и метформин и интенсивной терапии при добавлении к лираглутидиду и метформину инсулина деглудек. Докладчик подчеркнула, что наряду с метформином пациентам может быть рекомендован препарат лираглутид, который представляет собой синтетический аналог нативного глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) человека, на 97% гомологичный ему по аминокислотной последовательности и оказывающий идентичный глюкозозависимый эффект.

В проведенном исследовании «ADD to GLP 1» добавление инсулин деглудек к терапии лираглутидом и метформином проводилось у пациентов, не достигших целевых уровней HbA1c. Анализ полученных данных подтвердил, что присоединение деглудека способствовало достоверному снижению уровней HbA1c на 0,92%, при этом более половины пациентов этой группы – 77% – достигли целевых уровней HbA1c. В группе интенсивной терапии отмечена также низкая частота всех гипогликемий и сопоставимое с группой комбинированной терапии число неблагоприятных

явлений. Докладчик обратила особое внимание, что отмечено снижение массы тела у пациентов, получавших лираглутид. Таким образом, пациентам с СД2, которые на фоне лечения препаратами лираглутид и метформин не достигли целевых уровней HbA1c, возможно рекомендовать более интенсивную терапию с присоединением инсулина деглудек.

Главный эндокринолог РК, к.м.н. Л.Б. Даныярова в своем выступлении провела оценку эффективности и безопасности лечения СД2 с использованием в схеме комбинированного лечения препарата лираглутид (Виктоза®). Докладчик ознакомила присутствующих с результатами отдельной части 52-недельного исследования BEGIN, в котором пациентам с СД2 при недостижении целевых уровней HbA1c для интенсификации предшествующей терапии инсулином деглудек и метформином были присоединены лираглутид или инсулин аспарт. Установлено, что добавление в схему фармакотерапии инсулином деглудек и метформином лираглутида способствовало более выраженному снижению уровней HbA1c и достижению целевых уровней HbA1c у большего количества пациентов, снижению

массы тела и меньшему количеству подтвержденных случаев гипогликемий.

Полученные результаты позволили сформулировать вывод о том, что лираглутид (Виктоза®) может быть использован для интенсификации комбинированной терапии (в сочетании с инсулином деглудек и метформином) с целью улучшения гликемического контроля с высокой вероятностью достижения целевого контроля у большинства пациентов с СД2. Вместе с тем терапия лираглутидом является безопасной, а дополнительным положительным свойством препарата является снижение массы тела у значительной части пациентов с СД2.

Подводя итоги насыщенного и интересного обсуждения, эксперты сделали вывод о том, что применение нового сверхдлительно действующего аналога человеческого инсулина расширяет возможности эффективной и безопасной терапии сахарного диабета у детей и взрослых и улучшает не только краткосрочный, но и долгосрочный прогноз у лиц с диабетом, особенно предрасположенных к частым гипогликемическим состояниям. ■

Подготовила Э.В. Супрун

Список литературы

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р., Григорян О. Р., Есаян Р. М., Калашников В. Ю., Кураева Т. Л., Липатов Д. В., Майоров А. Ю., Петеркова В. А., Смирнова О. М., Старостина Е. Г., Суркова Е. В., Сухарева О. Ю., Токмакова А. Ю., Шамхалова М. Ш., Ярек-Мартынова И. Р. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. 2015. №1S. С. 1–112.
2. Волеводз Н. Н., Лаптев Д. Н., Шестакова М. В. Современные подходы к базисно-болюсной инсулинотерапии с использованием аналогов инсулина гларгин и глизин в разных возрастных группах // Сахарный диабет. 2013. №1 (58). С. 83–90.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Инсулин деглудек/инсулин аспарт первый комбинированный препарат базального и прандиального аналогов инсулина // Сахарный диабет. 2014. №4. С. 108–119.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В., Сунцов Ю. И., Ягудина Р. И., Крысанов И. С., Куликов А. Ю., Арина Е. Е. Фармакоэкономическое моделирование отдаленных результатов лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов, получавших современные аналоги инсулина по сравнению с терапией пероральными сахароснижающими препаратами // Сахарный диабет. 2010. №1. С. 101–110.

Новые возможности терапии сахарного диабета и опыт применения препарата Тресиба в клинической практике

Сахарный диабет (СД) во всем мире признан одним из наиболее распространённых неинфекционных заболеваний. Он занимает четвертое место среди причин смертности в развитых странах. Достижение оптимального гликемического контроля является единственной возможностью предупреждения и замедления прогрессирования ассоциированных с сахарным диабетом осложнений, а также снижения стоимости их лечения.

В январе 2016 г. в Алматы состоялся форум экспертов «Новые возможности терапии сахарного диабета», где обсуждались нерешенные проблемы и новые возможности терапии СД. Экспертный форум прошел под модераторством профессора М.Е. Зельцера при участии: д.м.н., профессора Р.Б. Базарбековой, руководителя Центра Диабета, к.м.н. Ж.А. Аканова, доцента кафедры ФУВ МУА, к.м.н. А.В. Базаровой, главного эндокринолога Южно-Казахстанской области, главного врача ОЭД г. Шымкента Г.Б. Батырхановой, заведующего отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГБУ ЭНЦ г. Москвы, д.м.н., профессора Г.Р. Галстяна, главного внештатного эндокринолога МЗ РК, руководителя отдела эндокринологии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК, к.м.н. Л.Б. Даниярковой, доцента кафедры КазМУНО, к.м.н. А.К. Досановой, заведующей отделением МЦ «Private Clinic», к.м.н. Р.А. Касымалиевой, главного эндокринолога г. Павлодара Г.К. Мейрамовой, профессора кафедры эндокринологии КазНМУ, д.м.н., А.А. Нурбековой, профессора ЧУ «Центр наук о жизни», АО Назарбаев Университет, г. Астана,



д.м.н., профессора Т.С. Нургожина, заведующей отделением НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, к.м.н. А.М. Раисовой, руководителя отдела эндокринных нарушений, ННМЦ, г. Астаны к.м.н. Ж.С. Таубалдиевой, главного эндокринолога г. Астаны, к.м.н. Г.Ш. Темиргалиевой, главного эндокринолога Карагандинской области, заведующей отделением эндокринологии ОКБ г. Караганда З.М. Туткушбаевой, главного эндокринолога Атырауской области, заведующей отделением ОКБ г. Атырау А.В. Чичибабиной, главного эндокринолога Жамбылской области, заведующей отделением ОКБ г. Тараза Б.Ш. Отаршиевой, главного эндокринолога г. Алматы З.С. Шалахановой.

Рассмотрению новых возможностей эффективной и безопасной терапии сахарного диабета на примере нового аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек (Тресиба®, Ново Нордиск) было посвящено выступление профессора А.А. Нурбековой. Докладчик обратила внимание присутствующих на то, что количество больных СД постоянно увеличивается в связи с ростом численности и возраста населения, урбанизации территории, увеличением распространенности ожирения и малоподвижного образа жизни. Несмотря на достижения в управлении СД и разнообразии современных сахароснижающих препаратов, стойкая компенсация диабета и сегодня представляет значительные

трудности. Гликемический контроль остается субоптимальным у большинства пациентов. Раннее и обоснованное назначение инсулинотерапии является основным фактором, способствующим длительному поддержанию целевых параметров гликемического контроля, способствует снижению частоты микро- и макрососудистых осложнений диабета. Инсулины длительного действия являются наиболее часто используемыми препаратами инсулина. Как правило, старт инсулинотерапии при СД2 осуществляется назначением базального инсулина. В своем докладе профессор А.А. Нурбекова представила анализ клинических преимуществ лечения СД1 и СД2 новым базальным аналогом инсулина сверхдлительного действия деглудек (Тресиба®).

Инсулин деглудек (Тресиба®) представляет собой рекомбинантный ацилированный DesB30 человеческий инсулин, к которому в положении LysB29 через γ -L-глутаминовую кислоту (линкер) присоединен остаток гексадекандиоловой жирной кислоты. Результаты фармакодинамических исследований продемонстрировали, что деглудек специфически связывается с рецептором к человеческому инсулину, активирует фосфорилирование тирозина и оказывает те же биологические и фармакологические эффекты, что и человеческий инсулин. После подкожной инъекции в результате самоассоциации деглудек образует депо растворимых, но стабильных мультигексамеров, которые постепенно, медленно, с постоянной скоростью распадаются до мономеров, всасывающихся в кровотоки и оказывающих метаболические эффекты, что обеспечивает его сверхдлительное действие ($t_{1/2}$ деглудек в 2 раза больше, чем у инсулина гларгин (25,4 ч и 12,1 ч соответственно)). При введении деглудека 1 раз в день устойчивое (равновесное) состояние достигается через 2–3 дня, независимо от используемой дозы инсулина и типа СД.



Эффективность и безопасность инсулина деглудек были широко изучены в программе клинических исследований BEGIN (9 международных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований 3а фазы длительностью 26–52 недели с участием около 9000 пациентов с СД1 и СД2 как получавших, так и не получавших ранее инсулинотерапию). Докладчик обратила особое внимание на то, что все перечисленные исследования были выполнены в дизайне «лечение до достижения цели» с достижением одинаковой (не ниже) эффективности с препаратом сравнения при использовании одинакового алгоритма титрации. Все исследования продемонстрировали, что деглудек позволил достигать целевых показателей гликемического контроля, лучше контролировать глюкозу плазмы натощак (ГПН) при использовании меньших (на 10–12%) доз инсулина, с меньшим риском подтвержденных гипогликемий, особенно ночных.

Дополнительным преимуществом терапии деглудеком является возможность более гибкого дозирования в течение суток без ущерба эффективности и безопасности достижения оптимального гликемического контроля, что обусловлено увеличенной продолжительностью действия препарата. Согласно результатам рандомизированных контролируемых

исследований, у пациентов с СД2 деглудек, вводимый с интервалом 8 и 40 ч., не увеличивает риск развития гипогликемии и позволяет достичь такого же снижения HbA1c и гликемии натощак, как ежедневное введение гларгина 1 раз в день в одно и то же время (согласно инструкции по медицинскому применению). Также назначение деглудека способствовало значительному улучшению связанного со здоровьем качества жизни (КЖ). Через 24 недели после начала инсулинотерапии с использованием инсулина деглудек наблюдалось повышение оценок как физического, так и психического компонентов КЖ, что может способствовать улучшению приверженности назначенному лечению.

В своем докладе проф. Г.Р. Галстян подчеркнул, что с каждым годом количество лиц с СД (и особенно СД2) и пациентов, нуждающихся в инсулинотерапии, становится все больше, при этом достижение оптимального гликемического контроля является важным аспектом предупреждения и замедления прогрессирования ассоциированных с СД осложнений, а также снижает стоимость лечения. Однако у многих пациентов уровень гликемического контроля далек от целевых уровней. Одной из причин этого является несвоевременное начало и интенсификация инсулинотерапии.

Причинами этого могут быть как клиническая инертность врачей, так и негативное отношение пациента к началу лечения инсулином. Кроме того, как врачи, так и пациенты опасаются развития таких осложнений инсулинотерапии, как гипогликемии. Более 80% больных СД1 и 45% получающих инсулин пациентов с СД2 испытывают гипогликемии различной степени тяжести, при этом половина гипогликемий приходится на ночное время. Другой проблемой адекватной терапии диабета является недостаточно высокая приверженность пациентов назначенному режиму. Так, результаты

опроса пациентов с СД в России показали, что из-за страха перед развитием гипогликемии каждый 5-й пропускает инъекции, каждый 2-й – откладывает время очередной инъекции более чем на 2 ч. и каждый 4-й – снижает дозу инсулина.

Внедрение в клиническую практику аналогов инсулина решило ряд проблем, предоставило возможность достижения сопоставимого по эффективности гликемического контроля при значительном снижении риска гипогликемий (особенно тяжелых), а также сделало терапию более комфортной для пациента. Разработка новых базальных инсулинов была направлена на уве-

в день. Тем не менее, проблемы гипогликемий и сложность используемых режимов не утратили свою актуальность и все еще остаются значимым барьером на пути достижения адекватного контроля. Так, согласно недавно проведенному международному опросу GAPP2 среди врачей и пациентов с СД2, применяющих традиционно назначаемые базальные аналоги инсулина гларгин и детемир, было установлено, что подавляющее большинство врачей (83%) при выборе инсулина учитывают риск гипогликемии и более половины (56%) предпочитают начинать лечение с более низких доз, чтобы предупредить их развитие, при этом упуская не-

менения) деглудек оказывает предсказуемый, стабильный и равномерный сахароснижающий эффект без выраженных колебаний гликемии в течение суток. Согласно данным доклинических и клинических исследований, деглудек сохраняет стабильный профиль сахароснижающего действия даже при увеличении интервала между инъекциями. Не выявлено клинически значимой разницы в фармакодинамике инсулина деглудек у пациентов с СД1, СД2, а также у особых категорий пациентов – лиц с СД2 старше 65 лет. Нарушение функции почек и печени также не влияет на фармакокинетический профиль инсулина деглудек. Кроме того, внутрииндивидуальная и межиндивидуальная вариабельность действия инсулина деглудек примерно в 4 раза ниже, чем у широко используемого в клинической практике инсулина гларгин.

Докладчик подчеркнул, что дозу деглудека рекомендуется подбирать индивидуально в каждом конкретном случае. При этом доза инсулина пересчитывается в соотношении 1:1 для пациентов с СД2 (при переводе с препаратов базального инсулина в составе базис-болюсной терапии и с двухфазного инсулина) и СД1 (при однократном приеме ранее принимаемого базального инсулина). В случае использования у пациентов с СД1 предшествующего базального инсулина 2 раза в день доза деглудека подбирается индивидуально с вероятным уменьшением дозы инсулина. Особое внимание докладчик обратил на тот факт, что у пациентов с СД1 в утренние часы также отмечено снижение потребности в инсулине ультракороткого действия из-за более стабильной концентрации инсулина в плазме и эффективного контроля гликемии натощак.

Профессор Р.Б. Базарбекова в своем выступлении провела оценку эффективности и без-



личение длительности действия до 24 ч. и более и улучшение фармакокинетического и фармакодинамического профилей для приближения профиля действия базальных инсулиновых препаратов к физиологичному базальному профилю эндогенного инсулина и снижения риска гипогликемий, по сравнению с инсулином НПХ. В результате увеличения продолжительности действия препарата до 24 ч. современные базальные аналоги инсулина (гларгин, детемир) обеспечивают надежный контроль гликемии при введении 1–2 раза

обходимость оптимизации дозы инсулина для достижения целевых параметров гликемии.

Инсулин деглудек (Тресиба®, Ново Нордиск, Дания) – базальный аналог инсулина сверхдлительного действия, который характеризуется периодом полувыведения примерно 25 ч. и продолжительностью действия более 42 ч., что позволяет сократить количество инъекций базального инсулина до 1 в сутки у всех пациентов, независимо от типа диабета и используемой дозы. В устойчивом, равновесном состоянии (через 2–3 дня после начала при-

опасности лечения СД2 с использованием нового базального аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек (Тресиба®) в условиях повседневной клинической практики эндокринологического отделения 7 клинической больницы. В анализ были включены 10 пациентов с СД2 и ожирением первой степени, не достигшие индивидуальных целей гликемического контроля на фоне ранее назначенной комбинированной терапии, которым был назначен базальный инсулин сверхдлительного действия деглудек (Тресиба®). В заключении доклада профессор Р. Б. Базарбекова сделала вывод по собственному опыту применения инсулина Тресиба®:

- Тресиба® эффективно снижает гликемию;
- При правильно подобранной дозе не вызывает гипогликемий, не приводит к прибавке веса.

Интересными случаями из личного опыта применения инсулина Тресиба® у больных СД поделились также А.К. Досанова, Ж.А. Аканов, А.В. Базарова. Как показывают клинические исследования и анализ результатов использования инсулина деглудек в реальной клинической практике, препарат на фоне высокой эффективности имеет хороший профиль безопасности и переносимости.

Освещение фармакоэкономических аспектов применения препарата Тресиба® прозвучало в докладе профессора Т.С. Нургожина и продолжено в выступлении Е. Старцевой, менеджера медицинского отдела СНГ об эффективных затратах в условиях реальной клинической практики. Основными проблемами доступных в настоящее время аналогов базального инсулина являются их неспособность обеспечить постоянное, ежедневное действие в течение 24 часов у всех пациентов с СД1 и СД2, неидеально беспииковый фармакокинетический и фар-

макодинамический профиль, невозможность поддерживать постоянный уровень целевой гликемии в течение дня и особенно ночью и, как следствие, невозможность полностью предупредить развитие гипогликемии, особенно в ночные часы. При этом даже легкие повторяющиеся гипогликемии негативно влияют на здоровье и самочувствие пациента, его психическое, физическое и социальное функционирование, а также увеличивают стоимость лечения диабета как для самого пациента, так и для всей системы здравоохранения. В инсулинотерапии, по скромным подсчетам, нуждаются около 40% больных СД 2-го



типа, однако реально получают инсулин менее 10% больных. Внедрение инсулина деглудек (Тресиба®) в клиническую практику расширяет возможности достижения более жесткого устойчивого гликемического контроля (особенно в отношении гликемии натощак) у пациентов с СД1 и СД2 при существенном снижении риска всех и особенно ночных гипогликемий, предоставляет пациентам больше удобства и свободы дозирования базального инсулина, способствует улучшению их

самочувствия и удовлетворенности лечением, по сравнению с традиционно используемыми базальными аналогами инсулина, а также позволяет сократить затраты (в том числе непрямые) на лечение СД. Особое внимание приковывает зависимость затрат от осложнений СД, так как доказано, что любое улучшение метаболического контроля приводит к снижению риска развития осложнений (в том числе сердечно-сосудистых) и скорости их прогрессирования у больных (в том числе снижаются расходы на лечение тяжелых гипогликемий).

В целом, инсулин деглудек, разработанный с учетом неудов-

летворенных потребностей при использовании предыдущих поколений базальных инсулинов, демонстрирует высокую эффективность в отношении достижения целей гликемического контроля, стабильность и предсказуемость сахароснижающего действия и очень низкий риск гипогликемий, поэтому является хорошей альтернативой предыдущему поколению базальных аналогов инсулина у отдельных категорий пациентов. ■

Подготовила Э.В. Сунрун

Сахарный диабет под контролем

1–2 апреля 2016 года прошла XVI Ежегодная научно–практическая конференция «Алматинская школа эндокринологов» при поддержке Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

Научными организаторами и координаторами конференции традиционно были ее создатели – Казахстанский медицинский университет непрерывного образования (КазМУНО) и РОО «Ассоциация врачей–эндокринологов Казахстана».

Мастер–классы, лекции, семинары провели ведущие эндокринологи России, Украины и Казахстана. Целью проведения конференции стало повышение уровня образования врачей–эндокринологов Казахстана в вопросах диагностики и лечения болезней эндокринной системы. В работе конференции приняли участие более 200 врачей со всех регионов Казахстана. С докладом «О новом казахстанском Консенсусе по диагностике и лечению сахарного диабета» выступила Базарбекова Римма, рассказав о проблемах диагностики и лечения сахарного диабета.

Сахарный диабет сегодня можно назвать цунами 21 века. Потому что число больных диабетом во всем мире неуклонно растет. Заглянув в атлас ADF, можно увидеть, что в конце 2015 года в мире было зарегистрировано 412 млн. больных сахарным диабетом. Но речь идет только об официальных зарегистрированных больных, а реальное количество людей намного больше. Это говорит о том, что число больных неуклонно увеличивается. Прогнозируется, что в 2040 году их будет 620 млн. Но, к сожалению, обычно эти прогнозы не сбываются, и число оказывается больше, чем ожидается. В Республике Казахстан на конец 2015 года официально зарегистрировано чуть более 275 тысяч больных сахарным диабетом. Из всего количества 1,5% – взрослое население, тогда как в мире говорят о 7% распространенности. По данным атласа ADF, в нашей стране число больных должно соответствовать 6,2% от всего взрослого населения, и это говорит о низкой выявляемости больных сахарным диабетом у нас в Казахстане. Подтверждением тому являются результаты исследований «DiaScreen», которые были проведены в Казахстане в 2010 году. Оказалось, что реальная распространенность сахарного диабета во взрослой популяции в Казахстане достигает 15%. А в группе риска число больных достигает 39%. «Наши врачи плохо выявляют сахарный диабет. Сегодня обслуживание больных диабетом, а значит выявление их, отдано врачам первичного звена. Наша кафедра уже много лет занимается обучением не только эндокринологов, но и врачей первичного звена, педиатров, терапевтов и врачей общей практики», – сообщила д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии КазНМУ Базарбекова Римма.

Каждые три месяца у больного сахарным диабетом должен быть определен уровень гликированного гемоглобина и, к сожалению, этот тест проводится только в нескольких клиниках. До сих



пор недостаточно часто определяются антитела к структурным компонентам островков Лангерганса. Это негативно отражается на правильности установления диагноза сахарного диабета первого типа, врач не может указать его вариант – аутоиммунный или идиопатический, а также не выявляются случаи lada диабета. «Когда мы начали определять антитела к структурным компонентам островков Лангерганса, то среди больных с диабетом второго типа, которые поступают на стадии инсулин потребности, был определенный процент с lada диабетом. А это значит, что больной не должен проходить таблетированную терапию, он с самого начала нуждается в проведении инсулинотерапии», – пояснила Римма Базарбековна.

Не налажена диагностика неонатального и MODY-диабета из-за того, что не проводится гене-

тический анализ. Также не на должном уровне проводится диагностика сахарного диабета у беременных. Многие врачи не различают гестационный и манифестный диабет. В казахстанской медицине отсутствует практика индивидуального подбора сахароснижающего препарата путем титрования. В результате на определенном этапе больной, получая таблетку «Диабетона» один раз утром, может заявить, что лекарство ему не помогает и требует новый препарат. И врач идет на это, не соблюдая самого главного – постепенно под контролем гликированного гемоглобина необходимо титровать дозу любого сахароснижающего препарата, начиная с малой дозы.

Низкий уровень инсулинизации больных сахарным диабетом второго типа

Процент инсулинизации на начало 2016 года снижается в сравнении с предыдущими годами. Хотя многим знакома ситуация «естественное течение диабета», по мере увеличения стажа заболевания в процессе прогрессирования болезни выработка инсулина у пациента снижается. И этому вина не только снижение функции непосредственно бета-клеток при сахарном диабете 2 типа. Какая-то доля больных обязательно должна получать инсулинотерапию и показания к этой терапии прописаны в том алгоритме, который представлен в новом консенсусе. Во многих клиниках были проведены клинические испытания препарата «Деглюдек-тресиба». «Мы в восторге от этого препарата. Мы добились значительного снижения сахара после применения данного препарата. Гликемия у больных держалась в пределах 410 и 510 во время применения этого препарата», – отметила Римма Базарбековна. И самое важное, что препарат разрешен применению детям с одного года. Как известно детский диабет протекает тяжелее, чем у взрослого. Очень сложно подобрать дозу препарата. «Деглюдек-тресиба» является решением этой проблемы в лечении детского диабета. В скором времени на рынок выйдет новый препарат аналог «Трулисити», который будет вводиться один раз в неделю.

Казахстанский Консенсус разработан на основе международного опыта и рекомендаций российских коллег. Эндокринология, в частности диабетология, не стоит на месте, наука совершенствуется и наша задача своевременно внедрять в практику самые новейшие методы лечения. ■

Амина Джаксылыкова



Современные принципы управления сахарным диабетом 2 типа. Можем ли мы изменить натуральное течение?



Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, значимость которой обусловлена его высокой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, высокой инвалидизацией и смертностью больных в результате развития поздних сосудистых осложнений (микро-, макроангиопатии), а также необходимостью создания системы специализированной помощи больным. В настоящее время около 250 млн. человек в мире страдают этим тяжелым заболеванием. Не менее тревожным является и тот факт, что СД2 занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. По статистическим данным, в 2014 году (Канада, Ванкувер) было зарегистрировано почти 5 млн. смертей, ассоциированных с СД, и это превышает смертность от рака груди, рака легких, ВИЧ инфекции, СПИДа и малярии вместе взятых. Причем, наряду с распространенностью СД нарастают и социально-экономические потери, связанные с развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений.

Рассмотрению современных принципов эффективной и безопасной терапии СД2 на примере препарата сульфонилмочевини второго поколения Диабетона МВ* было посвящено выступление профессора А.С. Аметова. Докладчик обратил внимание на то, что СД 2 типа чаще всего является составной частью так называемого метаболического синдрома, для которого характерно нарушение всех видов обмена веществ в организме, наличие ожирения, артериальной гипертензии и прогрессирующего атеросклероза. Доказано, что именно гипергликемия при декомпенсированном диабете приводит к гликозилированию белков, оксидативному стрессу, увеличению концентрации сорбитола внутри клеток, повреждению клеточных мембран, постепенному развитию типичных для сахарного диабета осложнений: повреждению нервов (полинейропатии), поражению

сосудов (микро- и макроангиопатии), нарушению функции различных органов и систем организма. Аналогичные изменения наблюдаются уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе (НТГ).

Длительное скрытое течение СД 2 типа приводит к тому, что диагностика во всех странах опаздывает на 7–8 лет от начала заболевания, при этом примерно половина пациентов не знает о своем заболевании, не обращается к врачу, не получает соответствующего лечения и имеет высокий риск необратимого развития сосудистых осложнений.

Макроангиопатии при СД 2 типа характеризуются наличием артериальной гипертензии и ускоренным развитием атеросклероза артерий головного мозга, сердца, нижних конечностей, что ведет к развитию сердечно-сосудистой патологии: гипертензии, ИБС, стенокардии, нарушению функции

почек, диабетической гангрене, причем выраженность сердечно-сосудистой патологии напрямую коррелирует с уровнем гипергликемии и степенью компенсации углеводного обмена.

Следует отметить, что за прошедшие 20 лет цели лечения СД кардинально изменились. До недавнего времени доминирующая цель терапии диабета заключалась лишь в устранении симптомов гипергликемии, таких как жажда, полиурия, слабость. В настоящее время эффективное управление СД направлено на предохранение β -клеток поджелудочной железы от истощения, создание оптимального баланса глюкозы в организме. А.С. Аметов подчеркнул, что β -клетки отвечают за производство ряда гормонов, но производимых и секретируемых в необходимых количествах и в необходимое время. Именно после «узнавания» β -клетками глюкозы происходит

ее проникновение внутрь клетки с последующим взлетом секреции инсулина через 60–120 секунд и возвратом к исходным позициям через 30 минут. Поэтому β -клетки называют «энергетическим сенсором», который способен реагировать на изменение энергетических субстратов в плазме крови. У больного СД2 по мере развития событий происходит деструкция массы функционирующих β -клеток – усиление их гибели, которое не компенсируется адекватной регенерацией и приводит к снижению секреции инсулина и появлению плоской инсулинемической кривой. Данные изменения происходят почти в 100% на фоне генетической основы, хотя до сих пор неизвестно, где происходит первичный генетический дефект.

Сахарный диабет – это постоянно прогрессирующее заболевание, при котором развивается кульминация двух одномоментно протекающих процессов – относительный дефицит инсулина и инсулинорезистентность. Риск осложнений при диабете связан с гипергликемией, которая сопровождается всегда глюкозотоксичностью. За счет ожирения повышается уровень свободных жирных кислот и возможно развивается липотоксичность.

Согласно международным рекомендациям по лечению диабета 2 типа, рекомендовано назначение метформина после модификации здорового образа жизни. Как правило, рекомендации по коррекции питания и физической активности пациентами не выполняются, поэтому, не теряя времени, необходимо назначить метформин. Через 3 месяца при отсутствии результата необходимо назначение комбинированной терапии. На сегодняшний день существует 1080 вариантов терапии. Существует множество доказательств в пользу комбинации метформина и препаратов сульфонилмочевины.

При этом профессор А.С. Аметов подчеркнул, что не все сульфонилмочевины одинаковы. Следует особо подчеркнуть, что стратегии,

которые были разработаны в последние годы, действительно позволили значительно улучшить метаболический контроль у больных СД. К ключевым исследованиям, посвященным этой проблеме, можно отнести VADT, STENO-2, ACCORD и ADVANCE.

Исследование VADT продемонстрировало пример так называемой «отрицательной метаболической памяти» – что потеря времени в лечении СД 2 типа значимо усиливает риск сердечно-сосудистых осложнений, т.е. важно как можно раньше начать лечение СД 2 типа.

Следующими исследованиями, привлечшими большое внимание мирового эндокринологического сообщества, стали The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) и the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), в основе которых лежало изучение двух стратегий терапии – интенсивной (целевой уровень HbA1c <6,5%) и стандартной (целевой уровень HbA1c <7,5%) для ответа на вопрос, возможно ли снизить риск развития ССЗ и смертности у пациентов с СД2 путем интенсивного контроля гликемии и достижения значения HbA1c менее 6,5%. ACCORD – рандомизированное, мультицентровое, двойное, с 2x2 факториальным дизайном исследование, включавшее 10 251 участника среднего возраста и старше с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском из-за имеющейся сердечно-сосудистой патологии или дополнительных факторов риска. Проводилось в 75 клиниках США и Канады. В данном исследовании пациенты были разделены на 2 группы: группу интенсивного контроля гликемии (5128 человек), получающую лечение всеми имеющимися в распоряжении врачей лекарственными средствами с целью снижения уровня HbA1c менее 6%, и группу стандартного контроля (5123 пациента), у которых коррекция гликемии про-

водилась менее жестко с целевым значением HbA1c 7,0–7,9%. Гликемическая ветвь исследования была закончена досрочно, поскольку риск смертности в группе стандартного контроля (203 случая) оказался ниже, в сравнении с группой интенсивного контроля (257 случаев). Результаты исследования ACCORD продемонстрировали, что интенсивное лечение, направленное на достижение уровня HbA1c <6%, привело к увеличению смертности на 20%. Столь неожиданный исход породил множество версий о его возможных причинах, из которых, помимо слишком «жестких целей терапии», была названа чрезмерная ее «агрессивность» и стремительность. Предварительный анализ данных не выявил причин повышения смертности, а также не было обнаружено связи с двумя потенциально обвиняемыми факторами – гипогликемиями (хотя более тяжелые гипогликемии наблюдались в группе интенсивного контроля, они не были значимыми) и влиянием терапии росиглитазоном (повышенного риска смерти среди больных, принимавших росиглитазон, не было выявлено).

Еще одно доказательство феномена современной клинической диабетологии было представлено после опубликования результатов 13,3-летнего наблюдения 160 пациентов с СД 2 типа и микроальбуминурией, принимавших участие в скандинавском исследовании Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes (STENO-2). После окончания основного периода исследования всем пациентам была назначена одинаковая комплексная терапия, столь успешно зарекомендовавшая себя в группе интенсивного лечения пациентов. Через 13,3 лет после начала этого исследования в группе больных СД, получавших интенсивную терапию с самого начала (метформин, гликлазид модифицированного высвобождения, и при необходимости – инсулин), сохранялось снижение относительного риска

общей смертности на 46%. Также из результатов STENO-2 следует, что по сравнению с традиционным подходом многокомпонентное управление СД2 путем совместного интенсивного воздействия на все факторы риска (гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию, тромботический статус) способствует как снижению риска развития ССЗ (на 57%), так и микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии – на 60%).

В то же время предварительные результаты ADVANCE не подтвердили тревожных данных, в исследовании не было отмечено каких-либостораживающих фактов увеличения смертности при проведении интенсивной сахароснижающей терапии. Напротив, результаты исследования ADVANCE доказали безопасность достижения близких к норме показателей гликемического контроля ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$) на рациональной сахароснижающей терапии. Благодаря особым свойствам Диабетона МВ*, снижение HbA_{1c} в исследовании ADVANCE происходило более «плавно», нежели в исследовании ACCORD, что могло стать одной из причин различных их исходов. К таким свойствам следует отнести восстановление физиологического профиля секреции инсулина, высокую аффинность, обратимость связи с рецепторами, отсутствие активных метаболитов, что определяет хорошую эффективность, переносимость и минимальный риск развития побочных эффектов, в частности гипогликемий. Поэтому частота гипогликемий в исследовании ADVANCE была в четыре раза ниже, чем в исследовании UKPDS, несмотря на более низкий целевой уровень HbA_{1c} . Интенсивное лечение пациентов в данном исследовании, основанное на применении Диабетона МВ*, привело к достоверному снижению риска тяжелых осложнений СД на 10%, в том числе развития и прогрессирования нефропатии на 21%, риска макроальбуминурии на

10% и макроальбуминурии на 30%. По данным профессора М.В. Шестаковой, в этом исследовании 57% пациентов с СД2 достигли нормального уровня альбуминурии, что подтверждает активную ренопротекцию Диабетом МВ*. Таким образом, доказанное эффективное управление гипогликемическим профилем совместно с выраженной профилактикой нефропатии являются важным фактором выбора Диабетона МВ* для лечения СД2.

Результаты недавно проведенного исследования EASYDIA подтвердили, что применение гликлазида МВ в качестве препарата первого выбора привело к снижению значений HbA_{1c} на 1,98%, во 2-й группе при добавлении Диабетона МВ* к проводимой терапии отмечено -1,74% HbA_{1c} , а при смене предшествующей терапии на гликлазид МВ (группа SWITCH) уровень HbA_{1c} снизился на 1,61%.

В своем докладе проф. А.С. Аметов подчеркнул, что противоречия различных исследований заставили задуматься об агрессивности сахароснижающей терапии для достижения целевых уровней гликемии ниже указанных в рекомендациях. Комментируя полученные противоречия, эксперты, прежде всего обратили внимание на существенные различия в дизайне исследований. Хотя большинство участников в обоих исследованиях получали сахароснижающие препараты различных классов, в испытании ACCORD не было ограничений в их использовании, в испытании ADVANCE все пациенты группы интенсивного контроля гликемии получали гликлазид модифицированного высвобождения. По-видимому, более частое применение тиазолидиндионов и инсулина в испытании ACCORD объясняет прибавку массы тела на 3,5 кг в группе интенсивного контроля, которой практически не было отмечено среди участников группы интенсивного контроля в исследовании ADVANCE. Остается неясным, имели ли больные с большим приростом массы тела в

испытании ACCORD (28% из которых имели прибавку более 10 кг!) больший риск сердечно-сосудистых событий и смерти, чем больные с меньшей прибавкой массы тела. Следует обратить внимание на то, что большинство пациентов в конце исследования получали комбинированную терапию, причем в большинстве случаев она включала более двух препаратов. В группе интенсивной терапии обязательной составляющей любой комбинированной терапии и препаратом сульфонилмочевины (ПСМ) первого выбора являлся Диабетон МВ*. Важно отметить, что у подавляющего большинства больных препарат назначался в максимальной дозе – 120 мг в сутки (4 таблетки). Выбор в пользу Диабетона МВ* как основы сахароснижающей терапии в группе интенсивного контроля был сделан по заключению Координационного комитета Австралийского Университета по следующим причинам:

- высокотехнологичная композиция модифицированного высвобождения активной субстанции, обеспечивающая 24-часовое регулирование гомеостаза глюкозы;
- эффективный, безопасный, быстрый и долгосрочный гликемический контроль;
- обеспечение прямой сердечно-сосудистой защиты в связи с антиоксидантными свойствами;
- селективное действие на β -клетки.

Диабетон МВ* выгодно отличается от других ПСМ высокой безопасностью в отношении гипогликемий, а также возможностью его применения у пациентов с кардиальной патологией и нарушенной функцией почек, а также нейтральностью в отношении массы тела, что особенно важно для лечения пациентов с СД2, страдающих ожирением.

Благодаря указанным свойствам при однократном приеме всей дозы утром Диабетон МВ* обеспечивает устойчивый саха-

роснижающий эффект в течение суток. Препарат может применяться при диабетической нефропатии на стадии протеинурии при скорости клубочковой фильтрации не ниже 30 мл/мин. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что использование Диабетона МВ* приводит к восстановлению первой фазы секреции инсулина, снижению постпрандиальной гликемии и уменьшению постпрандиального запоздалого повышения уровня инсулина. Причем высвобождение препарата происходит не в связи с приемом пищи, а в зависимости от уровня гликемии. Эти свойства Диабетона МВ* обеспечивают физиологический характер секреции инсулина и снижают риск развития гипогликемии.

Результаты клинических исследований подтверждают, что Диабетон МВ* повышает чувствительность β -клеток к глюкозе, их физиологическому стимулу, и способен восстанавливать ранний пик секреции инсулина. Он предотвращает чрезмерную секрецию инсулина во время второй фазы, способствует выделению его нужного количества и в нужное время, предотвращая гиперинсулинемию. Количество эпизодов гипогликемии в этой группе было в 7 раз меньше, чем

в группе интенсивного контроля в исследовании ACCORD.

Важно отметить, что применение Диабетона МВ* позволило безопасно достичь целевого уровня HbA1c у большинства пациентов независимо от различных факторов, включая возраст, длительность заболевания, предшествующую сахароснижающую терапию, исходный уровень HbA1c и индекс массы тела.

Доказано, что Диабетон МВ* обеспечивает прямое превентивное действие на сердечно-сосудистую систему, связанное с уникальным антиоксидантным эффектом, приводящим к подавлению окисления липопротеидов низкой плотности и уменьшению выработки свободных радикалов кислорода. Это уникальное свойство препарата объясняет, почему Диабетон МВ* способен ослаблять прогрессирование атеросклероза в сонных артериях и уменьшать массу миокарда левого желудочка у пациентов с СД2. Имеются доказательства более высокой эффективности Диабетона МВ* в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и выживаемости у пациентов с СД2 по сравнению с другими ПСМ (глибенкламид, глипизид, толбутамид). Полученные результаты доказывают

клиническую и прогностическую эффективность Диабетона МВ*.

Более низкая частота сосудистых событий в ACCORD, ADVANCE и VADT, так же, как и по результатам отдаленного наблюдения за участниками испытания по вмешательству на несколько факторов риска STENO-2, дали убедительное подтверждение концепции о комплексном лечении диабета, подразумевающей воздействие на все факторы риска, а не только на гипергликемию, а также, как можно раннее начало терапии для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Настало время пересмотра концепции интенсивной терапии. Целью интенсивной терапии при СД должно быть снижение риска развития и прогрессирования осложнений диабета посредством реализации программы мероприятий по уменьшению сосудистого риска на регулярной долгосрочной основе. Современная тактика лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) предполагает коррекцию хронической гипергликемии за счет преодоления инсулинорезистентности и улучшения β -клеточной функции поджелудочной железы. ■

Подготовила Э.В. Сунрун

Список литературы

1. Аметов А. С. Вклад современных исследований в понимание природы сахарного диабета 2-го типа и перспективы лечения. //Терапевтический архив. М., 2014. т.Т. 86, N № 1.-С.4-9
2. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции // РМЖ. 2011. №27. С. 1694–1699.
3. Аметов А.С., Карпова Е.В., Иванова Е.В. Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа на современном уровне // Сахарный диабет. 2009. №2. С. 18–24.
4. Аметов А.С., Лысенко М.А. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания: столкновение двух глобальных неинфекционных эпидемий // РМЖ. 2011. №13. С. 802–804.

*В Казахстане препарат зарегистрирован как Диабетон® MR, приказ МЗ РК №1386 от 12 апреля 2016.

DOI: 10.1186/s12933-015-0316-y

Insulin treatment increases myocardial ceramide accumulation and disrupts cardiometabolic function

Aimee E. Hodson, Trevor S. Tippetts and Benjamin T. Bikman*

*Department of Physiology and Developmental Biology, Brigham Young University, 3017 LSB, Provo, UT 84602, USA

Background: States of hyperinsulinemia, particularly insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, are becoming remarkably common, with roughly half a billion people likely to suffer from the disorder within the next 15 years. Along with this rise has been an associated increased burden of cardiovascular disease. Considering type 2 diabetics treated with insulin are more likely to suffer from heart complications, we sought to determine the specific effect of insulin on ceramide-dependent cardiometabolic risk factors, including insulin resistance and altered heart mitochondrial physiology.

Methods: H9c2 cardiomyocytes and adult mice were treated with insulin and or without myriocin to inhibit ceramide biosynthesis. Insulin and glucose changes were tracked throughout the study and mitochondrial bioenergetics was determined in permeabilized cardiomyocytes and myocardium.

Results: Herein, we demonstrate that insulin is sufficient to disrupt heart mitochondrial respiration in both isolated cardiomyocytes and whole myocardium, possibly by increasing mitochondrial fission. Further, insulin increases ceramide accrual in a time-dependent manner, which is necessary for insulin-induced alterations in heart mitochondrial respiration and insulin resistance.

Conclusions: Collectively, these observations have two implications. First, they indicate a pathological role of insulin in heart complications stemming from mitochondrial disruption. Second, they identify ceramide as a possible mediator of insulin-related heart disorders.

Keywords: Insulin, Hyperinsulinemia, Mitochondria, Ceramide.

2015 Hodson et al. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License Bio Med Central (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted

use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

We have known for decades that type 2 diabetes mellitus (T2DM) increases the risk of heart disease [1]. Indeed, the observation is so common that this phenomenon is referred to as «diabetic heart disease», bringing attention to the fact that cardiovascular complications are the most common cause of mortality in those suffering with T2DM [2, 3]. Considering the increasing incidence of T2DM worldwide [4], and the remarkable number of undiagnosed cases, at least in early stages [5], understanding the nature of the relationship between these two pathologies may prevent heart disease and prolong healthy living among those with T2DM.

Reflective of the prevailing understanding of the etiology of T2DM, a great deal of research efforts have focused on glucose and glycemic control as the causal factors between T2DM

and heart disease [6–10]. This focus has elucidated several glucose-related mechanisms, such as the reduction of glucose to sorbitol [11], and especially, the formation of advanced glycation endproducts (AGE) and activation of its receptor (RAGE) [12–14]. Moreover, whether a consequence of RAGE activation or a distinct mechanism, hyperglycemia is known to induce inflammation [15]. Similarly, poor glycemic control may disrupt mitochondrial function and increase production of reactive oxygen species [16].

However, while the focus on glucose as a mediating mechanism linking T2DM to cardiovascular complications has yielded valuable insight, it nevertheless ignores what may be at least an equally relevant etiological factor of T2DM etiology – insulin. Pories and Dohm recently posited that excess insulin, not glucose, is the essential factor in T2DM onset [17], a position supported by considerable evidence [18]. T2DM is a progressive spectrum of insulin resistance, with overt T2DM representing a state where insulin secretion, despite being elevated, is no longer sufficient to control blood glucose. As some have recommended a paradigm shift from looking at diabetes as a consequence of hyperinsulinemia rather than hyperglycemia, we are prompted to explore the causal relationship between

T2DM and heart disease in a similar light.

Previous reports have observed a role for insulin in the etiology cardiovascular complications [19]. Importantly, insulin therapy, despite adequately controlling blood glucose, has been shown to increase mortality in T2DM [20]. Similar to glucose-induced mechanisms (e.g., AGE formation, etc.), insulin has distinct downstream mediators; one mediator may be the sphingolipid ceramide. Ceramides are increasingly recognized as an injurious mediator of heart pathologies [21–25] and we have recently found that insulin increases ceramide biosynthesis and accrual in skeletal muscle [26, 27]. In light of the evidence suggesting a role for insulin in the etiology of heart complications, the purpose of these experiments was to determine the effect of insulin on heart ceramides, as well as possible ceramide-induced alterations in mitochondrial function.

Methods

Cell culture

H9c2 cardiomyocytes were maintained in DMEM +10% FBS. For differentiation into myotubes, cells were grown to confluency and the medium was replaced with DMEM +10% horse serum (Invitrogen, Grand Island, NY). Myotubes were used for experiments on day 3 of differentiation. Cells were treated with insulin (50 nM; Actrapid; Novo Nordisk, Plainsboro, NJ) and myriocin (10 μ M; Sigma), an inhibitor of serine palmitoyltransferase, at the times indicated.

Animals

Sixteen-week-old male C57Bl/6 mice were separated into one of four groups (six per group) to receive morning injections of saline (PBS), insulin (daily; 0,75 U/kg/BW; Actrapid; Novo Nordisk, Plainsboro, NJ), myriocin (thrice weekly; 0,3 mg/kg; Sigma) or both for 28 days with free access to water and chow (Harlan 8604) throughout the length of the study. After the 28-d treatment, mice underwent intraperitoneal glucose (G7021; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) and insulin (Actrapid; Novo Nordisk, Plainsboro, NJ) tolerance

tests. For both tests, mice were fasted for 6 h and received an injection of either glucose (1 g/kg body wt) or insulin (0,75 U/kg body wt). These are doses that are above the typical rate of insulin treatment in type 2 diabetics (0,5 U/kg) [28]. Plasma glucose (Bayer Contour glucose meter), insulin (ELISA; Crystal Chem Inc.), and adiponectin (Crystal Chem Inc.) levels were determined. Studies were conducted in accordance with the principles and procedures outlined in the National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and were approved by the IACUC (Institutional Animal Care and Use Committee) at Brigham Young University.

Lipid isolation analysis

Lipids were extracted and quantified as described previously [29]. Briefly, lipids were isolated with chloroform–methanol (1:2), and after addition of water, the organic phase was collected and dried. After resuspension, lipids were quantified using a shotgun lipidomics technique on a Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL mass spectrometer.

Protein analysis

Cell and tissue proteins were analyzed via western blot as described previously [29].

Cell and myocardium permeabilization

For cells, H9c2 cardiomyocytes were detached in culture dishes with 0,05% trypsin – EDTA (Sigma) and growth medium was added to the culture. Contents were transferred to a tube and centrifuged for 10 min at 1000 \times g at RT. After removal of supernatant, cells were lifted in MiR05 [0,5 mM EGTA, 3 mM MgCl₂, 60 mM K-lactobionate, 20 mM taurine, 10 mM KH₂PO₄, 20 mM HEPES, 110 mM sucrose, and g/l BSA (Sigma; A3803) adjusted to pH 7,1] plus 1 mg/ml digitonin and gently rocked at RT for 5 min before centrifugation at 1000 \times g for 5 min. After discarding supernatant, cells were then suspended in 2,2 ml warm MiR05 and transferred to chambers in the O2K (Oroboros Instruments, Innsbruck, Austria). Following respiration protocol (outlined below), cells were removed from the

chambers and used for protein quantification. For myocardial mitochondrial respiration, left ventricle was quickly removed from euthanized mice and immediately placed in ice-cold buffer X (60 mM K-MES, 35 mM KCl, 7,23 mM K₂EGTA, 2,77 mM CaK₂EGTA, 20 mM imidazole, 20 mM taurine, 5,7 mM ATP, 15 mM PCr, 6,56 mM MgCl₂-6H₂O, pH 7,1) and trimmed of connective tissue. Small fiber bundles were prepared and gently separated along their longitudinal axis under a surgical scope (Olympus, ST) to 1–2 mg. Bundles were then transferred to a tube with chilled buffer X and 50 μ g/ml saponin and rocked at 4°C for 30 min, then washed in buffer Z (105 mM K-MES, 30 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, 5 mM MgCl₂-6H₂O, 0,5 mg/ml BSA, pH 7,1) at 4°C for at least 15 min. Samples were then blotted dry and weighed.

Mitochondrial respiration protocol

High-resolution O₂ consumption was determined at 37°C in permeabilized cells and fiber bundles using the Oroboros O2 K Oxygraph with MiR05 respiration buffer. Before addition of sample into respiration chambers, a baseline respiration rate was determined. After addition of sample, the chambers were hyperoxygenated to ~300 nmol/ml. Following this, respiration was determined by all or parts of the following substrate-uncoupler-inhibitor-titration (SUIT) protocol: electron flow through complex I was supported by glutamate + malate (10 and 2 mM, respectively) to determine leak oxygen consumption (GM_L). Following stabilization, ADP (2,5 mM) was added to determine oxidative phosphorylation capacity (GM_D). Succinate was added (GMS_D) for complex I + II electron flow into the Q-junction. To determine full electron transport system capacity in cells over oxidative phosphorylation, the chemical uncoupler carbonyl cyanide 4-(trifluoromethoxy) phenylhydrazone (FCCP) was added (0,05 μ M, followed by 0,025 μ M steps until maximal O₂ flux was reached). Mitochondrial membrane integrity was tested in all experiments by adding cytochrome c (not shown; 10 μ M). Lastly, residual oxygen consumption was measured

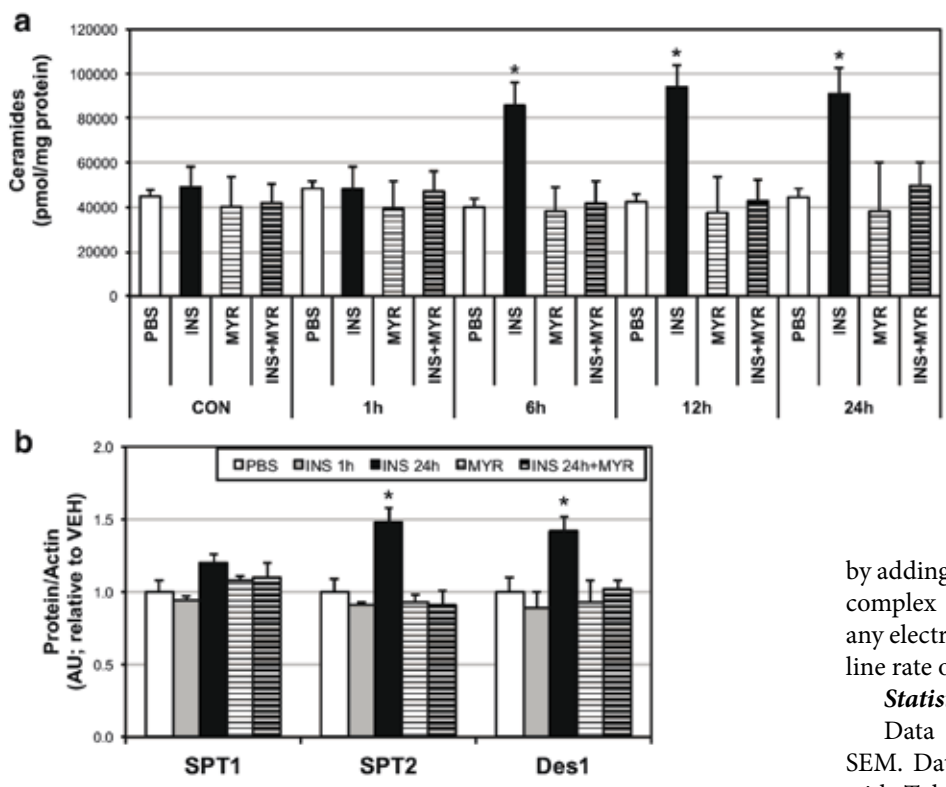


Figure 1. Insulin increases ceramide in cardiomyocytes. H9C2 cardiomyocytes were treated with insulin (INS; 50 nM) with or without myriocin (MYR; 10 μM), an inhibitor of ceramide biosynthesis, for the times indicated (n=6). Following treatment time, lipids were isolated for analysis of sphingolipids via LCMS (a; n=6) and protein levels of ceramide biosynthetic enzymes determined (b; n=4). *P<0,05 for INS vs. other treatments

by adding antimycin A (2,5 μM) to block complex III action, effectively stopping any electron flow, which provides a baseline rate of respiration.

Statistics

Data are presented as the mean ± SEM. Data were compared by ANOVA with Tukey's post hoc analysis (Graphpad Prism; La Jolla, CA). Significance was set at p<0,05.

Results

Insulin increases cardiomyocyte ceramide accrual, which is necessary for mitochondrial disruption

We observed a significant time-dependent increase in ceramide accrual in cardiomyocytes with insulin treatment (Fig. 1a), which was supported with an increase in heart levels of serine palmitoyltransferase 2 (SPT2) and dihydroceramides desaturase 1 (Des1) with insulin treatment (Fig. 1b) at 24 h. Whereas 1 h of insulin had no effect on ceramides, 6 h of treatment roughly doubled ceramide levels, a level maintained, but not

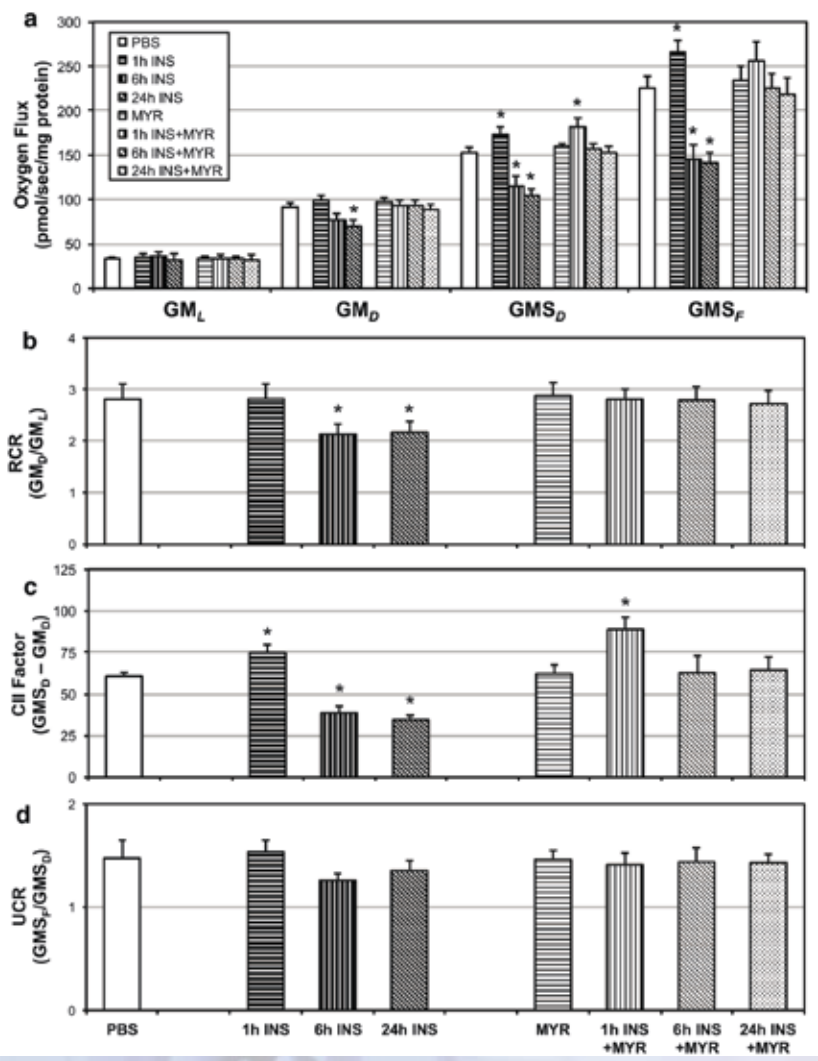
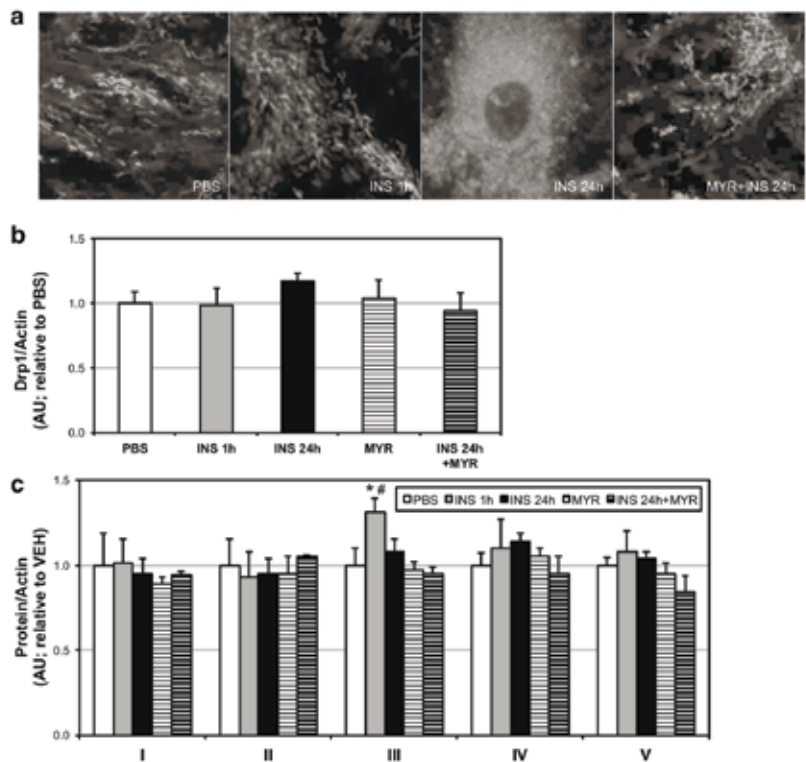


Figure 2. Ceramide inhibition prevents insulin-induced mitochondrial disruption. H9C2 cardiomyocytes were treated with insulin (INS; 50 nM) with or without myriocin (MYR; 10 μM), an inhibitor of ceramide biosynthesis, for the times indicated (n=6). To measure mitochondrial respiration (a), cells were treated with: GML, Glutamate (10 mM) + Malate (2 mM); GMD: + ADP (2,5 mM); GMSD, + Succinate (10 mM); GMSF, + FCCP (0,05 μM). Respiratory control ratio (RCR; b), Complex II Factor (c), and uncoupling control ratio (UCR; d) were determined by the analysis indicated. *P<0,05 for condition vs. control (PBS)

Figure 3. Insulin treatment affects cardiomyocyte mitochondrial physiology. H9C2 cardiomyocytes were treated with insulin (INS; 50 nM) with or without myriocin (MYR; 10 μM), an inhibitor of ceramide biosynthesis, for the times indicated. Following treatment, cells were imaged to determine mitochondrial morphology (a; n=3), and analyzed for Drp1 protein levels (b; n=4), and mitochondrial complex proteins (c; n=4). *P<0,05 for INS vs. PBS; #P<0,05 for INS + MYR vs. INS alone



significantly increased, at 12 and 24 h. With previous mitochondrial-specific effects of ceramides in mind [23, 25], we next determined whether this ceramide accrual had any effect on cardiomyocyte mitochondrial bioenergetics. Insulin altered mitochondrial respiration in a contrasting and time-dependent manner. At 1 h of insulin treatment, respiration was increased in cardiomyocytes, but significantly decreased at 6 and 24 h (Fig. 2a).

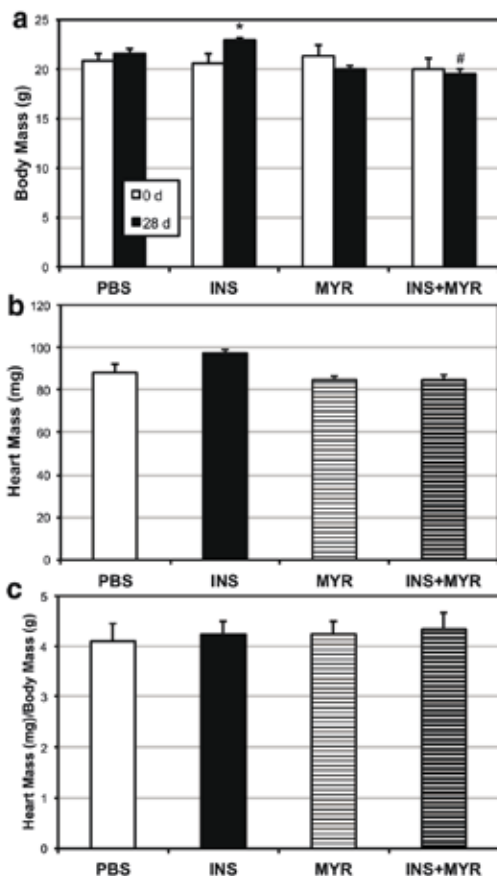


Figure 4. Insulin injections increase body mass, but not heart mass in mice. 16-week-old male mice received injections of PBS (daily), insulin (INS; daily; 0,75 mg/kg), myriocin (MYR, thrice weekly; 3 mg/kg), or INS + MYR for 28 d. Body mass increased in the INS-treated mice only (a; n=6). Heart mass was measured in all mice (b, c; n=6). *P<0,05 for INS vs. PBS; #P<0,05 for INS + MYR vs. INS alone

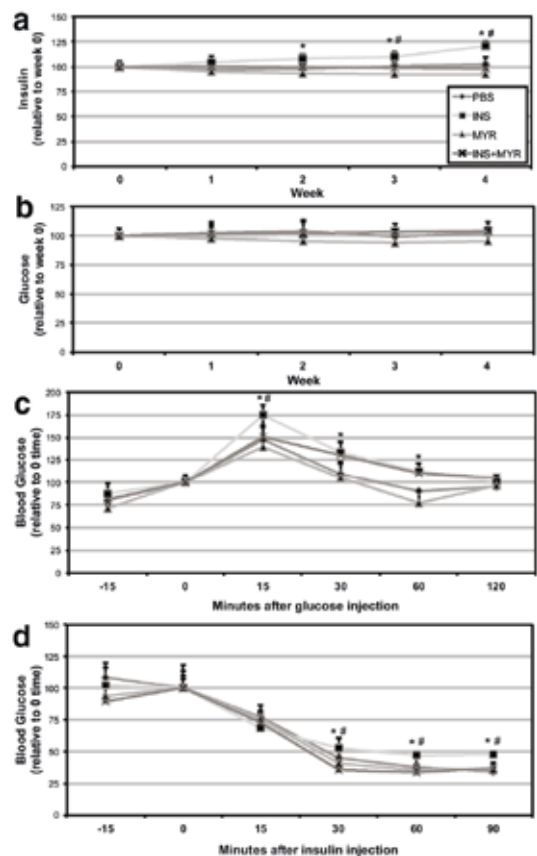


Figure 5. Chronic insulin injections increase blood insulin and induce glucose and insulin intolerance. 16-week-old male mice received injections of PBS (daily), insulin (INS; daily; 0,75 mg/kg), myriocin (MYR, thrice weekly; 3 mg/kg), or INS + MYR. Blood insulin (a) and glucose (b) was tracked weekly. At the conclusion of the study, IP glucose (c) and insulin (d) tolerance tests were performed. *P<0,05 for INS vs. PBS; #P<0,05 for INS + MYR vs. INS alone

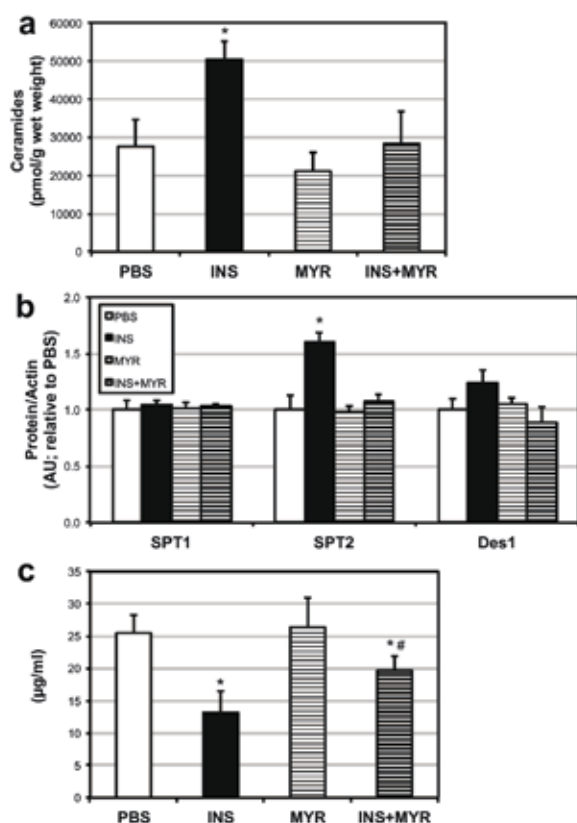


Figure 6. Insulin injection increases heart ceramides. 16-week-old male mice received injections of PBS (daily), insulin (INS; daily; 0,75 mg/kg), myriocin (MYR, thrice weekly; 3 mg/kg), or INS + MYR. INS treatment increased myocardial ceramide accrual (a) and SPT2 (b). Serum adiponectin was also measured (c). * $P < 0,05$ for condition vs. PBS. # $P < 0,05$ for INS + MYR vs. INS alone

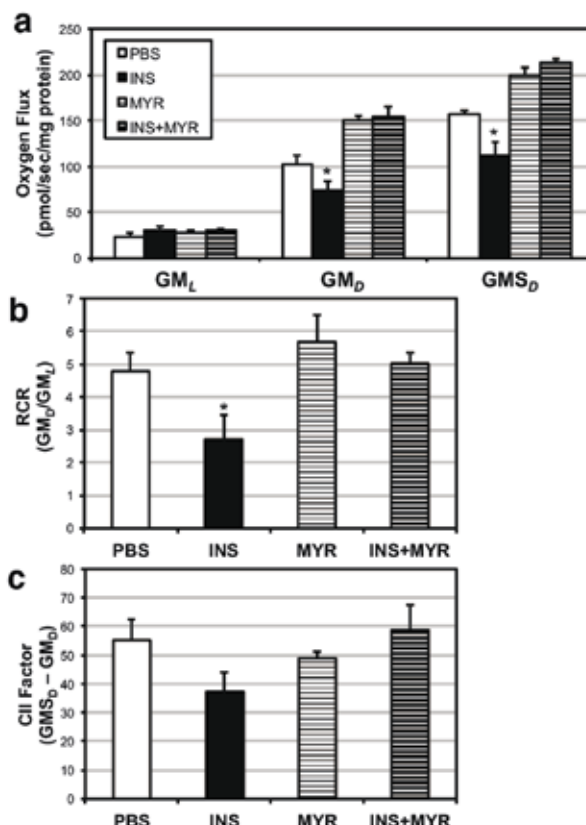


Figure 7. Chronic insulin injections disrupt myocardial mitochondrial function. 16-week-old male mice received injections of PBS (daily), insulin (INS; daily; 0,75 mg/kg), myriocin (MYR, thrice weekly; 3 mg/kg), or INS + MYR. Mitochondrial assessments were determined in permeabilized (saponin, 50 µg/ml) myocardium. To measure mitochondrial respiration (a), samples were treated with: GML, Glutamate (10 mM) + Malate (2 mM); GMD, + ADP (2,5 mM); GMSD, + Succinate (10 mM). Respiratory control ratio (RCR; b) and Complex II Factor (c) were determined by the analysis indicated. * $P < 0,05$ for condition vs. PBS

in diseases stemming from cognitive [31], reproductive [32], musculoskeletal [33], and cardiovascular disorders [34]. However, type 2 diabetes is typified by two key characteristics – hyperglycemia and hyperinsulinemia [35, 36] – and while the disease has historically been defined by blood glucose levels, insulin may be a more sensitive and relevant diagnostic [37]. Indeed, a very recent study found that higher insulin exposure in type 2 diabetics is associated with a threefold increase in cardiovascular events [38]. Herein, we demonstrate that chronic insulin injections exert a time-specific and ceramide-dependent effect on cardiometabolic function, including insulin resistance and heart mitochondrial changes.

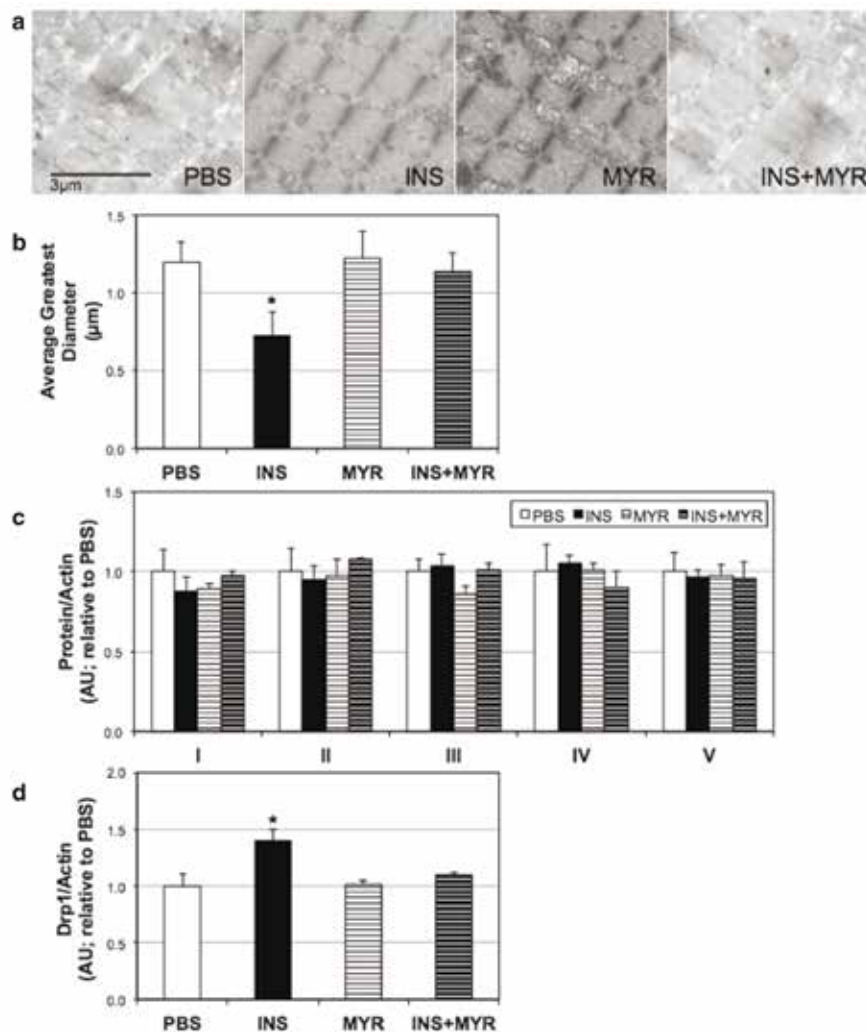
These studies provide additional

insight into the etiology of type 2 diabetes-related heart complications. In particular, these results suggest that insulin is an important pathogenic mediator and highlight the need to regularly measure insulin when evaluating heart disease risk. Our findings of insulin impacting mitochondrial physiology are not new – Parra et al. [39] found that insulin increased mitochondrial respiration. However, while we tended to see an overall dampening effect of insulin on mitochondrial respiration, a notable difference between our studies is the length of time; this previous report used a 3-h incubation, while we used several time points in our in vitro model. Indeed, our data corroborate those of Parra et al. [39] when we analyzed mitochondrial respiration at 1 h, but not at periods over

6 h. Combined with our observations following a 4-week insulin treatment in mice, these data collectively suggest the clinical relevance of prolonged increases in insulin.

In mice, we found that prolonged insulin treatment resulted in reduced glucose and insulin tolerance, suggesting that insulin alone, independent of other variables, is capable of inducing insulin resistance. This observation corroborates evidence from several previous reports in humans and rodents wherein hyperinsulinemia from endogenous (e.g., insulinoma) [40] and exogenous (e.g., injections) [26, 41, 42] sources causes insulin resistance. This insulin-desensitizing effect of prolonged hyperinsulinemia is likely at least partially mediated via ceramide accrual [26]. While it is possible

Figure 8. Chronic insulin injections disrupt myocardial mitochondrial function. 16-week-old male mice received injections of PBS (daily), insulin (INS; daily; 0,75 mg/kg), myriocin (MYR, thrice weekly; 3 mg/kg), or INS + MYR. Heart samples were processed for imaging via electron microscopy (a) and quantified based on average greatest mitochondrial diameter (b; $n=3$). A portion of samples was used to probe for mitochondrial complexes (c; $n=3$) and Drp1 (D; $n=3$). * $P<0,05$ for condition vs. PBS



Insulin-induced alterations in respiration were also evident in the reduced respiratory control ratio, an overall indication of mitochondrial health [30], at longer time points (Fig. 2b). Moreover, distinct function of complex II-mediated respiration, defined as the CII factor, revealed acutely increased (at 1 h) then decreased (at 6 and 24 h) respiration rates (Fig. 2c). Overall, uncoupling control ratio, calculated as maximal uncoupled respiration by FCCP relative to ADP-stimulated state, was comparable among all conditions (Fig. 2d). Importantly, inhibition of ceramide accrual with myriocin abolished the insulin-induced decrement in respiration (Fig. 2a–c).

Additionally, we found that insulin altered mitochondrial morphology, appearing to increase mitochondrial fission (Fig. 3a), which was prevented with ceramide inhibition. Drp1 levels were similar among all treatments (Fig. 3b). Further, 1 h of insulin treatment was associated with an increase in mitochondrial complex III levels, but this was lost with 24 h (Fig. 3c).

Insulin treatment increases body mass and causes hyperinsulinemia and insulin resistance in mice

To determine whether an *in vivo* correlate exists to substantiate our *in vitro* findings, we injected adult male mice (16 week old) with insulin daily (0,75 mg/kg) for 28 days. At the conclusion of the 28 days treatment period, mice injected with insulin (INS) gained significantly more body mass than PBS-injected mice (Fig. 4a); however, those in-

jected with insulin (daily) and myriocin (thrice weekly; INS + MYR) did not gain such mass. Moreover, those injected with myriocin alone (MYR) weighed less than PBS-injected mice. While heart mass tended to increase with INS injection (Fig. 4b; $P=0,072$), the change was not significant, and was even less remarkable when controlled for by body mass (Fig. 4c). INS-injected mice also had higher fasting insulin (Fig. 5a), but not glucose (Fig. 5b) over the course of the treatment. Further, INS treatment caused compromised glucose and insulin tolerance (Fig. 5a, b, respectively), but not with ceramide inhibition.

Insulin treatment in mice increases muscle ceramides and alters mitochondrial bioenergetics and morphology

28 days of insulin elicited a roughly two-fold increase in myocardial ceramide content (Fig. 6a), though myriocin co-treatment prevented this effect. This effect was supported with an increase in

heart SPT2 levels (Fig. 6b). Moreover, blood adiponectin was robustly inhibited with INS and moderately protected with MYR injections (Fig. 6c). Functionally, the increased ceramide accrual had a demonstrable and deleterious effect on myocardial mitochondrial respiration. In particular, overall respiration and RCR was reduced with INS treatment (Fig. 7a, b), though CII factor was not significantly changed (Fig. 7c). Lastly, we found that myocardial mitochondria were smaller with INS treatment compared with all other conditions (Fig. 8a, b), though this was not reflected in any change in levels of mitochondrial complex proteins (Fig. 8c). This effect may be a result of INS-induced increased Drp1 levels in the heart (Fig. 8d).

Discussion

Type 2 diabetes carries an increased risk of developing a surprising and increasing number of pathologies. Multiple lines of evidence reveal its hand

that the insulin-resistant state caused by the insulin treatment in our study exerts some confounding effect on altering heart mitochondrial function independent of insulin-induced heart ceramide accrual, we nonetheless consider this an apparent feature of the prolonged hyperinsulinemia. Nevertheless, insulin resistance per se, in the absence of the often-accompanying hyperinsulinemia, may be the responsible lesion.

In light of the observations by Dohm and Pories [17], who implicate hyperinsulinemia in the etiology of T2DM, we submit an alternative hypothesis as to the origins of diabetic heart disease that should be considered. As opposed to heart disease being a consequence of the potentially harmful milieu associated with T2DM, perhaps heart disease and T2DM are each consequences of one pathology – hyperinsulinemia. Such a theory is supported by multiple reports that implicate insulin alone in the etiology of both heart disease [43–45] and T2DM [46, 47]. Over two decades ago, Haffner et al. [48] wondered about the role of insulin and queried whether heart disease started before diabetes onset, when insulin, but not glucose, is elevated. Their results add to the body of evidence that insulin is an important etiological factor in heart disease. A significant strength of measuring insulin is that it is elevated earlier than glucose in the progression to frank T2DM [46, 47] allowing not only an earlier diagnosis, but also an earlier,

and thus more effective, intervention. Collectively, these observations emphasize the need to measure insulin in routine health screenings.

Altogether, these results highlight the pathogenicity of hyperinsulinemia on cardiometabolic function, including insulin resistance and heart mitochondria. These findings are corroborated by recent work by Marciniak et al. [49] who found reduced cardiac mitochondrial function in a mouse model of type 2 diabetes, with concomitant hyperinsulinemia. Interestingly, cardiac mitochondrial function was largely unaffected in the streptozotocin-induced model of type 1 diabetes, which strengthens the insulincentric paradigm of altered cardiometabolic health with type 2 diabetes. Another finding from Marciniak et al. [49] was that adiponectin was reduced in their model of type 2 diabetes, but not type 1, which is a common finding in humans [35]. Considering the actions of adiponectin signaling on ceramide metabolism [50] and cardiovascular function [51], the reduced adiponectin that accompanies most insulin-resistant conditions may provide additional explanation into the increased heart ceramide accrual and reduced adiponectin we observed in our model of directly induced hyperinsulinemia [52].

The purpose of these studies was to explore the effect of insulin in altering cardiometabolic function, with a focus on two main components: insulin resistance and heart mitochondrial dynamics and physiology. However, while

our findings shed light on the role of insulin in cardiometabolic pathologies, they nevertheless fall short of allowing firm conclusions concerning cardiovascular health. Thus, a significant weakness that will need to be addressed in future studies is the lack of analyses to determine a *functional* impairment with the heart in this same context.

Conclusions

Our data suggest two potential therapeutic strategies for mitigating the heart disease burden associated with states of elevated insulin (e.g., pre-diabetes or T2DM). First, drugs to induce insulin sensitization (e.g., metformin) should take priority over drugs that induce insulin secretion (e.g., sulfonylurea), which is associated with a reduction [53] and increase [54–56] in heart disease risk, respectively. Second, ceramide inhibition may prove to be an effective deterrent to heart disease risk in various conditions, including hyperinsulinemia, as mounting evidence suggests inhibition of ceramide biosynthesis is effective at protecting cardiovascular health [57–59].

Authors' contributions

AEH and TST conducted all cell and animal experiments. AEH, TST, BTB conceived the studies and prepared the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

None.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests. ■

References

1. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA J Am Med Assoc. 1979; 241 (19): 2035–8.
2. Laing S.P., Swerdlow A.J., Slater S.D., Burden A.C., Morris A., Waugh N.R., et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. Diabetologia. 2003; 46 (6): 760–5. doi: 10.1007/s00125-003-1116-6.
3. Orasanu G., Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. J Am Coll Cardiol. 2009; 53 (5 Suppl): S35–42. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.055.
4. Chen L., Magliano D.J., Zimmet P.Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol. 2012; 8 (4): 228–36. doi: 10.1038/nrendo.2011.183.
5. Centers for Disease C., Prevention. prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults – United States, 1999–2000. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2003; 52 (35): 833–7.
6. Matheus A.S., Tannus L.R., Cobas R.A., Palma C.C., Negrato C.A., Gomes M.B. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. Int J Hypertens. 2013; 2013: 653789. doi: 10.1155/2013/653789.
7. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 359 (15): 1577–89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
8. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009; 360 (2): 129–39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
9. Group A.C., Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358 (24): 2560–72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.

10. Fuentes-Antras J, Picatoste B, Ramirez E, Egado J, Tunon J, Lorenzo O. Targeting metabolic disturbance in the diabetic heart. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14:17. doi: 10.1186/s12933-015-0173-8.
11. Tilton R.G., Chang K., Nyengaard J.R., Van den Enden M., Ido Y., Williamson J.R. Inhibition of sorbitol dehydrogenase. Effects on vascular and neural dysfunction in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 1995; 44 (2): 234–42.
12. Schmidt A.M., Yan S.D., Wautier J.L., Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end-products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res*. 1999; 84 (5): 489–97.
13. Yan S.F., Ramasamy R., Schmidt A.M. Mechanisms of disease: advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008; 4 (5): 285–93. doi: 10.1038/ncpendmet0786.
14. Nelson M.B., Swensen A.C., Winden D.R., Bodine J.S., Bikman B.T., Reynolds P.R. Cardiomyocyte mitochondrial respiration is reduced by receptor for advanced glycation end-product signaling in a ceramide-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 309 (1): H63–9. doi: 10.1152/ajpheart.00043.2015.
15. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002; 106 (16): 2067–72.
16. King G.L., Loeken M.R. Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. *Histochem Cell Biol*. 2004; 122 (4): 333–8. doi: 10.1007/s00418-004-0678-9.
17. Pories W.J., Dohm G.L. Diabetes: have we got it all wrong? Hyperinsulinism as the culprit: surgery provides the evidence. *Diabetes Care*. 2012; 35 (12): 2438–42. doi: 10.2337/dc12-0684.
18. McAuley K.A., Williams S.M., Mann J.I., Walker R.J., Lewis-Barned N.J., Temple L.A., et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*. 2001; 24 (3): 460–4.
19. Shimizu I., Minamino T., Toko H., Okada S., Ikeda H., Yasuda N., et al. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J Clin Invest*. 2010; 120 (5): 1506–14. doi: 10.1172/JCI40096.
20. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G., Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr, Bigger J.T., et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358 (24): 2545–59. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
21. Park T.S., Hu Y., Noh H.L., Drosatos K., Okajima K., Buchanan J., et al. Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy. *J Lipid Res*. 2008; 49 (10): 2101–12. doi: 10.1194/jlr.M800147-JLR200.
22. Zhang Q.J., Holland W.L., Wilson L., Tanner J.M., Kearns D., Cahoon J.M., et al. Ceramide mediates vascular dysfunction in diet-induced obesity by PP2A-mediated dephosphorylation of the eNOS-Akt complex. *Diabetes*. 2012; 61 (7): 1848–59. doi: 10.2337/db11-1399.
23. Tippetts T.S., Winden D.R., Swensen A.C., Nelson M.B., Thatcher M.O., Saito R.R., et al. Cigarette smoke increases cardiomyocyte ceramide accumulation and inhibits mitochondrial respiration. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014; 14:165. doi: 10.1186/1471-2261-14-165.
24. Di Paola M., Cocco T., Lorusso M. Ceramide interaction with the respiratory chain of heart mitochondria. *Biochemistry*. 2000; 39 (22): 6660–8.
25. Smith M.E., Tippetts T.S., Brassfield E.S., Tucker B.J., Ockey A., Swensen A.C., et al. Mitochondrial fission mediates ceramide-induced metabolic disruption in skeletal muscle. *Biochem J*. 2013; 456 (3): 427–39. doi: 10.1042/BJ20130807.
26. Hansen M.E., Tippetts T.S., Anderson M.C., Holub Z.E., Moulton E.R., Swensen A.C., et al. Insulin increases ceramide synthesis in skeletal muscle. *J Diabetes Res*. 2014; 2014: 765784. doi: 10.1155/2014/765784.
27. Siddique M.M., Bikman B.T., Wang L., Ying L., Reinhardt E., Shui G., et al. Ablation of dihydroceramide desaturase confers resistance to etoposide-induced apoptosis in vitro. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e44042. doi: 10.1371/journal.pone.0044042.
28. Garber A.J. The importance of titrating starting insulin regimens in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11 (Suppl 5): 10–3. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01138.x.
29. Erickson K.A., Smith M.E., Anthonymuthu T.S., Evanson M.J., Brassfield E.S., Hodson A.E., et al. AICAR inhibits ceramide biosynthesis in skeletal muscle. *Diabetol Metab Syndr*. 2012; 4 (1): 45. doi: 10.1186/1758-5996-4-45.
30. Brand M.D., Nicholls D.G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells. *Biochem J*. 2011; 435 (2): 297–312. doi: 10.1042/BJ20110162.
31. Biessels G.J., Kappelle L.J., Utrecht Diabetic Encephalopathy Study G. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem Soc Trans*. 2005; 33 (Pt 5): 1041–4. doi: 10.1042/BST20051041.
32. Legro R.S., Kunselman A.R., Dodson W.C., Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84 (1): 165–9. doi: 10.1210/jcem.84.1.5393.
33. Kim T.N., Park M.S., Yang S.J., Yoo H.J., Kang H.J., Song W., et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care*. 2010; 33 (7): 1497–9. doi: 10.2337/dc09-2310.
34. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339 (4): 229–34. doi: 10.1056/NEJM199807233390404.
35. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., Hotta K., Matsuzawa Y., Pratley R.E., et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (5): 1930–5. doi: 10.1210/jcem.86.5.7463.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Cardiovasc Diabetol», 2015; N14 (153), p. 1–11.

Опыт применения Диалипона Турбо® в лечении диабетической полинейропатии нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа



Г.Ш. Темиргалиева – к.м.н., врач эндокринолог высшей категории, главный внештатный эндокринолог Управления здравоохранения, г. Астана

Диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия с преобладающим поражением нижних конечностей, которая получила название диабетической полинейропатии (ДПН), одно из наиболее распространенных и тяжелых осложнений сахарного диабета (СД) [1, 2]. Ее диагностика проводится на основе субъективных жалоб, наличия субклинических и клинических признаков нарушения функции периферических нервов у больных СД.

По данным разных исследований, ДПН встречается с одинаковой частотой у больных СД 1 и 2 типов. Ее частота существенно увеличивается у больных СД 1-го типа через 5 и больше лет с момента начала заболевания, а у больных СД 2-го типа – ДПН нередко диагностируется в момент выявления у них диабета. Частота этого осложнения равняется 17–80%, в зависимости от критериев и методов диагностики нейропатии [3, 4]. В клинически выраженной форме ДПН наблюдается у 30–50% больных СД, субклинические ее формы, которые выявляются при электронейромиографическом исследовании, наблюдаются у 80% больных [4].

Нарушения периферической нервной системы являются одной из причин возникновения значительных морфофункциональных трофических, травматических, очень часто инфицированных повреждений тканей дистальных

участков нижних конечностей, что составляет синдром диабетической стопы (СДС). Данные госпиталей Великобритании и США свидетельствуют о том, что удельный вес ДПН в развитии СДС с последующей ампутацией конечности составляет 87% [6]. ДПН, даже без деформации и язвы стопы, повышает риск ампутации в 1,7 раза, а при наличии деформаций – в 12 раз [5]. Лечение этого осложнения дорогостоящее и далеко не всегда эффективно. Среди больных СД каждый год 5–10% страдают от развития диабетических язв, 1% в год нуждается в ампутации нижней конечности. Известно, что 50–70% всех нетравматических ампутаций ног в мире выполняется у больных СД. Следует заметить, что продолжительное время до возникновения трофического поражения и развития синдрома диабетической стопы ДПН протекает клинически бессимптомно и нуждается

в активном выявлении врачами. Вот почему своевременная диагностика и лечение ДПН, как важнейшего фактора риска СДС, является актуальным.

Среди наиболее распространенных и подтвержденных современных теорий, которые объясняют патогенез диабетической нейропатии, доминируют две – метаболическая и сосудистая. Метаболическая теория базируется на гипотезе глюкозотоксичности, что объясняет развитие поражений нервной системы как результат токсического влияния высоких концентраций глюкозы на нервную ткань, наблюдающееся при недостаточном метаболическом контроле. Подтверждением данной гипотезы является то, что клиническое и морфологическое проявления диабетической нейропатии идентичны у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов – формы заболевания, кардинально отличающиеся по своей

этиологии и патогенетическим механизмам развития. Общей для этих форм диабета является хроническая гипергликемия, и, как правило, наличие и выраженность хронических осложнений заболевания зависят от его продолжительности и степени компенсации метаболических нарушений. Убедительные доказательства в пользу данной гипотезы были получены в ходе широкомасштабных проспективных исследований (DCCT, UKPDS), которые проводились с целью выяснения влияния качества метаболического контроля на возникновение и эволюцию хронических осложнений сахарного диабета. Результаты, полученные в ходе этих исследований, свидетельствуют о том, что нормализация углеводного обмена снижает риск возникновения и прогрессирования хронических осложнений диабета, в том числе и нейропатии.

Теория сосудистых повреждений рассматривает патогенез диабетической нейропатии с позиции недостаточности *vasa nervorum*. Это одна из первых теорий, объясняющих патогенез диабетической нейропатии. Факты, которые подтверждают ее правоту, получены в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Утолщение базальной мембраны, агрегация форменных элементов крови, нарушение кровотока, повреждение эндотелия, изменение тонуса *vasa nervorum* характерны для больных диабетической нейропатией. В их происхождении принимают участие все вышеперечисленные патогенетические факторы, но особая роль в повреждении сосудистой стенки принадлежит продуктам свободнорадикального окисления. Регуляция сосудистого тонуса во многом зависит от состояния эндотелиальных клеток, которые вырабатывают ряд вазоактивных веществ – оксид азота, простациклин, эндотелий-зависимый гиперполярирующий

фактор, оказывающие местное вазодилатирующее действие. С другой стороны, эндотелий продуцирует также вещества, такие как эндотелин, супероксид анион и др., которые содействуют сужению кровеносных сосудов. Физиологическое равновесие между дилатационными и констрикторными факторами является непереносимым условием поддержания нормального тонуса и функции сосудов. Вследствие активации процессов свободнорадикального окисления повреждаются не только структурные элементы сосудистой стенки, а и подавляется продукция простациклина, оксида азота и, наоборот, увеличивается образование тромбосана и эндотелина, что приводит к нарушению физиологического равновесия между этими вазоактивными субстанциями, содействует вазоконстрикции, повышенному тромбообразованию, нарушению кровотока и тканевой гипоксии – факторов, которые лежат в основе деструктивных изменений нервной ткани.

До конца прошлого столетия не существовало эффективных схем лечения диабетической нейропатии, и лечебная тактика преимущественно заключалась в использовании больших доз витаминов группы В, физиотерапевтических процедур, обезболивающих средств. Тем не менее, клиническая практика показала довольно низкую эффективность подобного лечения. В 1948 году О'Кейном и Гунсалусом была открыта альфа-липовая кислота. Было показано, что это вещество играет важную роль в утилизации сахара и поддержании нормального энергетического обмена в клетке, функционирует как кофермент в мультиферментативных митохондриальных комплексах. Введение альфа-липоевой кислоты в организм приводит к увеличению захвата глюкозы периферическими тканями, а ее совместное введение с инсулином содействует увели-

чению содержания на мембранах клеток белков-транспортёров глюкозы. Альфа-липовая кислота является одним из важнейших компонентов глутатионовой антиоксидантной системы, эффективной «ловушкой» для радикалов. Применение альфа-липоевой кислоты у животных с экспериментальным диабетом, кроме улучшения метаболических показателей, предупреждало развитие и прогрессирование диабетической полинейропатии. Положительное влияние альфа-липоевой кислоты на метаболизм нервных клеток было выявлено и на других моделях нейропатии [7]. Тем не менее эффективность применения препаратов альфа-липоевой кислоты в лечении ДПН была доказана сравнительно недавно.

Механизм нейропротекторного действия альфа-липоевой кислоты прежде всего заключается в уменьшении последствий оксидативного стресса путем нейтрализации свободных радикалов. Как известно, их повреждающее действие является одним из ведущих механизмов развития диабетической нейропатии. На фоне препаратов альфа-липоевой кислоты улучшается эндоневральное кровообращение, увеличивается скорость проведения импульса по нервному волокну, увеличивается содержание макроэргических соединений в скелетных мышцах больных моторной нейропатией [8]. Эффективность альфа-липоевой кислоты была убедительно продемонстрирована в многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследованиях «ALADIN» и «DEKAN» [9, 10].

На казахстанском рынке есть препарат альфа-липоевой кислоты Диалипон Турбо (ПАО «Фармак»). Целью нашего исследования была оценка эффективности и переносимости препарата больными с диагнозом сахарный диабет 2 типа, которые страдали диабетической полинейропатией нижних конечностей.

Материалы и методы

На базе частных центров города Астаны были исследованы больные сахарным диабетом 2 типа с диабетической полинейропатией нижних конечностей и нейропатической формой синдрома диабетической стопы. Изучались демографические показатели (пол, возраст больных, продолжительность сахарного диабета), анамнез заболевания, состояние компенсации углеводного и липидного обмена, определялась степень тяжести нейропатии, ее клинические проявления, наличие язвенно-некротического дефекта, наличие сопутствующей макроангиопатии нижних конечностей, состояние костей стопы, наличие сопутствующей ретинопатии. Больным назначалось лечение Диалипоном Турбо® (ПАО «Фармак») в дозировке 600 мг 1 раз в сутки внутривенно на протяжении 10 дней.

Всего было обследовано 20 больных СД 2 типа (8 мужчин и 12 женщин), из них 10 больных – пациенты с диабетической полинейропатией (1-ая группа) и 10 – с нейропатической формой синдро-

ма диабетической стопы (2-ая группа). Критериями привлечения пациентов в исследование было наличие типичных жалоб и клинических признаков нейропатии ног при отсутствии клинических и инструментальных признаков хронической ишемии нижних конечностей. Для исследования были отобраны больные с удовлетворительной пульсацией на a. dorsalis pedis, отсутствием значительного стеноза или окклюзии на артериях нижних конечностей по данным ультразвуковой доплерографии, которые жаловались на боли, судороги, слабость в ногах. Язвенно-некротические дефекты, выявленные у 10 больных, были оценены как I-II степени по Вагнеру. Объективное исследование включало оценку субъективных жалоб пациента, оценку симптомов нейропатии по шкале NSS, клиническое неврологическое обследование с использованием количественных тестов для оценки степени выраженности нейропатических проявлений, общеклиническое обследование. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Динамика интенсивности нейропатических проявлений оценивалась на 5 и 10 день от начала лечения. Переносимость препарата оценивалась по 5-балльной шкале (1 – очень хорошая, 2 – хорошая, 3 – удовлетворительная, 4 – неудовлетворительная, 5 – крайне неудовлетворительная или наличие побочного эффекта, который вызвал употребление препарата).

Результаты и их обсуждение

Эффективность терапии оценивали по уменьшению болевого синдрома, ощущений «жжения» в ногах, судорог и парестезий, улучшением вибрационной чувствительности, используя 10-балльную шкалу. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента. Результаты представлены в табл. 2.

Как видно из представленных данных, курс лечения Диалипоном Турбо® (ПАО «Фармак») диабетической нейропатии нижних конечностей у больных сахарным диабетом, в том числе и пациентов с синдромом диабетической стопы,

Таблица 1. Общая характеристика обследованных больных (M±m)

	1-ая группа, n=10	2-ая группа, n=10
Пол (м./ж.)	6/4	7/3
Возраст больных (лет)	59,2±44,4	66,3±3,8
Продолжительность диабета (лет)	10,5±7,0	11,1±6,2
Продолжительность нейропатии (лет)	6,1±2,1	6,0±1,9
Индекс массы тела (кг/м ²)	28,8±1,18	28,3±1,6
Наличие ретинопатии (%)	60%	80%
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	10,0±1,8	10,1±1,7
Глюкоза крови постпрандиальная (моль/л)	11,2±0,8	13,6±1,4
HbA1c (%)	9,2±2,4	9,6±2,4
Оценка симптомов нейропатии (количество больных в %):		
Боли в ногах в ночное время	100%	100%
Чувство «жжения» в ногах	80%	60%
Судороги	70%	100%
Парестезии	100%	70%
Интенсивность нейропатических проявлений по шкале NSS(баллы)	8,8±0,6	9,6±1,0
Вибрационная чувствительность (ед.)	2,0±0,5	2,0±0,6

Таблица 2. Динамика показателей неврологического исследования, эффективности и переносимости лечения у обследуемых больных

	1-а группа		2-а группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Интенсивность нейропатических субъективных проявлений (баллы)	8,8 (0,6)	4,2 (0,3)	9,6 (1,0)	3,1 (0,3)
Вибрационная чувствительность (ед.)	2,0±0,5	4,3±0,2*	2,0±0,6	4,1±0,2*
Оценка эффективности лечения (баллы)	1,1±0,1		1,0±0,2	

Примечание: $p \leq 0,05$ – достоверность разности в сравнении с началом лечения.

приводит к уменьшению нейропатических жалоб, а также улучшению объективных показателей течения neuropathии. У исследуемых больных не было выявлено неблагоприятных статистически возможных изменений в показателях общего анализа крови и мочи, биохимических показателях (АСТ, АЛТ, моче-

вина, креатинин, общий белок). Ни у одного больного побочных эффектов отмечено не было.

Выводы

Диалипон Турбо® производства ПАО «Фармак» (Украина) – эффективный и безопасный препарат альфа-липоевой кислоты для лече-

ния диабетической neuropathии и нейропатической формы синдрома диабетической стопы. Его эффективность подтверждена уменьшением субъективных и объективных проявлений neuropathии, а безопасность – отсутствием побочных реакций и ухудшений лабораторных общих клинических показателей. ■

Список литературы

1. Boulton A.J.M., Malik R.A. Diabetic neuropathy // *Med. Clin. Neurol. Am.* – 2008. – V. 82. – P. 909–929.
2. Vinik A.T., Mitchell B.D., Leichter S.B., Wagnes A.L. et al. Epidemiology of the Complications of Diabetes. In; Leslie R.D.6., Robbins D.S. (eds) *Diabetes; Clinical Science in Practice.* Cambridge University Press, Cambridge. – P. 221–287.
3. Yong M.J., Boulton A.J.M., Macleod A.F. et al. A multicentre study of prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // *Diabetologia.* – 1993. – V. 36. – P. 1–5.
4. Vinik A. Diabetic neuropathy; pathogenesis and therapy // *Am. J. Med.* – 1999. – V. 107. – P. 17S–26S.
5. Armstrong D.G., Lavery L.A., Harkless L.B. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. // *Diabetes Care.* – 2008. – V. 21. – P. 855–859.
6. Levitt N.S., Strassberry R.B., Wychanck S., Vinik A.I. Natural progression of autonomic neuropathy and autonomic function tests in a cohort of IDDM // *Diabetes Care.* – 1996. – V. 19. – P. 751–754.
7. Nagamitsu M., Niscander K.K. et al. Lipoic acids improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes Care.* – 2005. – V. 18. – P. 1160–1670.
8. Altenkirch H., Stoltenburg-Diding G., Wagner H.M. Effects of lipoic acid in Lexacarboninduced neuropathy // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2000. – V. 14. – P. 193–199.
9. Kagan V.E., Shvedova A., Serbinova E. et al. Dihydrolipoic acid – a universal antioxidant both in membrane and in the aqueous phase. Reduction of peroxide, ascorbyl and chromonyl radicals // *Biochem. Pharmacol.* – 1992. – V. 44. – P. 1637–1649.
10. Zeigler P., Haneseld M., Ruhnau K.J. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant L-lipoic acid. A 3-week multicentre randomised controlled trial (ALADIN study // *Diabetologia.* – 2005. – V. 38., N12. – P. 1425–1453.

Опыт применения инсулина сверхдлительного действия Тресиба



Р.Б. Базарбекова, А.К. Досанова

Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы

По данным Национального Регистра «Сахарный диабет», на 31 декабря 2015 г. в Республике Казахстан официально зарегистрировано 275 039 пациентов с сахарным диабетом (СД), что составляет 1,5% населения, в то время как по результатам исследования «Диаскрин», проведенного в 2010 г., распространенность только СД 2 типа (СД2) во взрослой популяции достигает 15%, в группе риска – 39% [1, 2, 3].

По сравнению с данными регистра на 31.12.2014 г. прирост в 2015 г. составил 17 317 (6,5%).

На сегодняшний день в РК зарегистрировано пациентов с СД1 – 16 825 (5,95%), с СД2 – 258 596 (94,0%), с другими типами СД – 118 (0,05%). Число детей с СД 1 типа (СД1) – 1754, с СД2 – 176 человек. Подростков с СД1 – 576, с СД2 – 49 [1, 2].

Вопреки общеизвестному мнению о благоприятном влиянии своевременного назначения инсулина на исход и течение СД2, в Казахстане доля пациентов, получавших инсулин в 2015 г., составляла лишь 13%, снизившись по сравнению с 2013 и 2014 годами на 1,5%. В то же время в развитых странах мира этот показатель достигает 60% [1].

В последние годы показания к инсулинотерапии при СД2 значительно расширились. По данным исследования UKPDS, ежегодно в назначении инсулина нуждаются 5–10% пациентов с впервые диагностированным СД2, а спустя 10 лет большинству пациентов для достижения и поддержания целевых параметров гликемического контроля требуется постоянная инсулинотерапия. Раннее назначение инсулинотерапии является основным фактором, способству-

ющим длительному поддержанию целевых параметров гликемического контроля, способствует снижению частоты микро- и макрососудистых осложнений диабета [4].

Четкие рекомендации по назначению и титрации доз инсулина при СД2 прописаны в новом казахстанском «Консенсусе по диагностике и лечению сахарного диабета», 2016.

На наш взгляд, в практическом плане при назначении инсулинотерапии и ведении пациентов с СД2 наиболее сложными являются проблемы рисков гипогликемий, прибавки в весе и приверженности пациентов назначенному режиму инсулинотерапии.

Известно, что гипогликемии могут быть причинами инфарктов, инсультов и пр. Прибавка в весе также нежелательна для пациентов с СД2, т.к. она приводит к повышению инсулинорезистентности.

Нередки случаи несвоевременного введения инсулина или вообще пропуска очередной инъекции, что, в свою очередь, приводит к плохому контролю диабета.

Крупное международное исследование Begin Once Long доказало, что указанные проблемы в полной

мере могут быть решены назначением в качестве базального инсулина сверхдлительного действия – деглудек (Тресиба®).

С июля по ноябрь 2015 г. на базе кафедры эндокринологии Казахского медицинского университета непрерывного образования (КазМУНО) был проведен анализ собственного опыта применения инсулина деглудек (Тресиба®).

Цель проведения анализа: оценка эффективности и безопасности инсулина деглудек/Тресиба у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы

Анализ проводился на клинической базе кафедры эндокринологии КазМУНО в городской клинической больнице №7 г. Алматы.

Участвовало 10 пациентов (8 женщин, 2 мужчин) с СД2 в возрасте 30–72 года, с длительностью диабета ~6,4 года, индексом массы тела (ИМТ) 32,6 м².

При обработке данных учитывались: клинический статус, пре- и постпрандиальная гликемия, гликированный гемоглобин (HbA1c), вес пациента, а также наличие и частота гипогликемий.

Предшествующая терапия указана в таблице 1.

Деглудек назначался в стартовой дозе 10 Ед. При переводе с базис-болюсной терапии соотношение продленного инсулина к инсулину сверхдлительного действия составляло 1:1. Последующая титрация дозы деглудека производилась каждые 4–5 дней по 2–4 Ед. в зависимости уровня гликемии. Одновременно проводилась титрация дозы ультракороткого инсулина.

Важно отметить, что в процессе наблюдательного периода у 7 пациентов отмечалось снижение средней суточной дозы инсулина.

Состояние углеводного обмена оценивали по уровню гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и HbA1c. Гликемический профиль определялся самостоятельно пациентами 2–4 раза в неделю. Уровень HbA1c определялся до начала исследования и через 3 месяца.

Результаты

Исходные и конечные показатели гликемии отражены в таблице 2.

Как видно из табл. 2, на фоне применения инсулина сверхдлительного действия деглудек отмечалось статистически значимое снижение пре- и постпрандиальной гликемии, а также уровня HbA1c.

В период наблюдения гипогликемии не были зафиксированы ни у одного пациента.

Важно отметить, что препрандиальная гликемия у обследованных пациентов носила стабильный характер.

Как видно из рисунка 1, за время исследования у 7 пациентов замечено снижение массы тела – в среднем на 2,4 кг. У оставшихся 3 пациентов вес остался прежним.

Выводы

1. Инсулин сверхдлительного действия деглудек (Тресибя®) досто-

Список литературы

1. Базарбекова Р.Б., Нурбекова А.А., Данырова Л.Б., Досанова А.К. «Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета», 2016 (ожидается публикация в апреле 2016 г.).
2. «Мединформ». Национальный регистр «Сахарный диабет», 30.09.2015.
3. Базарбекова Р.Б. Результаты программы «Диаскрин» в Казахстане // Медицина, – 2011. – №7. – С. 97–99.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инсулин деглудек – новый аналог инсулина сверхдлительного действия // Сахарный диабет. – 2014. – №2. – С. 92–104.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Поисково-аналитическая работа по подготовке статьи проведена на личные средства авторов.

Таблица 1. Предшествующая терапия пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Терапия	Кол-во пациентов	Указания на гипогликемии*
Базис-болюсная терапия	3	1 раз в 2–3 недели
Базис-болюсная терапия + МФ	2	1 раз в 2–3 недели
Новомикс 30 + новорапид	1	1 раз в месяц
Глимепирид + МФ	3	1 раз в 2 недели
Виктоза 1,2 мг	1	Не отмечает

*У всех пациентов гипогликемии были легкой и средней тяжести, за исключением 1 пациента, получавшего 6 мг глимепирида. У данного пациента в анамнезе 2 тяжелых гипогликемии.

Таблица 2. Показатели гликемии у обследованных пациентов до начала терапии инсулином Деглудек и через 3 месяца

Показатели	Глюкоза, ммоль/л		HbA1c, %
	натощак	постпрандиальная	
До начала исследования	12,1±0,2	16,3±0,03	10,78±0,01
Через 3 месяца	5,9±0,2	7,5±0,02	9,32±0,01

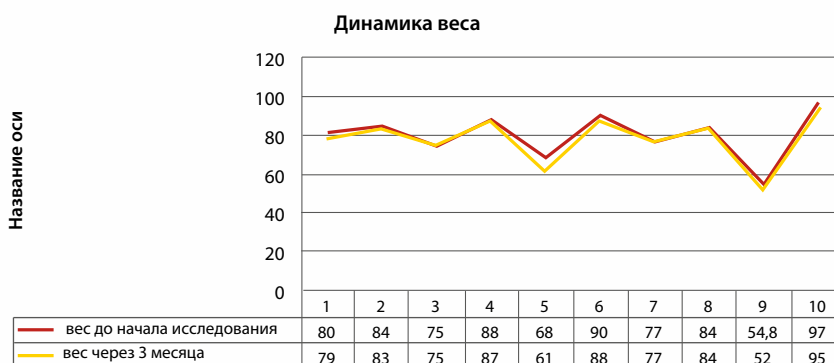


Рисунок 1. Динамика веса обследованных больных с СД2

верно снижает уровень пре- и постпрандиальной гликемии, а также гликированного гемоглобина.

2. При правильно подобранной дозе инсулин деглудек не вызывает гипогликемий.
3. Использование инсулина деглудек не приводит к прибавке массы тела.
4. На фоне лечения инсулином деглудек (Тресибя®) суточная потребность в инсулине в большинстве случаев снижается.

Таким образом, внедрение нового базального аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек (Тресибя®) в клиническую практику дает возможность достигать оптимального уровня гликемии и HbA1c без риска развития гипогликемий, особенно тяжелых, и прибавки массы тела. Кроме того, особенности фармакодинамики данного инсулина позволяют адаптировать инсулинотерапию к образу жизни пациента СД2. ■

Тиреотоксическая миокардиодистрофия и тиреотоксические кризы



Н.Г. Фомина – д.м.н., В.В. Скворцов – доцент
ГБОУ ВПО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

В 1899 г. R. Kraus ввел термин «тиреотоксическое сердце», под которым понимается симптомокомплекс нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, вызванных токсическим действием избытка тиреоидных гормонов, характеризующихся развитием гиперфункции, гипертрофии, дистрофии, кардиосклероза и сердечной недостаточности.

В основе гиперфункции сердца лежит увеличение сократимости миокарда. Это обусловлено следующими причинами:

- Происходит повышение активности симпатической нервной системы, при котором возрастает число бета-адренорецепторов в миокарде.
- Повышается их чувствительность к воздействию адренергических веществ.

Кроме того, тиреоидные гормоны непосредственно действуют на миокард. Малые дозы тиреоидных гормонов обладают анаболическим, а большие – катаболическим эффектом [2, 3–5, 7, 10, 11, 13, 17].

Почему это происходит? Под воздействием увеличенного количества тиреоидных гормонов в миокарде происходит разобщение окислительного фосфорилирования. Это приводит к снижению содержания АТФ и КФ и энергетическому, а далее и белковому дефициту. С другой стороны, под влиянием тиреоидных гормонов и увеличенной активности симпатической нервной системы происходят значительные нарушения гемодинамики – увеличивается минутный объем (МО), в основном за счет увеличенной частоты сердечных сокращений

(ЧСС), увеличивается скорость кровотока (СК) уменьшается периферическое сопротивление в большом круге и увеличивается в малом. В норме минутный объем составляет 5–6 л, а при токсическом зобе увеличивается до 30 л и более. Ускорение кровотока происходит неравномерно. В скелетной мускулатуре, коже и коронарных артериях он значительно повышен, тогда как почечный и мозговой кровотоки остаются неизменными.

Помимо всего перечисленного, тиреотоксикоз сопровождается увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК) и эритроцитарной массы. Причиной увеличения ОЦК является изменение сывороточного уровня эритропоэтина в соответствии с изменением сывороточного уровня тироксина, что приводит к увеличению массы эритроцитов. В результате увеличения минутного объема и массы циркулирующей крови, с одной стороны, и снижения периферического сопротивления, с другой, увеличиваются пульсовое давление и нагрузка на сердце в диастоле. Такие изменения гемодинамики требуют повышенного энергетического обеспечения, которого нет. В конечном итоге развивается миокардиодистрофия [2–4, 7, 10, 11, 13, 17].

Какие клинические симптомы должны насторожить терапевта?

У ряда больных в клинической картине тиреотоксикоза доминирует кардиальная симптоматика (например, пароксизмы мерцания предсердий) и мало выражены классические симптомы токсического зоба.

Частым симптомом является синусовая тахикардия, которая встречается у 42–76% больных. Основной особенностью ее является то, что она не исчезает во время сна и незначительная физическая нагрузка резко увеличивает частоту сердечных сокращений. Причиной возникновения синусовой тахикардии является как повышенная активность симпатико-адреналовой системы, так и прямое хронотропное действие избытка тиреоидных гормонов на проводящую систему сердца.

Мерцание предсердий встречается в 10–22% случаев, причем частота этой патологии увеличивается с возрастом.

Мерцательная аритмия у больных с тиреотоксикозом имеет следующие особенности:

Она чаще имеет пароксизмальный (приступообразный) характер, по крайней мере на ранних стадиях болезни.

Она хуже поддается лечению сердечными гликозидами (дигоксин, изоланид, целанид); она может исчезать спонтанно по мере нормализации функции щитовидной железы [1, 6, 8, 9, 12, 14–16].

Тахикардия и мерцательная аритмия, сочетаясь с дистрофическими изменениями миокарда, нарушениями гемодинамики, присутствующими тиреотоксикозу, приводят к тяжелой сердечной недостаточности: увеличивается и уплотняется печень, возникают отеки на ногах, появляются асцит, гидроторакс (скопление жидкости в брюшной и грудной полостях). Сердечная недостаточность наблюдается у 15–25% больных тиреотоксикозом тяжелой степени и является основной причиной гибели этих больных. В то же время сердечно-сосудистые нарушения обычно исчезают после эффективного лечения, если только они обусловлены тиреотоксикозом.

Для тиреотоксикоза более характерны предсердные нарушения ритма, а появление желудочковых аритмий характерно лишь для тяжелой формы. Это может быть связано с более высокой чувствительностью предсердий к аритмогенному действию ТТГ по сравнению с желудочками, так как плотность бета-адренорецепторов в ткани предсердий преобладает.

Хорошо известен синдром *метаболической стенокардии*. Он возникает в связи с повышенным потреблением кислорода мышцей сердца при неизменных коронарных сосудах. Метаболическая стенокардия проявляется приступами загрудинных болей не только при физическом напряжении, но и в покое и даже у лиц относительно молодого возраста. Характерно, что метаболическая стенокардия крайне редко осложняется инфарктом миокарда и проходит при эффективном лечении тиреотоксикоза.

Интересно, что инфаркт миокарда при базедовой болезни развивается очень редко и, как правило, у больных пожилого возраста. Это объясняется уменьшением склонности к тромбообразованию, сни-

жением уровня холестерина крови [1, 6, 8, 9, 12, 14–16].

При осмотре больных часто видна разлитая надкардиальная пульсация. Верхушечный толчок может быть усилен за счет похудания больных и утончения грудной клетки. Сердце расширено влево. В дальнейшем, при развитии СН, границы сердца расширяются в обе стороны. Тоны сердца громкие, нередко первый тон на верхушке усилен. Прослушивается систолический шум над верхушкой в точке Боткина и над легочной артерией. Наличие систолического шума связывают с усилением кровотока либо с относительным сужением легочной артерии вследствие дилатации правого желудочка.

При легкой форме заболевания артериальное давление (АД) обычно нормальное. Затем систолическое (максимальное) АД повышается до 150–160 мм рт.ст., диастолическое (минимальное) АД – понижается до 50–60 мм рт.ст., из-за чего увеличивается пульсовое давление – размах между максимальным и минимальным давлением. Подъем систолического давления связан со значительным увеличением сердечного выброса, понижение диастолического – с расширением периферических сосудов под влиянием тиреоидных гормонов.

«Тиреотоксическое сердце» можно подразделить на три стадии:

- Гиперкинетическая, характеризующаяся повышением сократительной функции миокарда, началом развития гипертрофии миокарда.
- Нормокинетическая, характеризующаяся наличием умеренной гипертрофии, захватывающей весь миокард желудочков, присоединением дилатации полостей сердца и прогрессированием миокардиодистрофии. Эта стадия, в отличие от первой, обратима лишь частично.
- Гипокинетическая возникает при длительном тяжелом течении тиреотоксикоза с

частыми рецидивами. Характерным является развитие миоидиофиического кардиосклероза, резкое падение сократительной функции миокарда и развитие сердечной недостаточности. Эта стадия является необратимой [1, 6, 8, 9, 12, 14–16].

Диагностика тиреотоксического сердца

Размеры сердца при рентгенологическом исследовании чаще нормальные или имеет место расширение его тени влево. При тяжелой тиреотоксикозе отмечаются увеличение *conus pulmonalis*, застойные явления в легких. Кардиомегалия встречается редко, только когда тиреотоксикоз сочетается с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Состояние ЭКГ зависит от тяжести и длительности заболевания. Характерными являются изменения зубца Р (не выражен, слабо выражен, расщеплен), признаки гипертрофии левого желудочка (высокий R-V5, 6), деформация ST и T в левых грудных отведениях. Нередко у больных молодого возраста отмечаются коронароподобные зубцы: отрицательный T, удлинение QT, снижение ST, появление которых связано с метаболическими нарушениями в миокарде.

Из методов исследования наиболее информативным для терапевта в оценке стадий тиреотоксического сердца является ЭхоКГ [2, 6, 8, 9, 11, 15–16].

В первой, гиперкинетической стадии отмечается выраженная гиперкинезия миокарда, о чем свидетельствуют увеличение амплитуды сокращений задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (АЗСЛЖ, АМЖП), увеличение фракции выброса (ФВ) до 65%, а также повышение других показателей, характеризующих сократительную функцию миокарда (AS, %; Vcf). Дилатация полости левого желудочка и его гипертрофия отсутствуют, так как КДО и ММЛЖ не отличаются от нормы.

Во второй, нормокINETической стадии определяется дилатация полости левого желудочка, о чем свидетельствует увеличение КДО. Признаки гиперкинезии не выражены, так как ФВ, АЗСЛЖ, АМЖП, AS (%); Vcf не отличаются от нормы. Отмечается увеличение ММЛЖ и индекса ММЛЖ.

Третья, гипокINETическая стадия отмечается у больных с тяжелым длительно текущим тиреотоксикозом. Все показатели, характеризующие сократительную функцию миокарда, значительно снижены. При этом имеют место выраженная дилатация полости левого желудочка и увеличение его массы.

При проведении ЭхоКГ исследования в 18–42% случаев выявляется порок митрального клапана (ПМК), тогда как в общей популяции эти цифры составляют 6–20% [2, 6, 8, 9, 11, 14–16].

Лечение любой миокардиодистрофии в первую очередь должно быть направлено на основное заболевание (этиотропная терапия). Рекомендуется проводить его совместно с кардиологом, к которому необходимо направить всякого пациента с отчетливо сниженной фракцией выброса (ФВ).

Клинические проявления тиреотоксикоза являются обратимыми и возвращаются к исходному состоянию на фоне антитиреоидной терапии при достижении эутиреоидного статуса, что делает их применение перспективным для оценки эффективности проводимого лечения.

В нашей стране пользуются чаще мерказолилом, реже пропилцилом. Тиреостатические препараты не только угнетают внутри-тиреоидный гормоногенез, но и влияют на иммунные показатели (клеточный иммунитет), а пропилцил изменяет и периферическую конверсию Т4, приводя к образованию биологически неактивного «реверсивного» Т3.

Средняя доза мерказолила составляет 30–40 мг/сут., при тяжелой форме (поражение сердца, печени) – до 60 мг/сут. Обязателен контроль уровня лейкоцитов один

раз в неделю, при развитии лейкопении препарат временно отменяют (на 2–3 дня) [2, 3, 4, 7, 10, 11–14, 17].

Кроме того, при тяжелой форме часто добавляют преднизолон по 40–60 мг через день (альтернирующая схема) для купирования аутоиммунного процесса. Стратегия лечения ДТЗ тиреостатиками неодинакова в разных странах, но при правильных показаниях длительное (около 1,5–2 лет) консервативное лечение при использовании стартовых высоких доз (Leclere L.) с последующим режимом «блокада-замещение», т.е. подключением малых доз L-тироксина при достижении эутиреоза, позволяет более чем у 60% больных добиться длительной ремиссии.

Если болезнь развивается в течение 1 триместра беременности, рекомендуется использовать пропилтиоурацил в минимально эффективных дозах (300 мг/сут. в качестве стартовой и 50–150 мг/сут. – в качестве поддерживающей дозы). Поскольку пропилцил не содержится в грудном молоке, грудное вскармливание не противопоказано [10].

Но, учитывая, что при тиреотоксикозе поражение сердечно-сосудистой системы занимает ключевое место, и проявление миокардиодистрофии является наиболее важным проявлением болезни, требуется комплексный подход, включающий патогенетическую и симптоматическую терапию [2, 3, 4, 7, 10, 11–14, 17].

В патогенетической терапии можно выделить несколько основных групп препаратов:

Препараты, стимулирующие обменные процессы

Заслуживают внимания прежде всего препараты, стимулирующие синтез белка в тканях, в том числе в миокарде (рибоксин, милдронат); улучшающие процессы тканевого дыхания (цитохром С); увеличивающие образование энергии в миокарде (неотон); цитопротекторы (триметазид, предуктал); коферменты (кокарбоксилаза, никотинамид, липоевая кислота, берлитион,

тиогамама); фосфаден, АТФ, калия оротат. Заслуживает внимания фосфаден, при лечении этим препаратом повышается мощность системы аэробного ресинтеза АТФ при торможении гликолиза. Широко следует применять терапию витаминно-минеральными комплексами, т.к. практически всегда имеется дефицит тех или иных нутриентов.

Антиоксидантная терапия

Рекомендуется применение естественного антиоксиданта витамина Е (токоферола) в капсулах, содержащих 0,2 мл 50% раствора (100 мг), по 1 капсуле 2 раза в день в течение 30 дней. Можно вводить токоферол внутримышечно по 1 мл 1 раз в день. Из более современных препаратов необходимо упомянуть мексидол, мексикор, тауфон, триовит, триви-плюс, БАД селен-актив, веторон.

Влияние на кальциевый патогенетический механизм

Чаще всего применяется верапамил (финоптин, изоптин) по 0,04 г 3–4 раза в день под контролем артериального давления. Может назначаться дилтиазем по 30–60 мг на прием. Антагонисты кальция не показаны при развитии недостаточности кровообращения.

Стабилизация лизосомальных мембран

При миокардиодистрофии значительно повышена проницаемость мембран лизосом, вследствие чего происходит выход из них протеолитических ферментов – гидролаз, повреждающих миокардиоциты.

С целью стабилизации лизосомальных мембран используются:

- эссенциале форте Н по 1–2 капсулы 3 раза в день в течение 1–2 месяцев;
- пармидин (ангинин, продектин) по 0,25–0,5 г 3 раза в день в течение 2 месяцев, препарат ингибирует активность брадикинина и тем самым снижает проницаемость стенок сосудов и лизосомальных мембран.

Устранение дисбаланса электролитов в миокарде

Введение препаратов калия особенно важно при развитии аритмий

сердца, назначают панангин в составе поляризующей смеси в/в капельно или перорально. С целью нормализации изменений магния используются также таблетированные препараты (магнерот, магне В₆, БАД пустырник форте Эвалар).

Устранение влияния избытка катехоламинов на миокард

Для уменьшения влияния избытка катехоламинов на миокард рекомендуется назначение бета-адреноблокаторов: конкор 2,5–5 мг, метопролол 50–100 мг в течение 2–3 недель. Бета-адреноблокаторы наиболее показаны при наличии гиперкинетического типа гемодинамики и особенно при нормализации ЭКГ после пробы с бета-блокаторами [2, 3, 4, 7, 10, 11–14, 17].

Тиреотоксический криз

Показано, что средний уровень гормонов при кризе не отличается от такового вне криза. Важно, что при кризе уменьшается связывание тиреоидных гормонов и увеличивается количество свободных

форм Т3 и Т4. Можно предположить, что для каждого больного существует индивидуальный уровень гормонов, нарушающий их равновесие, а также рецепторов к ним и рецепторов к катехоламинам. По мнению других авторов, в основе криза – увеличение аффинности к катехоламинам под влиянием триггерного механизма (инфекция, хирургический стресс, острое заболевание).

Первым этапом выведения больного из тиреотоксического криза должно стать применение глюкокортикоидов (ориентировочно по 50 мг гидрокортизона гемисукцината через каждые 4 ч., начальная доза – 100 мг внутривенно капельно в течение 30 мин.).

Обязательно использование тиреостатических препаратов, предпочтение отдается пропицилу, который не только тормозит биосинтез тиреоидных гормонов, но и препятствует конверсии Т3 и Т4 (600 мг/сут.).

Введение бета-блокаторов оправдано с позиций повышенной аффинности бета-рецепторов, однако описаны случаи отека легких вследствие их отрицательного инотропного действия. Пропранолол (индерал, анаприлин) вводится по 1–2 мг в/в медленно или по 40–60 мг внутрь через каждые 6 ч.

В качестве седативного препарата рекомендуется фенобарбитал, который ускоряет метаболизм и инактивацию Т4 путем его связывания с тироксинсвязывающим глобулином.

Непрерывно проводится дезинтоксикационная терапия, суммарное количество переливаемой жидкости (0,9% р-р хлорида натрия, 5% р-р глюкозы) может достигать около 3 л/сут. Введение неорганического йода одни авторы рекомендуют, другие признают бесполезным [2, 3, 4, 7, 10, 11–14, 17].

Больные ДТЗ нуждаются в длительном, нередко пожизненном наблюдении у эндокринолога или терапевта. ■

Список литературы

1. Аметов А.С., Кониева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе // *Consilium Medicum*. 2003. – Т. 5. – №11.
2. Внутренние болезни / В.В. Скворцов. – Москва: Эксмо, 2014. – 1248 с.: ил. – (Врач высшей категории).
3. Гольбер Л.М., Кондрор В.И. Тиреотоксическое сердце. М., 1972.
4. Кадин С.В. Структурные особенности и функциональные характеристики сердца у лиц с некоторыми заболеваниями щитовидной железы: Дис. канд. мед. Наук. Спб., 2002. – 156 с.
5. Клининский Е.Л., Славина Л.С. Поражение сердца при эндокринных заболеваниях. М., – 1972.
6. Петунина Н.А. Сердечно-сосудистая система при заболеваниях щитовидной железы // *Сердце*. – 2003. – Т. 2. – №6 (12). – С. 272–279.
7. Смирнов В.В. Синдром тиреотоксикоза: причины, диагностика, лечение // *Лечащий врач*. – 2010. – №5.
8. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Учебно-методическое пособие по эндокринологии. Изд-во ВолГМУ, 2008. – 185 с.
9. Шустов С.Б., Яковлев В.А., Яковлев В.В. Особенности гемодинамики при нарушениях функции щитовидной железы // *Клиническая медицина*. – 2000. – №8. – С. 61–65.
10. Скворцов В.В., Фомина Н.Г. Современные аспекты диагностики и лечения тиреотоксической миокардиодистрофии // *Терапевт*. – 2010. – №7. – С. 18–23.
11. Скворцов В.В., Фомина Н.Г. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности на фоне тиреотоксической кардиомиопатии // *Терапевт*. – 2011. – №8. – С. 23–29.
12. Скворцов В.В., Фомина Н.Г., Зайцев В.Г. Особенности кардиомоделирования и нарушения функции почек на фоне стандартной терапии у больных тиреотоксической кардиомиопатией // *Медицинский алфавит. Больница*. – 2013. – №1. – С. 22–23.
13. Скворцов В.В., Фомина Н.Г. К вопросу о патогенезе хронической сердечной недостаточности у больных тиреотоксической миокардиодистрофией // *Медицинский алфавит. Кардиология*. – 2013. – №2. – С. 40–44.
14. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Клиническая эндокринология: краткий курс: учебно-методическое пособие / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко. – Санкт-Петербург: Спецлит, 2015. – 186 с.
15. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Клиническая эндокринология: диагностика и лечение. – Ростов н/Д: «Феникс», 2009. – 124 с.

Менеджмент нейропатической боли при диабетической полинейропатии



Л.А. Дзяк – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней
Днепропетровская медицинская государственная академия, г. Днепропетровск

Проблема диабетической полинейропатии (ДПН) перестала быть проблемой только эндокринологов, ею занимаются уже и семейные врачи, терапевты и неврологи. Рассмотрим только один аспект ДПН, а именно нейропатическую боль, от которой страдают больные сахарным диабетом (СД). Важно выяснить, почему болевой синдром развивается у одних, и не развивается у других. ДПН – самое тяжелое осложнение у больных с СД. Учитывая, что прогнозируется рост заболеваемости СД в мире до 552 млн. человек, проблема ДПН не теряет своей актуальности.

ДПН имеет фокальные и мультифокальные формы, которые включают:

- мононейропатии,
- множественные мононевриты,
- радикулопатии,
- компрессионные нейропатии.

Часто доктора не связывают их с СД, особенно это касается компрессионных нейропатий, рассматриваемых как последствия туннельного синдрома, хотя на самом деле они могут быть прямым следствием СД. Радикулопатии тоже важно рассматривать с точки зрения наличия СД, потому что зачастую у таких больных находят вертеброгенную патологию, остеохондроз, хотя на самом деле причиной является СД.

Самая распространенная форма ДПН – дистальная симметричная полинейропатия (ДСП), и ее клинические проявления определяются развитием нейропатического дефицита и очень часто болевым нейропатическим синдромом.

В исследовании MONICA/KORA, проведенного профессором Зиглером (Augsburgsurvey S2+S3), было четко показано, что эти симптомы развиваются на стадии предболезни, и частота их увеличивается наряду с утяжелением самого СД, значительно ухудшая качество жизни паци-

ента. Если же ситуация нейропатического дефицита наблюдается без болевого синдрома, то развивается синдром диабетической стопы, который, по данным разных авторов, развивается в 30–80% случаев; в 40% требует ампутации конечностей, что вызывает экономические сложности (Л.А. Дзяк. Менеджмент нейропатической боли при диабетической полинейропатии. Здоровье Украины 2014. Неврология 3/15).

Болевая форма ДПН также ухудшает качество жизни. Прежде всего, у пациентов с болевой ДПН. В исследовании M. Davies и соавт. (2008) болевой нейропатический синдром ассоциировался со снижением качества жизни, причем в 80% случаев сообщено об умеренном и сильном характере боли. Но только ли при СД 2 типа? В исследовании GalerStudy (2000) было показано, что при СД 2 типа ежедневная и постоянная боль наблюдалась в 53% случаев, при этом у 30% отмечалось усиление боли в ночное время, при усталости и стрессе, а симптоматика не всегда отражала поражение нерва.

Боль, согласно определению Международной Ассоциации по Изучению Боли – это постоянное не только сенсорное, но и эмоциональное напряжение, постоянно беспокоящее пациента. И поэтому

болевого синдрома при ДПН, как и другие формы при хронических заболеваниях, негативно влияет на психоэмоциональное состояние больного, нарушая сон, настроение, физическую и социальную активность. Но самое печальное – у таких пациентов снижается мотивация к активному участию в лечении СД. Поэтому следует обратить внимание на их психосоциальный статус. Все проведенные исследования показали, что именно психосоциальный статус при болевой форме ДПН нарушается более выражено при всех хронических заболеваниях. Это хорошо было показано в исследовании D.C. Zelman et al. (2006), где изучалось нарушение сна у пациентов с болевой формой ДПН. Пациенты сравнивались с общей популяцией пациентов в США, имеющих хронические состояния. При этом обнаружено, что нарушались все компоненты сна, и эти нарушения были более выражены именно у больных с ДПН.

Это относится ко всем компонентам оценки качества жизни. Приведена не шкала NSF36, а NSF12, как инструмент оценки физического и когнитивного здоровья. Степень выраженности коррелировала со степенью выраженности болевого синдрома, и все это сказывалось на

работоспособности пациентов. Выраженность боли была значительно связана с работоспособностью, снижением длительности рабочего времени, ранним выходом на пенсию. Не вызывает сомнения, что ранняя форма ДПН – серьезная медико-социальная проблема, как и синдром диабетической стопы. Поэтому важно выяснить механизмы формирования этого синдрома при ДПН.

В связи с этим рассматривались в первую очередь факторы риска развития болевой формы ДПН (VanAcker K, 2009) с участием 1100 пациентов. Было обнаружено, что кроме базовых факторов риска, уровень гликемии и изменение уровня, длительность СД, важны и такие факторы, которые вызывают ССЗ, гипертензию, индекс массы тела (ИМТ), триглицериды, общий холестерин. Поэтому при лечении пациентов с ДПН необходимо следить не только за гликемическим профилем, важно оценивать и эти макрососудистые заболевания, потому что они являются факторами риска развития ДПН. Далее внимание исследователей было сконцентрировано на маркерах ДПН, начавшееся с рассмотрения патогенетических механизмов. Какие звенья патогенеза ответственны за болевую форму ДПН? В последние годы было проведено множество исследований, и в них (Vinik et al. 2001; Figueroa-Romero et al. 2008) было показано, что активация ядерного энзима полимеразы (индикатор оксидантно-нитразивного повреждения) является фактором повреждения нерва и вызывает болевую реакцию при ДПН. При этом:

- снижается нейрональный кровоток,
- нарушается нервная проводимость,
- снижается плотность интраэпидермальных волокон,
- развивается нейропатическая боль.

Одним из методов диагностики ДПН являются морфологические изменения кожи. В одном из дальнейших исследований (О.В. Котова, Поликлиника 1/2015, с. 36–39) было проведено сравнение кожи больного с болевой формой ДПН, и обнаружено снижение плотности



интраэпидермальных волокон, что является ранним диагностическим признаком при диагностике болевой формы ДПН.

Что дальше? Далее следует биопсия периферического нерва (Lauria G. et al. Eur J Neurol 2005; 12: 747–58). При этом обнаруживается снижение плотности миелиновых волокон (см. рис.). Здесь включается в механизм сосудистый фактор, влияющий на микроциркуляторное русло, которое является, в свою очередь, ведущим звеном формирования болевой формы ДПН. При биопсии нерва обнаруживается утолщение базальных мембран, пролиферация тертериальных клеток и окклюзия сосудов. Все это значительно выражено у пациентов с болевой формой ДПН. Что происходит с более мелкими сосудами, артериями и венами при ДПН? При болевой форме ДПН в «теплой» стопе наблюдается артериовенозное шунтирование. «Теплая» нейропатия может быть связана с расширением вен стоп, которые не спадаются даже при поднятии стопы, что приводит к отеку, резистентному к диуретикам. Увеличение кровотока в стопах гипотетически является причиной остеопении и связано с развитием нейроартропатии Шарко (Gorson et al., 2008). Исследователи, обнаружившие эти анатомические особенности сосудов, заинтересовались этим фактом, который послужил причиной последующих исследований, определивших, нарушается ли

кровоток при болевой форме ДПН? Впервые было проведено исследование периферических нервов путем флюоресцентной ангиографии. При этом было выявлено, что при болевой форме флюоресцент достигал периферический сосуд через 30 секунд, а при болевой – до 60 секунд, показав отсутствие кровоснабжения нерва. Таким образом, был показан механизм формирования ишемии периферических сосудов при болевом синдроме.

На основании всего вышесказанного следует, что при длительном развитии болевой формы ДПН рассматриваются повреждения соматосенсорной системы на периферическом уровне. А есть ли поражения на центральном уровне? Это важно с точки зрения достаточности назначаемой терапии пациентам с СД. Как снять боль у таких пациентов? Были проведены исследования (Selvarajah, 2006), сравнивающие состояние спинного мозга с контролем СД и болевой формой ДПН. У больных с болевой формой ДПН спинной мозг был атрофирован, что обнаруживалось даже у пациентов с субклинической нейропатией. То есть, существуют и поражения на уровне спинного мозга, задних рогов ЦНС. И это подтверждает исследование, изучавшее функции таламуса (Беляков К.В. Consilium provisorum, 2007. – N3). При спектральной МРТ обнаружено, что при болевой форме ДПН, выровнена функция таламуса. Изучалось соотношение норадрена-

лина с холином, при этом для болевой формы ДПН это соотношение было значительно ниже по сравнению с контрольной группой, а при болевой – эти показатели были значительно выше. Это говорит о том, что для восприимчивости боли и проводимости ее дальше до коры головного мозга, необходима хорошая функциональность таламуса. Это было подтверждено исследованием кровотока в таламусе, показавшее, что таламус воспринимает и проводит все болевые ощущения дальше. Повышенная возбудимость нейрона таламуса также была доказана на модели, часто используемой при исследовании СД. Было определено, что клинические исследования позволяют предположить, что таламические нейроны играют центральную роль при генерации при усилении боли при диабете. Таким образом, на современном этапе болевая форма ДПН – это не только периферическое поражение соматосенсорной системы, а также нарушения на центральном уровне. Поэтому препаратов, действующих периферически, недостаточно для лечения ДПН при СД, необходимо дополнять терапию препаратами центрального действия. Причем необходимо выбирать средства, действующие на те патогенетические механизмы, о которых упоминалось выше.

Для диагностики ДПН рекомендуется анализировать клинические показатели, проводить морфологические и биохимические анализы, электродиагностические показатели, количественное исследование чувствительности, исследование вегетативной нервной системы.

Общей шкалы неврологических симптомов достаточно, чтобы выявить положительные нейропатические сенсорные синдромы. Используется также комбинированная шкала симптомов нижних конечностей. При оценке сенсорной функции на практике следует обратить внимание на оценку вибрационной чувствительности, поскольку она является ранним маркером развития ДПН в целом. Почему это важно? В 2-годовом исследовании диабетической стопы (Abbott C.A. et al. 2002) с участием 9710 пациентов вибра-

ционная чувствительность и шкала потери трудоспособности были предрасполагающими факторами риска для развития ДПН. Порог вибрационной чувствительности наряду с протеинурией, диабетом 1 типа являются маркерами роста летальности при ДПН. Поэтому при поступлении пациента его следует проанализировать хотя бы с помощью камертона на первом этапе.

ДПН имеет мультифокальный патогенез, что предполагает комплексное лечение: контроль гликемии, изменение образа жизни, влияние на множественные факторы риска, снижение боли и патогенетическую терапию. Этиологическая терапия предполагает применение средств, компенсирующих СД (уровень доказательности А, класс I), патогенетическая терапия – антиоксидантов и антигипоксантов (уровень доказательности В, класс IIA), симптоматическая – препаратов, уменьшающих боль (уровень доказательности В, класс IIA) и восстановительные меры – витамины и препараты ремиелинизации и восстановления (уровень доказательности В, класс IIA), ЛФК и ФТЛ.

На практике используются все эти методы, иначе с заболеванием не справиться.

Контроль профиля гликемии – это первый шаг на пути лечения и предупреждения развития ДПН при СД. Но только контроля уровня глюкозы недостаточно для профилактики ДПН. Необходимо применять способы метаболической коррекции при ДПН. На сегодняшний день существует клинический опыт, доказавший возможность полной метаболической коррекции, который был получен при полной трансплантации поджелудочной железы. В реальной практике его широкое применение, конечно, невозможно.

Какая доступная патогенетическая терапия существует на сегодняшний день? В настоящее время одним из препаратов, продемонстрировавших достоверную эффективность патогенетического лечения ДПН, является Актовегин (Ziegler D., 2009).

Актовегин стимулирует транспорт глюкозы внутрь клетки, не

влияя на рецепторы инсулина (Jacob Setal. 1996). Кроме того, Актовегин обладает антиоксидантным эффектом, который является триггером развития ДПН. В ряде исследований было показано влияние препарата Актовегин на сенсорную чувствительность (Ziegler D., 2009) в дозозависимой манере (Dieckmann A. et al. 2012). В исследовании скорости моторной проводимости в седалищном нерве было показано усиление перфузии (Dieckmann A. et al. 2012) и увеличение скорости кровотока и его объема под воздействием препарата Актовегин. В одном из недавних исследований также было показано влияние препарата Актовегин на интраэпидуральную плотность нервных волокон, что тоже важно при лечении этой категории пациентов. Актовегин в дозе 600 мг оказывает супрессивное воздействие на активацию фактора повреждения нерва, что подтверждено в исследовании патогенеза ДПН (Dieckmann A. et al. 2012). Антиапоптотический эффект препарата Актовегин в дозозависимой манере известен и еще раз подтвержден в исследованиях (Ziegler D., 2009, M. Elmlinger et al., unpublished observations).

Украинскими исследователями совместно с казахстанскими специалистами (Ziegler D., 2009) была показана клиническая эффективность препарата Актовегин в снижении симптомов ДПН и снижении порогов вибрационной чувствительности у пациентов с СД. Главным условием эффективности был длительный прием препарата до 160 дней и более.

По рекомендациям Европейской неврологической федерации по лечению ДПН препаратами первой линии являются прегабалин, трициклические антидепрессанты, венлафаксин (селективный ингибитор серотонина и норадреналина).

Психосоциальные аспекты болевой формы ДПН – тревога, страх, потеря уверенности – также важны, поскольку чреваты потерей семейной гармонии, социальной изоляцией и потерей социального статуса, о чем необходимо помнить и учитывать при лечении пациентов с СД и ДПН. ■

АКТОВЕГИН®

Торговое название

Актовегин®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма (инъекции)

Раствор для инъекций 40 мг/мл – 2 мл, 5 мл и 10 мл

Состав

1 мл содержит

активное вещество – депротеинизированного гемодеривата крови телят (в пересчете на сухое вещество)* 40,0 мг.

вспомогательное вещество: вода для инъекций

*содержит около 26,8 мг натрия хлорида

Описание

Прозрачный раствор желтоватого цвета

Лекарственная форма (таблетки)

Таблетки, покрытые оболочкой 200 мг

Состав

Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

активное вещество: депротеинизированный гемодериват крови телят – 200,00 мг

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, повидон – (К 90), магния стеарат, тальк
состав оболочки: сахароза, титана диоксид (Е 171), краситель хинолиновый желтый лак алюминийевый (Е 104), воск горный гликолевый, повидон (К-30), макрогол-6000, акации камедь, гипромеллозы фталат, диэтилфталат, тальк

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой зеленовато-желтого цвета, блестящие

Фармакотерапевтическая группа

Прочие гематологические препараты.

Код АТХ В06АВ

Фармакологические свойства**Фармакокинетика**

Изучить фармакокинетические характеристики (абсорбция, распределение, выведение) препарата Актовегин® невозможно, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме.

Актовегин® обладает антигипоксическим действием, которое начинает проявляться самое позднее через 30 мин. после парентерального введения и достигает максимума в среднем через 3 ч. (2–6 ч.).

Фармакодинамика

Актовегин® антигипоксикант. Актовегин® является гемодериватом, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 дальтон). Актовегин® вызывает органо-независимую интенсификацию энергетического метаболизма в клетке. Активность Актовегина® подтверждена путем измерения увеличения поглощения и повышенной утилизации глюкозы и кислорода. Эти два эффекта взаимосвязаны, и они приводят к повышению продукции АТФ, тем самым в большей степени обеспечивая энергетические потребности клетки. При условиях, ограничивающих нормальные функции энергетического метаболизма (гипоксия, недостаток субстрата), и при повышенном потреблении энергии (заживление, регенерация) Актовегин® стимулирует энергетические процессы функционального метаболизма и анаболизма. Вторичным эффектом является усиление кровоснабжения.

Влияние Актовегина® на усвоение и утилизацию кислорода, а также инсулиноподобная активность со стимуляцией транспорта и окисления глюкозы являются значимыми в лечении диабетической полинейропатии (ДПН).

У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией Актовегин® достоверно уменьшает симптомы полинейропатии (колющая боль, чувство жжения, парестезии, онемение в нижних конечностях). Объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие пациентов.

Показания к применению

- метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе деменция);
- периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, венозные язвы нижних конечностей); диабетическая полинейропатия.

Способ применения и дозы (инъекции)

Актовегин®, раствор для инъекций, применяется внутримышечно, внутривенно (в том числе в виде инфузий) или внутривенно-артериально.

Инструкция по использованию ампул с одной точкой излома:



возьмите ампулу так, чтобы верхушка, содержащая метку, находилась сверху. Осторожно постукивая пальцем и встряхивая ампулу, дать раствору из кончика ампулы стечь вниз. Отломать верхушку ампулы, надавливая на метку.

1) Обычно рекомендуемая доза:

В зависимости от тяжести клинической картины, начальная доза составляет 10–20 мл внутривенно или внутривенно-артериально; в дальнейшем по 5 мл в/в или медленно в/м ежедневно или несколько раз в неделю.

При применении в качестве инфузий 10–50 мл разводят в 200–300 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% растворе декстрозы (базовый растворы), скорость введения: около 2 мл/мин.

2) Дозы в зависимости от показаний:

Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга: от 5 до 25 мл (200–1000 мг в сутки) внутривенно ежедневно в течение двух недель, с последующим переходом на таблетированную форму приема.

Нарушения мозгового кровообращения и питания, такие как ишемический инсульт: 20–50 мл (800–2000 мг) в 200–300 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, внутривенно капельно ежедневно в течение 1 недели, далее по 10–20 мл (400–800 мг) внутривенно капельно – 2 недели с последующим переходом на таблетированную форму приема.

Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия: 20–30 мл (800–1000 мг) препарата в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, внутривенно-артериально или внутривенно ежедневно; продолжительность лечения 4 недели.

Диабетическая полинейропатия: 50 мл (2000 мг) в сутки внутривенно на протяжении 3 недель с последующим переходом на таблетированную форму приема – 2–3 таблетки 3 раза в день не менее 4–5 месяцев.

Венозные язвы нижних конечностей: 10 мл (400 мг) внутривенно или 5 мл внутримышечно ежедневно или 3–4 раза в неделю в зависимости от процесса заживления.

Длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания.

Побочные действия

Со стороны иммунной системы

– редко: аллергические реакции (лекарственная лихорадка, симптомы анафилактического шока).

Нарушения со стороны кожных и подкожных тканей

– редко: крапивница, покраснения.

Противопоказания

– гиперчувствительность к компонентам препарата Актовегин®

– общие противопоказания к инфузионной терапии: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация

Способ применения и дозы (таблетки)

Дозы и способ применения зависят от нозологической формы и тяжести течения заболевания.

Внутрь назначают по 1–2 таблетки 3 раза в день перед едой. Таблетки не разжевывают и запивают небольшим количеством воды.

Продолжительность лечения от 4 до 6 недель.

При диабетической полинейропатии вводят 2000 мг в сутки внутривенно на протяжении 3 недель с последующим переходом на таблетированную форму, по 2–3 таблетки 3 раза в день не менее 4–5 месяцев.

Побочные действия

– аллергические реакции, крапивница

– внезапное появление жара, повышение температуры

Противопоказания

– гиперчувствительность к компонентам препарата Актовегин®

– детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Не установлены

Особые указания

Внутримышечно желателен вводиться медленно не более 5 мл, так как раствор является гипертоническим.

В виду возможности возникновения анафилактических реакций, рекомендуется перед началом терапии проведение пробной инъекции (2 мл внутримышечно).

Применение Актовегина® должно осуществляться под медицинским наблюдением, с надлежащими возможностями для лечения аллергических реакций.

Для инфузионного применения Актовегин®, раствор для инъекций, может быть добавлен в изотонический раствор хлорида натрия или 5% раствор глюкозы. Необходимо соблюдать условия асептики, поскольку Актовегин® для инъекций не содержит консервантов.

С микробиологической точки зрения открытые ампулы и приготовленные растворы должны быть использованы незамедлительно. Растворы, которые не были использованы, должны быть утилизированы.

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 12 февраля 2016 г.
№587, 553, 554

Что касается смешивания раствора Актовегина® с другими растворами для инъекций или инфузий, физико-химическая несовместимость, а также взаимодействие между активными веществами не могут быть исключены, даже если раствор остается оптически прозрачным. По этой причине раствор Актовегина® не следует вводить в смеси с другими препаратами, за исключением упомянутых в инструкции. Раствор для инъекций имеет желтоватый оттенок, интенсивность которого зависит от номера партии и исходного материала, однако цвет раствора не оказывает воздействия на эффективность и переносимость препарата. Не использовать непрозрачный раствор или раствор, содержащий частицы!

Применять с осторожностью при гиперхлоремии, гипернатриемии.

Дети

В настоящее время нет доступных данных и использование не рекомендуется.

Использование во время беременности

Применение препарата Актовегин® допускается, если ожидаемая терапевтическая польза превосходит возможный риск для плода.

Применение в период лактации

При применении препарата в организме человека не было выявлено никаких негативных последствий для матери или ребенка. Актовегин® следует использовать в период лактации, только если ожидаемая терапевтическая польза превосходит возможный риск для ребенка.

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

Нет или возможны незначительные влияния.

Передозировка

Нет данных по возможности передозировки препаратом Актовегин®. На основе фармакологических данных никакие дополнительные нежелательные эффекты не ожидаются.

Форма выпуска и упаковка (инъекции)

По 2, 5 или 10 мл препарата в бесцветные стеклянные ампулы с точкой разлома.

По 5 ампул вкладывают в пластиковую контурную ячейковую упаковку.

По 1 (для 5 мл и 10 мл) или 5 (для 2 мл) контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия.

Для ампул объемом 2 мл и 5 мл маркировка наносится на поверхность стекла ампулы или на этикетку, наклеивающуюся на ампулу.

Для ампул объемом 10 мл маркировка наносится на этикетку, наклеивающуюся на ампулу.

Форма выпуска и упаковка (таблетки)

По 50 таблеток помещают во флаконы темного стекла, закрываемые крышками, снабженные контролем первого вскрытия. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель и упаковщик

Такеда Австрия ГмБХ, Линц, Австрия

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Такеда Фармасьютикалс»,
Москва, Россия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Представительство компании «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрия) в Казахстане

г. Алматы, ул. Шашкина 44

Телефон: +7 (727) 244-40-04

Факс: +7 (727) 244-40-05

Адрес электронной почты:

DSO-KZ@takeda.com



Оптимизация лечения диабетической ретинопатии



Р.К. Сабирова – к.м.н., врач-офтальмолог
НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы

В современных условиях сахарный диабет (СД) рассматривается как эпидемия неинфекционного заболевания. В мире зарегистрировано более 366 млн больных СД и к 2030 году количество их достигнет 552 млн человек. Но основная масса больных СД 2 типа остается неучтенной и можно предполагать, что реальная цифра больных в 3–4 раза выше. Прирост СД в Республике Казахстан в ближайшие 20 лет составит 50% [1, 2].

При СД состояние хронической гипергликемии вследствие относительного или абсолютного дефицита инсулина оказывает повреждающее действие на клетки, не способные регулировать трансмембранный перенос глюкозы и к ним относятся и эндотелиальные клетки сетчатки. Поэтому СД начинается как болезнь обмена, а заканчивается как сосудистая патология, приводящая к инфаркту миокарда, инсульту, гангрене нижних конечностей, нефропатии и ретинопатии (ДР), ранней инвалидности и летальности [3, 4].

Целью исследования явился анализ состояния углеводного обмена у больных СД, осложненным ДР непролиферативной стадии (НДР), и эффективности применения препарата мильгамма Моно 300 в комплексном лечении.

В НИИ кардиологии и внутренних болезней наблюдаются 38 больных СД, осложненным НДР и получившие лазерфотokoагуляцию сетчатки, в возрасте от 26 до 84 лет. Длительность диабета $24,4 \pm 0,06$ лет.

Им проводилось общепринятое эндокринологическое и офтальмологическое обследование и дополнительно биомикроскопия кровеносных микрососудов конъюнктивной оболочки по методике В.С. Волкова [5] и оптическая

когерентная томография сетчатки и зрительного нерва (ОКТ).

Больные распределены на 2 группы: 1 группа – 24 больных (основная группа), 2 группа – 14 больных. Больные 1 группы принимали препарат мильгамма Моно 300 по 1 таблетке 1 раз в день утром или в обед после еды в течение 3-х месяцев на 1 курс лечения. 14 больных (контрольная группа) – только антидиабетическую терапию.

Мильгамма[®] Моно 300 (международное непатентованное название – бенфотиамин (300 мг), – это предшественник B_1 (пролекарство) (Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия).

Строго учитывали противопоказания к назначению мильгаммы: это декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжелые нарушения сердечной проводимости, аллергическая непереносимость.

Обследование: проводилось амбулаторно до назначения мильгаммы и через 90 дней после лечения.

У 4 больных в первые 3 дня были жалобы на тошноту через 30–40 минут после применения мильгаммы утром после еды. Прием мильгаммы им был перенесен на послеобеденное время и явления тошноты у них прекратились.

После проведенного курса лечения пациенты отмечали улучшение общего состояния. При этом у боль-

ных 1 группы уменьшились утомляемость, чувство дискомфорта в области сердца, легче стало засыпание и стало лучше видно по вечерам.

Несмотря на то что антидиабетическая терапия была отрегулирована в стационарных условиях, состояние углеводного обмена у данной категории больных было в стадии суб- и декомпенсации. Показатели гликемии крови в обеих группах были высокими. После лечения в основной группе отмечалось достоверное улучшение гликемии крови, что не отмечалось в контрольной группе, соответственно с $9,1 \pm 0,01\%$ до $7,0 \pm 0,04\%$ и с $9,0 \pm 0,03\%$ до $8,1 \pm 0,05\%$ (табл. 1). Следовательно, в основной группе через 3 месяца отмечалась тенденция к стабилизации углеводного обмена вследствие удаления бенфотиамином избытка глюкозы [6].

Также среди пациентов был проведен опрос и было выявлено, что только 22,0% больных соблюдали диету и 45,1% были осведомлены о возможности самоконтроля, однако о методах его проведения было известно лишь 19,2% пациентам. В 67,7% случаев у больных диабетом отмечался депрессивный синдром.

За период наблюдения с больными были проведены обучающие занятия в «Школе диабета» и они овладели элементарными навыками самоконтроля. После лечения по опро-

Таблица 1. Показатели крови у больных СД, осложненным НДР

Контингент обследованных	Гликемический профиль, ммоль/л			Hb1Ac, % (норма от 6,0 до 6,5)
	натощак 8 часов (норма 5,6)	в 11 часов (норма 7,5–8,0)	в 13 часов (норма 6,0–7,0)	
1 группа (мильгамма): - до лечения (n=24)	8,6±0,04	14,0±0,03	11,8±0,02	9,1±0,01
- после лечения (через 90 дней) (n=24)	7,1±0,07	12,4±0,04	10,0±0,01	7,0±0,04
2 группа (без мильгаммы): - до лечения (n=14)	8,2±0,01	14,3±0,09	11,1±0,08	9,0±0,03
- после лечения (через 90 дней) (n=14)	8,1±0,06	13,1±0,04	10,4±0,07	8,1±0,05

су выявилось, что 59,2% больных стали строго соблюдать диету. Хотя 100% были осведомлены о возможности самоконтроля, но проводили его только 55,1%. За период наблюдения депрессивный синдром не исчез, хотя снизился с 67,7% до 48,1%.

У всех пациентов СД имелось значительное снижение центрального зрения. На фоне лечения в группе с мильгаммой стабилизировалась острота зрения (с 0,4±0,07 до 0,5±0,03), и через 3 месяца показатели остроты зрения у них не ухудшались и пациенты были довольны улучшением сумеречного зрения (табл. 2).

При исследовании состояния гемоциркуляции конъюнктивы глазного яблока у обследованных больных выявлялись значительные нарушения: увеличение периваскулярного индекса (ПКИ) за счет отека и геморрагий, сосудистого индекса (СКИ) вследствие расширения и извитости вен, артерий и капилляров, и внутрисосудистого индекса (ВКИ) вследствие стаза, сладж-феномена

Таблица 2. Показатели остроты зрения

Контингент обследованных	Острота зрения до лечения	Острота зрения после лечения (через 90 дней)
1 группа (мильгамма) (n=24)	0,4±0,07*	0,5±0,03*
2 группа (n=14)	0,5±0,02	0,5±0,01

*p<0,05

и претромбозов вен и капилляров. У больных, получавших мильгамма, наблюдалась тенденция к рассасыванию кровоизлияний и уменьшению стаза и сладж-феномена в венах конъюнктивы.

По данным биомикроскопии показатели ПКИ и СКИ до и после лечения в обеих группах не изменились. При этом в 1 группе ПКИ до и после лечения составил соответственно 4,39±0,07 и 4,01±0,04 балла и во 2 группе 4,21±0,09 и 4,83±0,04 балла и этот показатель во 2 группе (без мильгаммы) имел четкую тенденцию к ухудшению (табл. 3). Это подтверждает, что мильгамма уменьшает гемореологические нарушения в мелких сосудах [7].

У больных с СД в обеих группах отмечалось достоверное увеличение толщины сетчатки в макуле при сравнении с нормальными значениями толщины сетчатки в центральной зоне у здоровых лиц.

Средние толщины сетчатки в наблюдаемых группах достоверно не отличались и составили в 1-й группе 256±25 мкм, 278±22 мкм и 314±15 мкм и во 2-й контрольной группе 248±21 мкм, 282±19 мкм и 300±16 мкм, соответственно, в фовеоле, фовеа и парафовеальной зоне.

При обследовании через 3 месяца толщина сетчатки у пациентов с диабетом составила 228±28 мкм, 266±26 мкм и 299±19 мкм в основной группе и 246±19 мкм, 279±16 мкм и

Таблица 3. Показатели конъюнктивальных индексов у больных НДР

Обследованный контингент	n	Конъюнктивальные индексы, баллы			
		ПКИ	СКИ	ВКИ	ОКИ
1 группа (мильгамма): - до лечения	24	0,72±0,02	11,11±0,04	4,39±0,07	16,22±0,04
- после лечения (через 90 дней)	24	0,70±0,03	11,10±0,01	4,01±0,04	15,81±0,03
2 группа: - до лечения	14	0,70±0,04*	11,01±0,03	4,21±0,09	15,92±0,05
- после лечения (через 90 дней)	14	0,76±0,01	11,26±0,01	4,83±0,04	16,85±0,02
Здоровые лица	20	0,13±0,03	8,50±0,01	0,88±0,03	9,5±0,01

Таблица 4.

Обследованный контингент	n	Средние толщины сетчатки, мкм		
		фовеола	фовеа	парафовеа
1 группа (мильгамма): - до лечения	24	256±25	278±22	314±15
- после лечения (через 90 дней)	24	228±28	266±26	299±19
2 группа: - до лечения	14	248±21	282±19	300±16
- после лечения (через 90 дней)	14	246±19	279±16	315±10
Здоровые лица	20	200±009	250±0,07	270±004

315±10 мкм, в соответствующих областях. Хотя надо отметить, что изначально в обеих группах средние толщины сетчатки соответствовали начальному макулярному отеку, после курса лечения в основной группе отмечалось достоверное снижение значений толщины сетчатки во всех исследуемых зонах, что мы не отмечали у больных контрольной группы. Это подтверждает положительный эффект бенфотиамина – при высоком содержании глюкозы усиливается продукция конечных продуктов гликирования и введение бенфотиамина ослабляет эффект конечных продуктов гликирования и защищает и сохраняет перicyты сетчатки и ослабляет апоптоз эндотелиальных клеток сосудов, т.е. проявляется вазопротективное действие препарата [8, 9].

Итак, применение препарата мильгаммы Моно 300 приводит к следующим положительным клиническим результатам: субъектив-

но улучшению сумеречного зрения, стабилизации зрительных функций и повышению остроты зрения у больных НДР 50% (до лечения она составляла в среднем 40%), стабилизации ВКИ, и препарат хорошо переносится. Через 3 месяца наблюдения на глазном дне не определялись новые экссудаты и кровоизлияния. На фоне лечения у пациентов стабилизировались показатели толщины сетчатки по данным когерентной томографии.

Препарат мильгамма более эффективен при длительных курсах лечения до 3-х месяцев.

Итак, состояние углеводного обмена у больных СД имеет первостепенное значение для профилактики сосудистых осложнений. Ранняя диагностика и профилактика СД и его осложнений должны обязательно включать 3 основных элемента: информирование, мотивация и вовлечение больного в самоконтроль диабета и его осложнений. Пациент

с СД в течение уже первых 2-х лет с момента постановки диагноза обязательно должен пройти обучение в «Школе диабета» и овладеть навыками самоконтроля. Необходим регулярный гликемический контроль и компенсация углеводного обмена для стабилизации ДР.

Эндокринолог должен направлять больного СД на обследование к офтальмологу 1 раз в год. При наличии препролиферативной и пролиферативной стадий ДР пациенты осматриваются не реже 1 раза в 6 месяцев.

Лечение больных СД должно быть комплексным, и оно оказывает положительное действие на состояние сетчатки у больных ДР до и после лазер-фотокоагуляции. Препарат мильгамма Моно 300 может назначаться офтальмологом, эндокринологом и врачом общей практики в амбулаторных или стационарных условиях. ■

Список литературы

1. Мамедов М.Н. Осложнения сахарного диабета: фокус на диагностику и лечение полинейропатий. – Алматы, 2011. – С. 4.
2. Мурталиева А.Н. Сахарный диабет в мегаполисе: частота, качество лечения, осложнения (на примере г. Алматы). – Автореф. канд. дисс. – Алматы, 2010. – 24 с.
3. Е. Белтрамо. Защитное действие тиамин и бенфотиамина на эндотелиальные клетки и перicyты сетчатки при гипергликемических состояниях: значение для диабетической ретинопатии. Осложнения СД: патофизиология и варианты патогенетического лечения. – Рим, Италия, 2008. – С. 26–35.
4. Дедов И.И., Балаболкин М.И. Новые возможности компенсации сахарного диабета типа 2 и профилактика его сосудистых осложнений // Медицина. – 2003. – С. 6–7.
5. Волков В.С. Оценка состояния микроциркуляции методом конъюнктивальной биомикроскопии // Клиническая Медицина. – 1976. – №7. – С. 115–119.
6. Hammes et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med*, 2003. – 9. – P. 294–299.
7. A. Stiban. Функциональное поражение эндотелия сосудов и конечные продукты гликирования: роль бенфотиамина. Профилактика и лечение поражения нервов и сосудов. – Штутгарт, май 2010. – С. 21–33.
8. Beltramo et al. Thiamine and benfotiamine prevents increased apoptosis in endothelial cells and pericytes cultured in high glucose. *Diabetes Metab RES Rev*. – 2004. – 20. – P. 330–336.
9. Berrone et al. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose. *J Biol Chem*. – 2006. – P. 9307–9313.



ПЕРВЫЕ СПЕЦИАЛЬНЫЕ "ВИТАМИНЫ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ" *

с доказанной в клинических
исследованиях эффективностью



Регистрационное удостоверение
№ КЗ.16.01.78.003.Е.003769.06.12 от 25.06.2012г.

ВАЖНО!
• только жизненно необходимые компоненты для больных диабетом

БЕЗОПАСНО!
• не содержит сахара и сахарозаменителей

ЭКОНОМИЧНО!
• 1 упаковка на курс терапии

ЭФФЕКТИВНО!
• подтверждено клиническими исследованиями

УДОБНО!
• всего 1 таблетка в сутки

НАДЁЖНАЯ ОСНОВА ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ!

Биологически активная добавка.
Не является лекарственным средством.
Спрашивайте в аптеках города.

* Эффективность комплекса подтверждена клиническими исследованиями /Громова О.А. Эффективность коррекции статуса витаминного и минерального питания у больных сахарным диабетом типа 2 //Фарматека. 2007. №3 (138).



Представительство Вёрваг Фарма ГмБХ и Ко. КГ
в Республике Казахстан и Средней Азии
Тел./факс: (727) 311 67 79; 311 67 99



Сделано
в Германии

ПЕРВЫЕ СПЕЦИАЛЬНЫЕ «ВИТАМИНЫ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ»

с доказанной в клинических исследованиях эффективностью



Почему необходимо принимать «Витамины для больных диабетом»?

- ✓ При Сахарном диабете нарушаются все виды обмена, в том числе и витаминно-минеральный
- ✓ Постоянное соблюдение диеты ограничивает поступление необходимых веществ с пищей
- ✓ Повышенный уровень сахара крови приводит к увеличенному выведению с мочой поступивших в организм витаминов и микроэлементов
- ✓ Недостаток микроэлементов и витаминов приводит к риску развития многочисленных осложнений диабета
- ✓ Не содержит сахара и сахарозаменителей, а также экстрактов растений, которые могут вызывать аллергические реакции
- ✓ Состав и количество специально подобраны для больных Сахарным диабетом, с учётом суточной потребности
- ✓ Производится в Германии - немецкое качество
- ✓ Удобный режим приёма – всего 1 таблетка в день (30 таблеток в 1 упаковке)
- ✓ Профилактика прогрессирования заболевания при регулярном приёме в течение 1 месяца, 3-4 раза в год

1 таблетка содержит, мг:	Суточная потребность, мг	Действие	
Цинк	12,0	15,0	участвует во всех видах обмена, помогает в регуляции сахара крови, ускоряет процессы заживления ран
Хром	0,2	0,05	улучшает чувствительность к инсулину, снижает тягу к сладким продуктам недостаток хрома опасен для развития инсулинорезистентности
Вит. С	90,0	70,0	укрепляет сосуды, повышает иммунитет
Вит. Е	18,0	10,0	мощный антиоксидант, снижает уровень глюкозы и холестерина
Провитамин А (бета-каротин)	2,1	5,0	антиоксидант, важен для зрения
Вит. В ₁	2,4	1,5	участвует в выработке энергии и ускоряет нервную проводимость
Вит. В ₂	1,5	1,8	обеспечивает остроту зрения
Вит. В ₅ (пантотеновая кислота)	3,0	5,0	ускоряет процессы заживления
Вит. В ₆	6,0	2,0	нормализует белковый и жировой обмен
Вит. В ₉ (фолиевая кислота)	0,3	0,2	участвует в кроветворении, улучшает питание клеток
Вит. В ₁₂	0,0015	0,003	профилактика развития нейропатии при диабете
Вит. РР (ниацин)	7,5	20,0	участвует в клеточном дыхании
Вит. Н (биотин)	0,03	0,05	обладает инсулиноподобным действием, снижает уровень глюкозы в крови



Сахарный диабет и альфа-липоевая кислота (обзор)

S. Golbidi, M. Badran, I. Laher

Кафедра фармакологии и терапии, медицинский факультет,
Университет Британской Колумбии, г. Ванкувер, Канада

Сахарный диабет – многофакторное нарушение обмена веществ. Важную роль в патогенезе этого заболевания играет повышенная активность оксидативного стресса. Именно это натолкнуло ученых на мысль о необходимости проведения исследования, которые помогли бы изучить возможность применения антиоксидантов в качестве вспомогательного способа лечения. Альфа-липоевая кислота (АЛК), натуральное дитиоловое соединение, которое играет важную роль в биоэнергетических реакциях в митохондриях, привлекла серьезное внимание клиницистов, как антиоксидант для лечения диабетических осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, альфа-липоевая кислота, нейропатия, нефропатия, антиоксидант, оксидативный стресс.

Липоевая кислота блокирует активные формы кислорода, обуславливает образование хелатных соединений ионов металла и сокращает количество окисленных форм других антиоксидантов, таких как витамин С, витамин Е и глутатион. Она также активизирует защитную антиоксидантную систему путем Nrf-2-опосредованной экспрессии антиоксидантного гена и модуляции генов, регулируемых PPAR. АЛК ингибирует ядерный фактор каппа-В и активирует АМФ-зависимую киназу в скелетных мышцах, что, в свою очередь, обуславливает ряд метаболических последствий. Наличие таких разнообразных эффектов указывает на то, что липоевая кислота действует сразу по нескольким механизмам, многие из которых были открыты лишь недавно. В этом обзоре предлагается краткая информация об известных биохимических свойствах липоевой кислоты, а также данные об окислительных механизмах, участвующих в развитии диабетических осложнений и о механизмах, которые позволяют липоевой кислоте уменьшать их тяжесть. Кроме того, приведены ре-

зультаты некоторых клинических исследований, проведенных на протяжении последних 10 лет, во время которых пациентам с сахарным диабетом с экспериментальной целью назначали липоевую кислоту. Отметим, что наиболее очевидное положительное воздействие липоевая кислота оказывает при диабетической нейропатии.

Введение

Липоевая кислота (ЛК), или α -липоевая кислота (АЛК), – это природное соединение, известное также как 1,2-дитиолан-3-пентановая или тиоктовая кислота (Busby et al., 1999). Липоевая кислота синтезируется ферментативным путем в митохондриях растений и животных из каприловой кислоты и цистеина (как источника серы). АЛК является важным кофактором пируватдегидрогеназного и альфа-кетоглутаратдегидрогеназного комплексов (Schmidt et al., 1994). Кроме того, она необходима для окислительного декарбоксилирования пирувата до ацетил-коэнзима А, что считается определяющим шагом на пути расщепления глюкозы и цикла лимонной кис-

лоты (Reed, 1998). Присутствие асимметрического атома углерода приводит к образованию двух оптических изомеров R-липоевой кислоты (R-ЛК) и S-липоевой кислоты (S-ЛК). С белком связывается только природный R-изомер, который действует как незаменимый кофактор в биологических системах (Reed, 1998). При этом синтетическая липоевая кислота – это рацемическая смесь правого и левого изомеров, где S-изомер может препятствовать полимеризации R-изомера для повышения его биодоступности (Shay et al., 2009).

Обе формы ЛК – и окисленная, и восстановленная – считаются мощными антиоксидантами, которые обладают следующими функциями: 1) блокирование активных форм кислорода (АФК); 2) регенерация экзогенных и эндогенных антиоксидантов, таких как витамины С, Е и глутатион; 3) хелатирование ионов металлов; 4) репарация окисленных белков; 5) регуляция генной транскрипции; 6) ингибирование активации ядерного фактора каппа-В – NF- κ B (Biewenga et al., 1997; Packer, 1998; Zhang and Frei, 2001; рис. 1). Такой впечатляющий набор клеточных и молекулярных функций поднял волну

серьезного интереса к возможностям применения этой субстанции в качестве нутритивной добавки и лекарственного средства. С учетом возрастающего интереса наш обзор предлагает обновленные данные по терапевтической роли этого вещества при лечении сахарного диабета и вызванных им осложнений.

Концентрации, сопоставимые с окисляемым субстратом, отдаляют или полностью препятствуют процессу окисления этого субстрата. Среди различных натуральных антиоксидантов именно ЛК обладает некоторыми уникальными свойствами, которые отвечают этому требованию (Petersen Shay et al., 2008).

Обычные, широко известные антиоксиданты являются водорастворимыми или жирорастворимыми веществами. В отличие от них, ЛК обладает как гидрофильными, так и гидрофобными характеристиками. Именно эта уникальная способность растворяться и в воде, и в жирах позволяет АЛК широко распределяться в организме животных и растений – как в клеточных мембранах, так и в цитозоли (Wada et al., 1997). Вот почему ЛК выявляет свое антиоксидантное действие

как в цитозоли, так и в плазменной мембране – в отличие от витамина С, (который считается липофобным) и витамина Е (липофильного вещества). ЛК, как и ДГЛК (дигидролипоевая кислота), уничтожают гидроксильные радикалы и хлорноватистую кислоту, препятствуют образованию белкового карбонила. Кроме того, ДГЛК способна также восстанавливать другие экзогенные антиоксиданты, такие как витамины С и Е, и оказывать положительное действие в виде нейтрализации свободных радикалов, не подвергаясь окислению (Biewenga et al., 1997; Bast, Haenen, 2003).

Биологическая функция липоевой кислоты

Регенерация других антиоксидантов

Когда молекула антиоксиданта вступает в реакцию с нестабильной молекулой свободного радикала, молекула антиоксиданта сама подвергается окислению и теряет свои свойства до момента восстановления. ДГЛК обладает способностью восстанавливать окисленные формы других антиоксидантов, таких как витамины С и Е, а также глутатион.

Хелатирование ионов металлов

Ввиду наличия двух тиоловых групп ЛК и ДГЛК обладают свойствами, способными приводить к образованию хелатных форм металлов. По существу, АЛК является мощным хелатором двухвалентных ионов металлов *in vitro* и формирует стабильные комплексы с ионами Mn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Pb^{2+} и Zn^{2+} (Ou et al., 1995). При изучении культуры эпителиальных клеток после введения ЛК отмечено снижение потребления железа и сокращение его реактивного цитозольного пула. Эти изменения ассоциировались с повышенной клеточной сопротивляемостью образуемому H_2O_2 , что указывает на способность ЛК снижать риск индуцированного железом окислительного стресса (Goralska et al., 2003). В другом исследовании на животных обнаружено, что R-ЛК препятствует возрастному накоплению железа в корковом веществе и улучшает антиоксидантный статус (Suh et al., 2005).

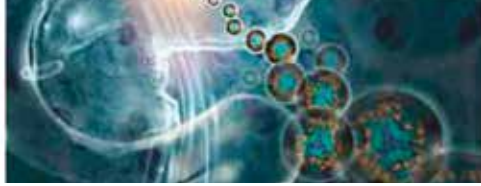
Репарация окисленных белков

Считается, что накопление окисленных белков является признаком процесса старения клетки (Berlett, Stadtman, 1997; Beckman, Ames, 1998). Это может происходить либо по причине возрастающей скорости окисления белков, либо ввиду снижения скорости репарации восстановленных белков, возможно – вследствие сразу обеих причин.

Липоевая кислота приводит к замедлению этих возрастных процессов и заметно активизирует антиоксидантную систему. Положительное воздействие ЛК на снижение возрастных отклонений уровня глутатиона можно объяснить несколькими путями. Во-первых, доставка экзогенного глутатиона в ткани, например, сердца и мозга, невозможно, поскольку он не транспортируется в эти ткани. Во-вторых, типичные вещества, доставляющие цистеин (например, N-ацетилцистеин), имеют низкую биодоступность, особенно в тканях мозга. Зато ЛК легко поглощается нервными клетками, а потому может влиять на возрастные отклонения в концентрации глутатиона (McLellan et al., 1995; Suh et al., 2005).



Рисунок 1. Некоторые аспекты биологического действия липоевой кислоты



Ингибирование активации NF- κ B

Ядерный фактор каппа-В (NF- κ B) – это белковый комплекс, который контролирует транскрипцию ДНК. Нарушение регуляции этого фактора, согласно данным исследований, связывается с развитием рака, воспалительных и аутоиммунных заболеваний, септического шока, вирусных инфекций и нарушений иммунитета. Кроме того, NF- κ B участвует в процессах синаптической пластичности и памяти (Meffert et al., 2003; Tian and Brasier, 2003). Липоевая кислота ингибирует активацию NF- κ B, независимо от антиоксидантной функции (Ying et al., 2011).

Клиническое применение альфа-липовой кислоты

У человека ЛК синтезируется в печени и других тканях, кроме того, организм получает ее из различных растительных и животных продуктов. В тканях животных высокая концентрация ЛК обнаруживается в сердце, печени и почках; из продуктов растительного происхождения богатыми источниками ЛК считаются шпинат, брокколи, помидоры, горох, брюссельская капуста и рис. Природный R-изомер липоевой кислоты в пищевых продуктах ковалентно связывается с лизином в белках (липоиллизин), тогда как данный изомер ЛК в лекарственных средствах остается свободным (Singh, Jialal, 2008).

Сахарный диабет и оксидативный стресс

Сахарный диабет (СД) – хроническое метаболическое заболевание, которое является важнейшей проблемой мирового здравоохранения. Заболевание характеризуется абсолютной или относительной недостаточностью секреции инсулина и/или действия инсулина, ассоциируется с хронической гипергликемией и нарушениями углеводного, липидного и белкового обмена. В результате обменных нарушений при СД развиваются многочисленные осложнения, включая макро- и микрососудистые поражения (Duckworth,

2001). Во многих исследованиях было показано, что СД 1-го и 2-го типа ассоциируется с повышенной частотой образования свободных радикалов и сниженным антиоксидантным потенциалом, что приводит к окислительному повреждению клеточных компонентов (Bashan et al., 2009). Прямым доказательством оксидативного стресса при СД считается определение таких его маркеров, как F2-изопростан в плазме крови и моче, а также концентрация в плазме и тканях нитротирозина и супероксидных радикалов – O_2^- (Ceriello et al., 2001; Oberg et al., 2004; Vega-Lopez et al., 2004).

Супероксидные анионы могут активировать ряд патологических путей при СД, включая усиленное образование конечных продуктов гликозилирования, полиоловый путь, гексозаминовый путь и протеинкиназу-С (ПК-С), что особенно важно, если учитывать, что все они участвуют в развитии осложнений на микро- и макрососудистом уровне. Образование как O_2^- , так и H_2O_2 стимулируют опосредованные окислительным стрессом сигнальные механизмы, такие как образование NF- κ B, р38-митогенактивируемой протеинкиназы (р38-МАПК), а также сигнальный путь JAK-STAT-киназа (сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции – киназа), в результате чего усиливается миграция и пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки. В эндотелиальных клетках H_2O_2 опосредует митоз и патологический ангиогенез (Taniyama, Griendling, 2003). Более того, O_2^- немедленно вступает в реакцию с NO, в результате чего образуется цитотоксический пероксинитрит (ONOO-), а также процесс прохождения этой биохимической реакции имеет ряд последствий. Во-первых, ONOO- изменяет функцию биомолекул путем азотизации белка, а также перекисного окисления липидов (Turko et al., 2001). Так, в результате азотизации ингибируются калиевые каналы, регулирующие вазорелаксацию (Liu, Gutterman, 2002; Liu et al., 2002). По данным обзора, проведенного Turko и соавто-

рами (2001), повышенный уровень нитротирозина связан с апоптозом миоцитов, эндотелиальных клеток и фибробластов при СД.

В дополнение к этому ONOO- снижает биодоступность NO, что приводит к нарушению релаксации и ингибированию антипролиферативного эффекта NO (Maritim et al., 2003).

Альфа-липовая кислота как вспомогательное лекарственное средство

Липоевая кислота может иметь разнообразные точки приложения к многочисленным аспектам патофизиологии СД. Например, важным является влияние ЛК на экспрессию аденозинмонофосфат-зависимой киназы (АМФК) в гипоталамусе и периферических тканях. Комплекс АМФК представляет собой прочно эволюционно закрепившуюся серин/треониновая киназу, которая выступает в роли датчика энергии в клетке и активируется, когда запас энергии в клетке истощается и повышается соотношение аденозинмонофосфат/аденозиндифосфат (АМФ/АДФ) (Kola et al., 2006).

После открытия механизма активации АМФК препаратами, повышающими чувствительность к инсулину, такими как метформин или тиазолидиндионы, в лечении СД возник серьезный интерес относительно возможности медикаментозно влиять на этот путь (Musci et al., 2002; Saha et al., 2004).

Активация в скелетной мышце АМФК, важнейшего регулятора в системе метаболизма клеточной энергии, усиливает степень усвоения глюкозы и окисления жирных кислот. Кроме того, чувствительность к инсулину повышается посредством накопления триглицеридов в скелетных мышцах (Evans et al., 2002). АМФК также экспрессируется в гипоталамусе, где данное вещество принимает участие в регуляции аппетита (Andersson et al., 2004; Minokoshi et al., 2004). Активация гипоталамического АМФК повышает потребление пищи и приводит к набору массы тела, ингибирование же этого процесса является

необходимым условием для проявления действия лептина, вещества, которое повышает чувство насыщения и сокращает потребность в поглощении большего количества пищи (Andersson et al., 2004). Повышение показателей расхода энергии, снижение активации гипоталамического АМФК и уменьшение в плазме крови уровня глюкозы, инсулина, свободных жирных кислот и лептина – все это регистрировалась в эксперименте на крысах, получавших АЛК (Kim et al., 2004; Lee et al., 2005).

В недавно опубликованном отчете было показано, что прием АЛК (1800 мг в сутки) приводит к снижению массы тела у пациентов с СД, страдающих ожирением (Koh et al., 2011; таблица).

Альфа-липоевая кислота может оказывать цитопротекторное действие на бета-клетки поджелудочной железы, что зависит от исходного на момент начала лечения патофизиологического состояния железы и концентрации АЛК. При СД 2-го типа снижение количества бета-клеток сопровождается значительным усилением в них апоптотических процессов, в которых важную роль играет оксидативный стресс (Butler et al., 2003; Marchetti et al., 2004).

Другим важным приложением ЛК в качестве вспомогательного лечения СД могла бы стать способность препарата ингибировать процессы гликозилирования. Несмотря на то, что описан ряд механизмов, объясняющих патофизиологию хронических осложнений диабета, нельзя исключить, что особо важную роль играет именно процесс гликозилирования с участием белков (Brownlee et al., 1988; Schalkwijk et al., 2002). В различных исследованиях показано, что АЛК оказывает протекторное действие в этих реакциях (Suzuki et al., 1992; Kawabata, Packer, 1994). ЛК улучшает баланс процессов окисления/восстановления в плазме крови и эндотелий-зависимую вазодилатацию (Heitzer et al., 2001; Sena et al., 2008). По данным проведенных исследований, опосредованное АЛК улучшение функции эндотелия связано с повышением

активности эндотелиальной NO-синтазы и повышением биодоступности NO.

Асимметричный диметиларгинин (АДМА) – эндогенный ингибитор NO-синтазы. Повышенная концентрация АДМА служит предиктором сердечно-сосудистых осложнений в различных популяциях, включая пациентов с СД 2-го типа (Boger et al., 1997, 1998; Surdacki et al., 1999; Abbasi et al., 2001; Zoccali et al., 2001; Mittermayer et al., 2002; Stuhlinger et al., 2002; Tarnow et al., 2004; Krzyzanowska et al., 2005, 2006, 2007).

Имеются сведения о том, что в пуле эндотелиальных клеток АЛК приводила к снижению концентрации АДМА. В двух других исследованиях показано, что у пациентов с сахарным диабетом АЛК снижает уровень АДМА как в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (Chang et al., 2007), так и при нормальной функции почек (Mittermayer et al., 2010). Эти данные определяют наличие нового механизма, по которому АЛК регулирует эндотелиальную функцию.

Диабетическая нейропатия – еще одно клиническое показание к назначению АЛК. В настоящее время считается, что в патогенезе этого состояния принимает участие несколько механизмов. Более того, все выявленные механизмы развития диабетической нейропатии уже не воспринимаются в отдельности, а являются комплексом многочисленных взаимообусловленных процессов. Полагают, что в патогенезе диабетической нейропатии играют роль следующие механизмы:

- интенсификация полиолового пути, что приводит к накоплению сорбитола и фруктозы. Выработка сорбитола приводит к компенсаторному истощению запасов других органических осмолитов, таких как миоинозитол и таурин. Последний считается эндогенным антиоксидантом, снижение его концентрации ведет к истощению оксидативной защи-

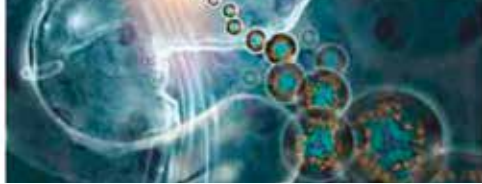
ты (Ziegler, 2006). Истощение миоинозитола ассоциируется со снижением активности Na^+/K^+ -АТФ-азы (Vallianou et al., 2009);

- повреждение и гипоксия эндоневральных сосудов на микроуровне в связи с инактивацией оксида азота (Kishi et al., 1999);
- накопление конечных продуктов гликозилирования с последующей активацией NF-kB (Ziegler, 2006);
- гомоцистеинемия (Ambrosch et al., 2001);
- повышенное перекисное окисление липидов в нервной ткани (Low et al., 1997);
- модуляция митогенактивированных протеинкиназ (МАПК) (Cavaletti et al., 2007);
- аномальный гомеостаз и индукция Ca^{2+} (Hall et al., 2001);
- подавленная экспрессия и низкий уровень нейротрофических факторов, таких как фактор роста нервов, нейротрофин-3 и инсулиноподобный фактор роста, а также отклонения в функционировании аксонального транспорта.

Липоевая кислота оказывает прямое или не прямое корректирующее действие практически на все перечисленные механизмы.

Выводы

Уникальные свойства АЛК и ее взаимодействие с другими важными антиоксидантами, такими как витамин Е, аскорбат и глутатион, являются основанием для проведения дальнейших исследований препарата. Ряд экспериментальных и клинических исследований показали положительный эффект АЛК как лекарственного препарата в процессе лечения целого спектра различных заболеваний – от отравления тяжелыми металлами, радиационного поражения, ишемически-реперфузионного повреждения и нейродегенеративных заболеваний до метаболического синдрома, СД и его осложнений. Окислительно-восстановительная



пара АЛК/ДГЛК влияет на важные биологические процессы, включая регуляцию транскрипции некоторых генов и активности ферментов и рецепторов. Что касается СД, то АЛК препятствует разрушению бета-клеток поджелудочной железы, улучшает усвоение глюкозы, а ее антиоксидантные свойства особенно эффективно влияют на замедление процесса развития диабетических осложнений, таких

как диабетическая нейропатия. Принимая во внимание постоянно пополняющиеся данные о том, что при СД усиливается оксидативный стресс и активируются воспалительные пути, возможно, настало время менять терапевтические парадигмы, оказывая влияние на эти патологические процессы с помощью лекарственных средств, например, таких как АЛК. На данный момент наиболее убедительные

сведения в пользу клинического применения АЛК были получены в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, которые показали, что прием ЛК статистически значимо улучшает течение полинейропатий, связанных с СД. Однако необходимо также изучать возможного терапевтического потенциала АЛК и для других осложнений, связанных с СД, таких как ретинопатия и катаракта.

Таблица. Отдельные клинические исследования по изучению альфа-липоевой кислоты у пациентов с сахарным диабетом, которые проводились за последние 10 лет

Ссылка	Группы пациентов и характеристики	Длительность лечения	Изучаемые параметры	Исход
Метаболический, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты				
Koh et al. (2011)	360 пациентов с ожирением с СД, гипертриглицеридемией или гиперхолестеринемией были рандомизированы для приема: (а) АЛК 1200 мг в сутки (б) АЛК 1800 мг в сутки (в) плацебо	20 недель	Масса тела, окружность талии, объем жировой ткани, АД, ГКН, ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ	АЛК в дозе 1800 мг в сутки приводила к умеренному снижению массы тела у пациентов с ожирением
Palacka et al. (2010)	59 пациентов с СД 2 типа, распределены в три группы: (а) ПС (n=19; дважды в сутки) (б) К-АЛК (n=20; 60 мг коэнзима Q10 + 100 мг АЛК + 200 мг витамина Е) (в) комбинированная терапия: ПС + К-АЛК	3 месяца	СРБ ЛДГ МАД Сывороточные концентрации антиоксидантов (коэнзим Q10, альфа- и гамма-токоферол, бетакаротин) ЭхоКГ-показатели фракции выброса левого желудочка	Комбинированная терапия показала лучшие результаты относительно повышения уровня антиоксидантов, снижения уровня МАД и улучшения фракции выброса левого желудочка
Mittermayer et al. (2010)	30 пациентов с СД 2-го типа (а) АЛК (600 мг в сутки, внутривенно) (б) плацебо	21 день	Концентрация в крови АДМА (ингибитор NO-синтазы)	АЛК снижала уровень АДМА в плазме крови
Gianturco et al. (2009)	14 пациентов с СД 2-го типа (а) АЛК (400 мг в сутки) (б) плацебо	4 недели	Маркеры оксидативного стресса (определяются по тестам, имеющимся на рынке, активные метаболиты кислорода по методике фирмы Diacron) БПА Липидный профиль, СРБ	АЛК вызывала снижение концентрации маркеров оксидативного стресса и ЛПВП, оказывала пограничный эффект на БПА (p=0,06) и ЛПНП (p=0,07) Значимый эффект на СРБ, ОХ и ТГ не зафиксирован
Kamenova (2006)	12 пациентов с СД 2-го типа и 12 здоровых лиц (а) АЛК (600 мг в сутки)	4 недели	Чувствительность к инсулину	АЛК повышала чувствительность к инсулину у пациентов с СД
Ansar et al. (2011)	57 пациентов с СД 2-го типа (а) АЛК (300 мг в сутки) (б) плацебо	2 месяца	ГКН ППГ через 2 часа после еды Уровень инсулина в сыворотке крови GH-Px	В лечебной группе отмечено снижение показателей ГКН и ППГ, инсулинорезистентности и GH-Px

Zhang et al. (2011)	22 пациента с НТГ и ожирением (а) АЛК (600 мг в сутки, в/в, n=13) (б) плацебо (n=9)	2 недели	ИЧИ -СЖК ЛПНП, мп-ЛПНП, окисленные ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, ОХ МАД, 8-изо-ПГ ФНО-альфа, ИЛ-6	В лечебной группе повысилась ИЧИ. Отмечено снижение уровней СЖК, ТГ, ОХ, ЛПНП, мп-ЛПНП, окисленные ЛПНП, ЛПОНП, МАД, 8-изо-ПГ, ФНО-альфа, ИЛ-6
Метаболический, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты				
Rahman et al. (2011)	40 пациентов с СД и с гипертонзией I степени (а) Квинаприл (QUI) 40 мг в сутки (б) QUI+АЛК (600 мг в сутки)	8 недель	АД Уровень альбумина в суточной моче Эндотелий-зависимый ПОВД	Альбумин мочи снизился на 30% в группе QUI и на 53% в группе QUI+АЛК ПОВД повысился на 58% в группе QUI и на 116% в группе QUI+АЛК QUI снижал АД на 10%, дополнительного снижения в комбинированной группе не отмечено
Диабетическая полинейропатия				
Ziegler et al. (2006)	181 пациент с СД 2-го типа (а) АЛК (600 мг в сутки) (б) АЛК (1200 мг в сутки) (в) АЛК (1800 мг в сутки) (г) плацебо	5 недель	Оценка нейропатической боли на основе общей шкалы симптомов нейропатии и их изменения, ШНП и общей оценки своего состояния пациентом	АЛК смягчала тяжесть нейропатических симптомов (дозировка 600 мг в сутки имела оптимальное соотношение польза/риск)
Tankova et al. (2004)	46 пациентов с СД 1-го типа и различными формами вегетативной нейропатии (а) АЛК (600 мг в сутки, внутривенно) 10 дней, затем АЛК (600 мг в сутки, перорально) в течение 50 дней (б) контрольная группа	60 дней	Качественная категоризация признаков и симптомов вегетативной нейропатии	АЛК смягчала тяжесть диабетической вегетативной нейропатии
Hahn et al. (2004)	38 (из 61) пациентов с СД 2-го типа с симптоматической полинейропатией (а) АЛК (600 мг в сутки)	8 недель	Параметры первичной эффективности (общая шкала симптомов нейропатии) Параметры вторичной эффективности (клинический неврологический осмотр, общая оценка состояния пациентов врачом и пациентом в конце лечения) Лабораторные показатели (HbA1c, ГКН)	Улучшение симптомов полинейропатии (снижение показателей по общей шкале симптомов) Показатели HbA1c, ГКН не изменились
Ametov et al. (2003)	120 пациентов с СД 2-го типа (а) АЛК (600 мг в сутки, внутривенно, 5 дней в неделю до получения в сумме 14 доз) (б) плацебо	Около 3 недель	Общая шкала симптомов, Шкала симптомов нейропатии и их изменений Количественные тесты на чувствительность	АЛК приводила к значимому улучшению признаков нейропатии
Gu et al. (2010)	236 пациентов с СД 2-го типа и полинейропатией (а) АЛК (600 мг трижды в сутки, n=117) (б) плацебо (n=119)	12 недель	Общая шкала симптомов СПН Оценка симптомов индивидуально Показатель HbA1c и параметры безопасности	Показатели по общей шкале симптомов и всех симптомов в отдельности значительно снизились Показатели СПН не изменились



Ametov et al. (2010)	Пациенты с СД 2-го типа и миодиабетической полинейропатией (а) АЛК (600 мг в сутки, в/в) (б) плацебо	3 недели	Общая шкала симптомов ШНН-нк	Снижение показателей по общей шкале симптомов и ШНН-нк у леченных пациентов
Диабетическая полинейропатия				
Ziegler et al. (2011)	460 пациентов с СД 2-го типа и ДССДН легкой и средней тяжести (а) АЛК (600 мг в сутки, n=233) (б) плацебо (n=227)	4 года	ШНН и ШНН-нк СПН КТЧ	По сравнению с исходными значениями в группе АЛК улучшились показатели ШНН и ШНН-нк, а также подшкалы ШНН-нк по мышечной слабости
Burekovic et al. (2008)	100 пациентов с СД (1-го и 2-го типов) (а) АЛК (600 мг в сутки, в/в), затем 3 недели АЛК в дозе 300–600 мг в сутки, per os	3 месяца	КТЧ Субъективная и объективная оценка симптомов полинейропатии	АЛК эффективно снижала тяжесть симптомов диабетической полинейропатии
Диабетическая ангиопатия				
Heinisch et al. (2010)	30 пациентов с СД 2-го типа (а) АЛК (600 мг в сутки, в/в) (б) плацебо	21 день	Эндотелий-зависимая и независимая вазодилатация, оцененная по кровотоку в предплечье	АЛК улучшала показатели эндотелий-зависимой вазодилатации
Xiang et al. (2008)	42 пациента с НТГ по анализам и 26 здоровых контрольных участника (а) 300 мг АЛК перед ГТТ (б) плацебо		Эндотелий-зависимая ПОВД	АЛК улучшала показатели дисфункции эндотелия при острой гипергликемии
Диабетическая нефропатия				
Chang et al. (2007)	50 пациентов с СД и ТСПН на гемодиализе (3 раза в неделю) (а) АЛК (600 мг в сутки) (б) контрольная группа	12 недель	АДМА ОХ, вч-СРБ, окисленные ЛПНП, альбумин, HbA1c	АЛК приводила к значимому снижению уровня АДМА
Morcós et al. (2001)	84 пациента с СД (1-го и 2-го типов) (а) 35 пациентов (20 с СД 1-го типа, 15 – с СД 2-го типа) – АЛК (600 мг в сутки) (б) 49 пациентов в качестве контроля	18 месяцев	Тромбомодулин плазмы Концентрация альбумина мочи	В лечебной группе снизился тромбомодулин плазмы (в контрольной группе – повысился) Концентрация альбумина мочи в лечебной группе не изменилась (в контрольной – увеличилась)

СД – сахарный диабет; ГКН – глюкоза крови натощак; ОХ – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ТГ – триглицериды; ТЗД – тиазолидиндионы; ПС – поляризованный свет; К-АЛК – комплекс антиоксиданты и липоевая кислота; СРБ – С-реактивный белок, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ЛДГ – лактадегидрогеназа; МАД – малоновый диальдегид; АДМА – асимметричный диметиларгинин; БПА – биологический потенциал антиоксидантов; ГКН – глюкоза крови натощак; ППГ – постпрандиальная глюкоза; ГН-Рх – глутатионпероксидаза; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ИЧИ – индекс чувствительности к инсулину; СЖК – свободные жирные кислоты; 8-изо-ПГ – 8-изо-простагландин; ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа; ИЛ-6 – интерлейкин-6; мЛПНП – маленькие плотные частицы липопротеидов низкой плотности; индекс-НОМА – модель оценки гомеостаза; ПОВД – поток-опосредованная вазодилатация; ШНП – шкала наблюдения за поведением; HbA1c – гликозилированный гемоглобин; СПН – скорость проводимости нерва; ШНН – шкала нейропатических нарушений; ШНН-нк – шкала нейропатических нарушений нижних конечностей; ДССДН – дистальная симметричная сенсорно-двигательная нейропатия; СПН – скорость проводимости нерва; КТЧ – количественный тест чувствительности; ГТТ – глюкозотолерантный тест; ТСПН – терминальная стадия почечной недостаточности; NO-синтаза – синтаза оксида азота. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Диабет. Ожирение. Метаболический синдром», 1/2012, с.48-58

DOI: 10.14341/ket2015436-39

Синдром резистентности к тиреотропному гормону: описание семейного случая



М.А. Осиповская¹ – ординатор кафедры, А.В. Кияев¹ – д.м.н., доцент, Н.А. Макрецкая² – аспирант, Е.В. Васильев² – к.м.н., старший научный сотрудник, А.Н. Тюльпаков² – д.м.н., профессор, заведующий отделением

¹ ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург

² ФГБУ «Эндокринологический научный центр», г. Москва

В статье представлены результаты пятилетнего наблюдения двух сестер–близнецов с субклиническим первичным гипотиреозом, у которых по данным молекулярно-генетического обследования выявлена гомозиготная мутация в гене рецептора ТТГ (р.Р450Н). Обсуждаются показания к заместительной терапии левотироксином.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, резистентность к ТТГ, ген рецептора ТТГ, дети.

М.А. Osipovskaya¹, A.V. Kiyayev¹, N.A. Makretskaya², E.V. Vasilyev², A.N. Tiulpakov²

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg

² Endocrinology Research Centre, Moscow

Resistance to thyrotropin: familial case report

Summary

Two female dizygotic twins with subclinical primary hypothyroidism due to homozygous p.R450H mutation in TSHR gene are presented. A 5-year follow-up in both cases showed no progression of thyroid dysfunction. Indications for levothyroxine replacement in subclinical hypothyroidism are discussed.

Key words: subclinical hypothyroidism, resistance to thyrotropin, TSHR, children.

Резистентность к тиреотропному гормону (ТТГ) характеризуется повышенным уровнем ТТГ при нормальном или сниженном уровне тиреоидных гормонов. Впервые случай ре-

зистентности к ТТГ был описан в 1968 г. Дж. Стенбери и соавт. [1]. В результате обследования мальчика с врожденным гипотиреозом и глубокой умственной отсталостью в сыворотке крови был выявлен высокий уровень ТТГ, а щитовидная железа (ЩЖ) располагалась в типичном месте и имела нормальные размеры. Авторами было высказано предположение, что развитие гипотиреоза обусловлено нарушением способности тиреоидных клеток к делению, синтезу тиреоглобулина и тиреоидных гормонов.

В середине 1990-х гг., после того как был клонирован рецептор ТТГ (рТТГ) у мышей, а затем и у человека, были описаны инактивирующие мутации гена рТТГ (TSHR) [2, 3–8]. Одно из первых описаний синдрома резистентности к ТТГ, сделанное в 2000 г., касается пациентки 22 лет, у которой был повышен уровень ТТГ на фоне нормальных значений свободного трийодтиронина (св. Т3), свободного тироксина (св. Т4) и тиреоглобулина, а ЩЖ была уменьшена в размерах и находилась в типичном месте. В ре-

зультате генетического анализа была выявлена гомозиготная инактивирующая мутация гена TSHR (T477I), описанная впервые. Мать пробанда, сестра и брат были гетерозиготны по этой мутации [9].

Мутации гена TSHR ответственны за формирование различных клинических фенотипов. Соматические активирующие мутации рТТГ обнаруживаются в автономных токсических аденомах, при многоузловом токсическом зобе и очень редко при высокодифференцированном раке ЩЖ. Наследуемые активирующие мутации гена TSHR могут приводить к развитию спорадического и семейного врожденного тиреотоксикоза [10]. Инактивирующие наследуемые мутации являются причиной врожденной резистентности к ТТГ. На сегодняшний день описано 147 мутаций в TSHR, из них 51 инактивирующая [11].

Инактивирующие мутации в гене TSHR приводят к развитию синдрома резистентности к ТТГ (RTSH), фенотипически проявляющегося в виде врожденного

(ВГ) или субклинического гипотиреоза (СГ) [12]. Выделяют гомозиготное и гетерозиготное носительство мутаций. Степень нечувствительности к ТТГ зависит от вида и локализации мутации TSHR более тяжелая потеря функции TSHR приводит к ВГ (носители мутаций двух аллелей); легкая форма мутации проявляется в виде СГ или изолированной гипертиротропинемии (носители мутаций одного аллеля) [13]. Если рТТГ в результате мутации полностью утрачивает функцию, развивается абсолютная резистентность к ТТГ. В этих случаях мутация определяется в обоих аллелях гена рТТГ, заболевание наследуется рецессивно. В том случае, если функция рТТГ нарушается не полностью, степень резистентности к ТТГ варьирует. Были описаны еще более стертые формы резистентности к ТТГ, при которых определялось лишь небольшое повышение уровня ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов. У этих пациентов было выявлено гетерозиготное носительство мутации гена рТТГ, которая наследовалась аутосомно-доминантно [2]. Механизм, приводящий к потере функции рТТГ, включает в себя ненормальное сродство связывания, ненормальный синтез рецептора, ускоренную деграда-

цию, дезориентацию рецепторов в клетках мембран и аномальные трансдукции сигнала. Инактивирующие мутации располагаются вдоль всего рТТГ [14].

Диагностика умеренной и легкой резистентности к ТТГ подразумевает исключение других причин повышения его уровня, в первую очередь первичного гипотиреоза в исходе аутоиммунного тиреоидита, а также дефектов молекулы ТТГ со снижением ее биологической активности и врожденного гипотиреоза другого генеза, включая дефекты факторов транскрипции [15].

Считается, что лечение препаратами левотироксина (L-T4) целесообразно в случае тяжелой или умеренной резистентности к ТТГ и при так называемом субклиническом гипотиреозе с тенденцией к понижению уровня св.Т4 [16].

Клинический случай

Девочка, 4 года. Ребенок из двойни. Родилась доношенной в 38 нед. беременности с массой тела 2730 г, длиной 48 см с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. У мамы до беременности, с 2007 г. выявлен аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз. Всю беременность она получала заместительную терапию L-T4 50 мкг/сут. с постепенным увеличением до

100 мкг/сут. У отца девочки нарушения функции ЩЖ не выявлено.

У ребенка при рождении выявлены микроаномалии развития (образование козелка). Наблюдалась у невролога с перинатальным поражением центральной нервной системы гипоксического генеза, у кардиолога с подозрением на врожденный порок сердца, который позднее был исключен.

Результат неонатального скрининга на ВГ был положительным. При ретестировании: ТТГ – 37,6 мМЕ/мл, св.Т4 – 12,48 пмоль/л (норма). Учитывая нормальный уровень св.Т4 и наличие нормальных размеров и структуры тиреоидной ткани, расположенной в типичном месте по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ, после беседы с родителями и их согласия было принято совместное решение о динамическом наблюдении на фоне приема профилактической дозы препаратов калия йодида.

Результаты гормонального обследования по данным динамического наблюдения представлены в табл. 1.

На фоне наблюдения показатели тиреоидных гормонов (св.Т4 и периодически контролируемый св.Т3) остаются в пределах референсных значений, жалоб родители не предъявляют, показатели

Таблица 1. Динамика показателей гормонального профиля за период наблюдения

Возраст	ТТГ, мМЕ/мл	св.Т4, пмоль/л	Йодид калия, мкг/сут.
1 мес.	37,6	12,48	100
4 мес.	23,1	15,0	100
7 мес.	29,7	10,7	100
11 мес.	32,189	12,44	100
1 год 2 мес.	26,568	16,28	100
2 года 3 мес.	11,922	15,22	100
3 года	14,26	13,22	100
3 года 10 мес.	17,56	12,45	100
4 года 9 мес.	22,31	14,89	100
5 лет 3 мес.	25,55	16,52	100

Таблица 2. Динамика показателей гормонального профиля у сестры за период наблюдения

Возраст	ТТГ, мМЕ/мл	св.Т4, пмоль/л	Йодид калия, мкг/сут.
11 мес.	15,734	14,13	100
1 год 2 мес.	23,414	10,70	100
2 года 3 мес.	17,26	11,34	100
3 года	14,07	12,41	100
3 года 10 мес.	14,00	12,69	100
4 года 9 мес.	25,11	11,0	100
5 лет 3 мес.	19,47	17,18	100

физического и нейропсихического развития соответствуют возрасту, результаты общеклинических и биохимических анализов – без отклонений.

Проведено молекулярно-генетическое исследование в лаборатории наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ методом параллельного секвенирования (платформа Ion Torrent). Выявлена гомозиготная мутация p.R450H в гене TSHR.

Интерес представляет тот факт, что случайным образом была обследована ее сестра-близнец (разнойцевые близнецы) в возрасте 11 мес. с отрицательным неонатальным скринингом на ВГ. Результаты ее гормонального обследования представлены в табл. 2. Так же, как и у сестры, на фоне наблюдения и приема калия йодида показатели тиреоидных гормонов остаются в пределах референсных значений, жалоб родители не предъявляют, показатели физического и нейропсихического развития соответствуют возрасту, результаты общеклинических и биохимических анализов – без отклонений. При молекулярно-генетическом обследовании у сестры также выявлена гомозиготная мутация

p.R450H. У матери девочек выявлена гетерозиготная мутация p.R450H.

В 1995 г. были описаны гетерозиготные мутации R450H и G498S в гене pTTH у японских детей, а также мутации V473I, R450H и R519C, R450H и R519G в TSHR в трех японских семьях, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу. Был применен новый метод диагностики Smart Amp 2 для изучения причин гипертиреотропинемии у японской и восточноазиатской групп населения [17].

Заключение

В случаях выявления СГ при неонатальном скрининге (рестирование) или у детей младшего возраста необходим поиск врожденной причины, способствующей развитию этого лабораторного диагноза. На первом этапе – проведение УЗИ шеи квалифицированным специалистом. При наличии тиреоидной ткани в типичном месте, нормальных или уменьшенных размерах ЩЖ целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутаций генов, ответственных за биосинтез тиреоидных гормонов, а также TSHR.

В этой статье нами представлены результаты пятилетнего

наблюдения за детьми с умеренной резистентностью к ТТГ, у которых не было отмечено клинико-лабораторных признаков прогрессирования тиреоидной дисфункции без лечения левотироксином. На сегодняшний день среди эндокринологов (включая и авторов данной статьи) отсутствует единое мнение о необходимости заместительной терапии левотироксином при СГ у детей. Вместе с тем часть экспертов склонны рекомендовать заместительную терапию при уровне ТТГ выше 10 мМЕ/л, а также при выявлении органической причины снижения секреторного резерва тиреоидных гормонов [18]. Целесообразность такого лечения также подлежит обсуждению и при выявлении биаллельных мутаций в гене TSHR.

Информация о конфликте интересов

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

Представленные персональные медицинские данные опубликованы с письменного согласия пациентов/законных представителей. ■

Список литературы

1. Stanbury J.B., Rocmans P., Buhler U.K., Ochi Y. Congenital hypothyroidism with impaired thyroid response to thyrotropin. N Engl J Med. 1968; 279 (21): 1132–1136. doi: 10.1056/nejm196811212792103.
2. Calebiro D., Perzani L., Beck-Packos P. Clinical manifestations of mutations in RTSH: RTSH pathology. Thyroid international. 2005; 3.

3. Nagayama Y., Kaufman K.D., Seto P., Rapoport B. Molecular cloning, sequence and functional expression of the cDNA for the human thyrotropin receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989; 165 (3): 1184–1190. doi: 10.1016/0006-291x(89)92727-7.
4. Vassart G., Parmentier M., Libert F., Dumont J. Molecular genetics of the thyrotropin receptor. *Trends Endocrinol Metab.* 1991; 2 (4): 151-156. doi: 10.1016/1043-2760(91)90006-9.
5. Libert F., Lefort A., Gerard C., et al. Cloning, sequencing and expression of the human thyrotropin (TSH) receptor: Evidence for binding of autoantibodies. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989; 165 (3): 1250–1255. doi: 10.1016/0006-291x(89)92736-8.
6. Stein S.A., Oates E.L., Hall C.R., et al. Identification of a point mutation in the thyrotropin receptor of the hyt/hyt hypothyroid mouse. *Mol Endocrinol.* 1994; 8 (2): 129–138. doi: 10.1210/me.8.2.129.
7. Sunthorntheprarakul T., Gottschalk M.E., Hayashi Y., Refetoff S. Resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med.* 1995; 332 (3): 155–160. doi: 10.1056/nejm199501193320305.
8. De Roux N., Misrahi M., Brauner R., et al. Four families with loss of function mutations of the thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 (12): 4229–4235. doi: 10.1210/jcem.81.12.8954020.
9. Tonacchera M., Agretti P., Pinchera A., et al. Congenital hypothyroidism with impaired thyroid response to thyrotropin (TSH) and absent circulating thyroglobulin: evidence for a new inactivating mutation of the TSH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (3): 1001–1008. doi: 10.1210/jcem.85.3.6460.
10. Hebrant A., van Staveren W.C.G., Maenhaut C., et al. Genetic hyperthyroidism: hyperthyroidism due to activating TSHR mutations. *Eur J Endocrinol.* 2010; 164 (1): 1–9. doi: 10.1530/eje-10-0775.
11. Lublinghoff J., Nebel I.T., Huth S., et al. The Leipzig Thyrotropin Receptor Mutation Database: Update 2012. *Eur Thyroid J.* 2012; 1 (3): 209–210. doi: 10.1159/000342918.
12. Beck-Peccoz P., Persani L., Calebiro D., et al. Syndromes of hormone resistance in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006; 20 (4): 529–546. doi: 10.1016/j.beem.2006.11.001.
13. Alberti L., Proverbio M.C., Costagliola S., et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (6): 2549–2555. doi: 10.1210/jcem.87.6.8536.
14. Abramowicz M.J., Duprez L., Parma J., et al. Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. *J Clin Invest.* 1997; 99 (12): 3018–3024. doi: 10.1172/jci119497.
15. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. / Пер. с англ. под ред. Мельниченко Г.А. и Фадеева В.В. – М.; 2011. – С. 356–357. [Gardner D., Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Ninth Edition. McGraw-Hill Education; 2011.]
16. Tenenbaum-Rakover Y., Grasberger H., Mamanasiri S., et al. Loss-of-Function mutations in the thyrotropin receptor gene as a major determinant of hyperthyrotropinemia in a consanguineous community. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (5): 1706–1712. doi: 10.1210/jc.2008-1938.
17. Tsunekawa K., Yanagawa Y., Aoki T., et al. Frequency and clinical implication of the R450H mutation in the thyrotropin receptor gene in the Japanese population detected by Smart Amplification Process 2. *BioMed Research International.* 2014; 2014: 1–7. doi: 10.1155/2014/964635.
18. Lazarus J., Brown R.S., Daumerie C., et al. 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014; 3 (2): 76–94. doi: 10.1159/000362597.

УДК 616.441-006.5-089

Гигантский зоб в практике эндокринного хирурга (описание серии наблюдений)



А.Г. Магомедов – профессор, А.Д. Дибиров – к.м.н., доцент,
А.С. Абдулхаликов – к.м.н., ассистент, О.М. Османов – к.м.н., ассистент,
А.А. Сулейманов – врач-анестезиолог
ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
г. Махачкала

В работе представлено описание серии случаев гигантского зоба в практике эндокринных хирургов. Проанализирована динамика частоты запущенных случаев зоба за последние 17 лет в общей структуре оперированных больных в отделении эндокринной хирургии РКБ. Представлены примеры благоприятного течения периоперационного периода при тяжелых случаях поражения щитовидной железы.

Ключевые слова: зоб, гигантский зоб.

A.G. Magomedov, A.D. Dibirov,
A.S. Abdulkhalikov, O.M. Osmanov,
A.A. Suleymanov
Dagestan State Medical Academy,
Makhachkala

Giant goiter in the practice of endocrine surgery (description series of observations)

The paper presents a case series of giant goiter in the practice of endocrine surgeons. The dynamics of the frequency of severe cases of goiter in the last 17 years in the general structure of the operated patients in the department of endocrine surgery RCH. The examples of favorable during the perioperative period, in spite of the severe cases of lesions of the thyroid gland.

Key words: goiter, a giant goiter.

В истории медицины известен случай, когда швейцарский крестьянин вынужден был возить свой громадный зоб на телеге. В условиях современной цивилизации с широкой сетью эндокринологических диспансеров подобные случаи невозможны, хотя в нашей клинической практике мы нередко наблюдаем запущенные случаи зоба, имеющие относительно «гигантские» размеры. «Гигантским зобом», на наш взгляд, следует называть случаи, когда щитовидная железа имеет объем более

70 мл и (или) один из узлов имеет размеры более 6 см в диаметре. При подобных размерах зоб, по характеристикам О.В. Николаева, соответствует V степени. В общей структуре оперированных больных в отделении хирургической эндокринологии Республиканской клинической больницы за последние 15 лет случаи гигантского зоба составили 1,35% (57 пациентов из 4200). Проанализировав оперированные случаи зоба за два периода 1997–2003 и 2007–2012 годы, нам удалось установить, что зоб IV–V степеней в эти периоды наблюдался соответственно в 6,4% и 4,9%. Отмечаемую небольшую тенденцию к снижению запущенных случаев зоба мы связываем с улучшением медицинской культуры населения.

Альтернативы хирургическому лечению при гигантском зобе нет. Часто по мере увеличения доля железы или железа целиком «ныряет» за грудину. Операция при таком зобе, как правило, технически сложно выполняема, требует больших доступов, особой программы по предоперационной подготовке и послеоперационному ведению. При этом многократно возрастает риск тяжелых периоперационных осложнений, нередко приводящих к инва-

лидации и летальному исходу.

Ниже приводим серию случаев гигантского зоба в нашей клинической практике, представляющих определенный научный и практический интерес (рис. 1).

Больная А., 64 года, (и/б 45/089), оперирована нами по поводу многоузлового эутиреоидного коллоидного зоба V степени (объем щитовидной железы 78 мл), эктопированной дополнительной доли щитовидной железы размерами 1,5×2×2 см в боковой области шеи. Диагноз подтвержден пункционной биопсией (по нашей методике¹).

Выполнена тотальная тиреоидэктомия и удаление дополнительной эктопированной доли щитовидной железы. Гистологическое ичала заместительную терапию под контролем гормональных исследований. Контрольные исследования через 2, 3 и 7 месяцев после операции: через 3 месяца обращено внимание на наличие объемного образования 0,5×0,7 см на боковой поверхности шеи кзади верховидной желеличившееся к тому времени до размеров 0,8×1,1 см) было удалено. При гистологическом исследовании – ткань щитовидной железы.

1 Патент РФ на изобретение №39060

Таким образом, у данной больной имелись две аберрантные щитовидные железы, что является редким наблюдением. Вторая аберрантная железа до первой операции не была выявлена ни пальпаторно, ни на УЗИ ввиду малых размеров. В следующие месяцы, несмотря на заместительную терапию, она увеличилась в размерах.

Больная А., 56 лет, госпитализирована в апреле 2011 года с диагнозом диффузно-узловой эутиреоидный зоб V степени. При поступлении были жалобы на выраженное чувство удушья. При УЗИ: левая доля большей частью расположена за грудиной и представляет собой один солидный узел размерами 12×7×5 см. В правой доле визуализируется аналогичного характера узел 2×3 см.

Щитовидная железа удалена субтотально из стернотомного доступа с техническими трудностями ввиду короткой толстой шеи и почти полным за грудиным расположением левой доли железы. Выраженная кровоточивость по ходу операции, потребовавшая дренирования ложа марлевыми турундами. Послеоперационный период протекал без существенных осложнений. Пациентка выписана с выздоровлением.

Больная М., 36 лет (и/б 45/004), поступила в клинику эндокринной хирургии в конце 2012 года по поводу диффузно-узлового зоба V ст., железodefицитной анемии тяжелой степени.

При поступлении больная буквально задыхалась, лежа практически не могла дышать, из-за чего вынуждена была спать в полусидячем положении. Выраженная дисфагия. На передней поверхности шеи определялось опухолевидное образование с

неровными контурами, размерами 15×13 см, уходящее за грудь. При спирографии ЖЕЛ снижен до 49% от должного. Гемоглобин – 56–58 г/л, ЭКГ и УЗИ сердца патологии не выявили. При УЗИ щитовидной железы: объем железы более 180 мл, по структуре неоднородная с множеством узлов различной эхоструктуры. В правой подключичной области визуализируются увеличенные лимфоузлы без структурных изменений. Пункционная биопсия признаков злокачественного роста не выявила.

При осмотре смежными специалистами было высказано предположение о запущенном злокачественном новообразовании щитовидной железы. Решение об операции принято консилиумом врачей.

Интенсивной комплексной терапией (тардиферон, фолиевая кислота, вероэпоэтин, витамины гр. В, препараты надпочечников, компоненты крови и др.) удалось в течение 20 дней стабилизировать гемоглобин на уровне 88 г/л. После этого больная была оперирована. Доступом по Кохеру с техническими трудностями обе доли, большей частью уходящие за грудь, выведены в рану и удалены (слева тотально, справа субтотально).

Макропрепарат: размеры удаленных долей – 14×6×6 и 12×6×6 см, темно-серого цвета, плотно-эластической консистенции (рис. 2 а, б).

Операция длилась 5 часов. По ходу вмешательства перелито 400 мл крови и 590 мл СЗП.

Послеоперационный период протекал без серьезных осложнений. Гистологическое исследование – аденоматозный зоб. Выписана на 5 сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Впервые опубликовано в журнале «Вестник ДГМА», №3 (12), 2014 г., стр. 66–68.



Рисунок 1. Зоб V степени у пациентки А.



Рисунок 2 а. Больная М., 36 лет. Гигантский зоб. Макропрепарат: удаленная ткань (доли) щитовидной железы



Рисунок 2 б. Та же больная. Макропрепарат: удаленная ткань (доли) щитовидной железы

Таким образом, представленные примеры наглядно демонстрируют необходимость своевременной санации пациентов при наличии показаний к хирургическому лечению, не дожидаясь развития гигантского зоба, при котором лишь высокий профессионализм хирургов может обеспечить благоприятное течение послеоперационного периода без грозных периоперационных осложнений. ■

Снижение сердечно-сосудистых рисков при сахарном диабете 2-го типа: новый класс сахароснижающих препаратов – новые перспективы



И.В. Друк – к.м.н., Г.И. Нечаева – д.м.н., профессор
ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, г. Омск

Обсуждены результаты EMPA-REG Outcome – исследования долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности эмпаглифлозина – представителя нового класса противодиабетических препаратов – ингибиторов почечного натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2).

Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет (СД) являются одними из ведущих причин смерти во всем мире, входят в топ-20 основных причин смерти населения планеты. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 2000 г. вклад СД в общую смертность неуклонно растет. Так, если в 2000 г. СД замыкал первую десятку основных причин смерти с долей 1,9% от всех причин смерти и показателем смертности на уровне 17 на 100 000 населения, то в 2011 г. он поднялся на две позиции (8-е место) – 2,6%, смертность – 20 на 100 000 населения [1]. По прогнозу экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. СД займет 5-е место (3,5%) в структуре причин смерти после ишемической болезни сердца (ИБС) (13,2%), инсульта (12,2%), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (6,5%), инфекций нижних дыхательных путей (5,0%). Смертность, связанная с СД, может достичь показателя 30 на 100 000 населения [1]. При этом прогноз численности больных СД также имеет нарастающую тенденцию:

число больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа), возможно, достигнет 500 миллионов среди взрослого населения планеты [2]. Основной причиной смерти пациентов с СД 2-го типа является связанная с атеросклерозом патология сердечно-сосудистой системы, на долю инфаркта миокарда и инсульта приходится до 80% случаев смерти [3].

Увеличение сердечно-сосудистой смертности на фоне СД объясняют не только макро- и микрососудистыми осложнениями, но и собственно поражением миокарда (диабетическая кардиомиопатия) [4], что наводит на мысль о прямой зависимости между уровнем гликемического контроля (гликемия – ключевой фактор патогенеза поздних осложнений диабета) и смертностью. Однако по совокупным данным 20 рандомизированных клинических исследований (общая численность включенных пациентов – 29 986; ACCORD 2008; ADVANCE 2008; Bagg 2001; Becker 2003; DIGAMI 2 2005; Guo 2008; IDA 2009; Jaber 1996; Kumamoto 2000; Lu 2010; Melidonis 2000; REMBO 2008;

Service 1983; Stefanidis 2003; Steno-2 2008; UGDP 1975; UKPDS 1998; VA CSDM 1995; VADT 2009; Yang 2007) значимых различий смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности при интенсивном гликемическом контроле по сравнению с обычным гликемическим контролем СД 2-го типа не обнаруживается [5].

На сегодняшний день совершенно очевидно, что не только, а возможно, и не столько уровень гликемии определяет ухудшение прогноза жизни при СД. В этой связи очень интересны результаты недавно опубликованного анализа шведского национального регистра сахарного диабета: 400 000 пациентов с СД 2-го типа и более 2 млн. представителей группы контроля [6]. Было продемонстрировано, что повышение смертности при СД 2-го типа связано не только с худшим контролем гликемии, но и с наличием тяжелых почечных осложнений, снижением функции почек и более молодым (до 55 лет) возрастом пациентов. Исследователи сделали важный вывод: для более молодых пациентов с СД 2-го типа контроль

Таблица 1. Конечные точки исследования EMPA-REG Outcome

Первичная комбинированная точка	Вторичная комбинированная точка	Дополнительные конечные точки
<ol style="list-style-type: none"> Смерть в связи с СС-заболеваниями (включая летальные инсульт и ИМ) Нелетальный ИМ (включая бессимптомный ИМ) Нелетальный МИ 	<ol style="list-style-type: none"> Смерть в связи с СС-заболеваниями (включая летальные инсульт и ИМ) Нелетальный ИМ (включая бессимптомный ИМ) Нелетальный МИ Госпитализация в связи с нестабильной стенокардией 	<ol style="list-style-type: none"> СС-смерть Нелетальный ИМ Нелетальный МИ Госпитализация по поводу СН Общая смертность

артериального давления, прием статинов, достижение целевого уровня гликемии, предупреждение развития микроальбуминурии недостаточны для снижения смертности до уровня общей популяции. Улучшение исходов, вероятно, будет возможно путем контроля других факторов риска (курение, низкая физическая активность) и применения новых препаратов, обладающих протективными в отношении сердечно-сосудистой системы свойствами [6].

Важнейшим условием улучшения прогноза пациентов с СД 2-го типа является сердечно-сосудистая безопасность собственно сахароснижающей терапии. Одним из наиболее значимых и обсуждаемых событий мировой диабетологии в уходящем году стали результаты EMPA-REG Outcome – исследования долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности эмпаглифлозина – представителя нового класса противодиабетических препаратов – ингибиторов почечного натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2).

SGLT – семейство многофункциональных трансмембранных белков переносчиков, экспрессирующихся во многих тканях организма (табл. 1) и выполняющих широкий спектр функций от совместного натрий-глюкозного транспорта, транспорта моносахаридов, аминокислот, витаминов, электролитов и ионов до натриевого унипорта, функционирования в качестве каналов для воды и мочевины, глюкозного сенсора, супрессора опухоли [7]. SGLT2 – ключевой натрий-глюкозный котранспортер, экспрессирующийся

преимущественно в S1 сегментах проксимальных канальцев почек (значительно меньше – в других органах, включая печень, мозг, щитовидную железу, мышцы и сердце), характеризующийся низкой аффинностью ($K_{0,5} = 2 \text{ mM}$) и высокой емкостью для глюкозы и определяющий до 90% реабсорбции глюкозы в почках [7, 8].

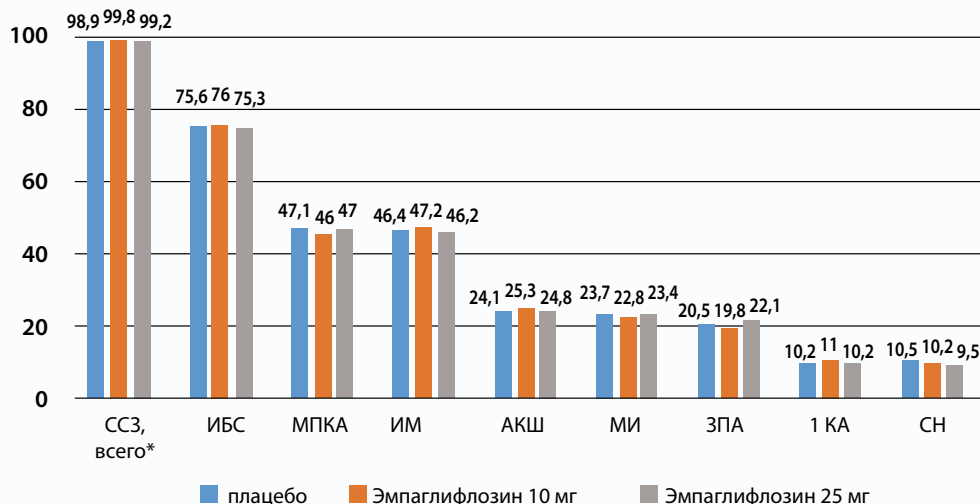
Первые доказательства перспектив применения при СД препаратов, способных ингибировать SGLT2 и тем самым повышать почечную экскрецию глюкозы, подавлять постпрандиальную гипергликемию, а также снижать гиперинсулинемию и гипертриглицеридемию, были продемонстрированы А. Оку с соавт. (1999) в экспериментальной работе с пролекарством T-1095 (Tanabe Seiyaku, Osaka, Japan) [9]. На сегодняшний день на мировом фармацевтическом рынке представлены четыре препарата класса селективных ингибиторов SGLT2: канаглифлозин (одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) в марте 2013 г., EMA – в ноябре 2013 г., зарегистрированы в РФ), дапаглифлозин (одобрен FDA в январе 2014 г., EMA – в ноябре 2012 г., зарегистрированы в РФ), эмпаглифлозин (одобрен FDA в августе 2014 г., Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, EMA) – в марте 2014 г., зарегистрированы в РФ), ипраглифлозин (одобрен в Японии в 2014 г.).

Ингибиторы SGLT2 в монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами повышают экскрецию

глюкозы в диапазоне 60–100 г/сут., снижают гликемию (при исходном HbA1c ~8% снижение составляет 0,8–1,0%), уменьшая глюкозотоксичность, улучшают функцию β -клеток и снижают инсулинорезистентность [10–12]. Кроме того, ингибиторы SGLT2, подавляя реабсорбцию в проксимальных почечных канальцах натрия и индуцируя осмотический диурез, приводят к небольшому уменьшению объема циркулирующей крови, снижают артериальное давление на 4–6/1–2 мм рт.ст. и на 0,8–1,0% снижают уровень мочевой кислоты в сыворотке крови; немного повышают ЛПВП, ЛПНП и умеренно снижают уровень триглицеридов [10–12].

Эмпаглифлозин – ингибитор SGLT2, демонстрирующий *in vitro* в отношении hSGLT2 в >2500 раз большую селективность в сравнении с hSGLT1 (значимо экспрессируется в сердце, а также в кишечнике, трахее, мозге, почках, яичках, простате [7]) и в >3500 раз – в сравнении с hSGLT4 (экспрессируется в кишечнике, трахее, почках, печени, мозге, легких, матке, поджелудочной железе [7]) [13]. Являясь мощным селективным ингибитором SGLT2, эмпаглифлозин приводит к экскреции до 90 г глюкозы в сутки и снижению глюкозы крови натощак до 2,01 ммоль/л и HbA1c – до 0,85%, снижению массы тела до 2,15 кг, повышению уровня ЛПВП (до +0,13 ммоль/л), снижению уровня мочевой кислоты (до 62 мкмоль/л) и систолического артериального давления (-4,7 мм рт.ст.) по результатам исследований III фазы [14].

Метаболический ответ на вызванную ингибиторами SGLT2



*ССЗ – сердечно-сосудистая заболевания, кроме сердечной недостаточности; ИБС – ишемическая болезнь сердца; МПКА – множественные поражения коронарных артерий; ИМ – инфаркт миокарда в анамнезе; АКШ – аортокоронарное шунтирование; МИ – мозговой инсульт в анамнезе; ЗПА – заболевания периферических артерий; 1 КА – поражение одной коронарной артерии; СН – сердечная недостаточность.

Рисунок 1. Характеристика групп исследования EMPA-REG Outcome [17]: сердечно-сосудистые заболевания

глюкозурию свидетельствует о достаточно быстром снижении глюкозотоксичности, объясняет низкий риск гипогликемии при применении препаратов и механизм наблюдаемого снижения массы тела. В частности, на примере эмпаглифлозина показано, что повышение глюкозурии приводит к снижению секреции инсулина (на фоне улучшения функции β -клеток) и повышению уровня глюкагона (снижение показателя инсулин/глюкагон на 25%), незначительному повышению глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), снижению утилизации глюкозы тканями, увеличению окисления жиров и увеличению эндогенной продукции глюкозы [15].

На фоне приема ингибиторов SGLT2 выведение глюкозы (200–300 ккал/сут.) сопровождается снижением массы тела на 2,5–3,0 кг, вне зависимости от функции β -клеток и влияния на инсулинорезистентность [8, 10–12]. При этом описанный эффект на массу тела не является прямо зависимым от выраженности глюкозурии. Показано, что прием эмпаглифлозина в течение 90 дней в дозе 25 мг/сут. (исследуемая группа – 86 пациентов с СД 2-го типа, 39 женщин, возраст 58 ± 9 лет, индекс массы тела (ИМТ) $29,8 \pm 4,5$ кг/м², HbA1c $7,8 \pm 0,8\%$) привел к снижению массы тела на $3,2 \pm 4,5$ кг (диапазон -17 до +5,5 кг) на фоне повышения экскреции глюкозы на 54 ± 15 г/сут. Наблюда-

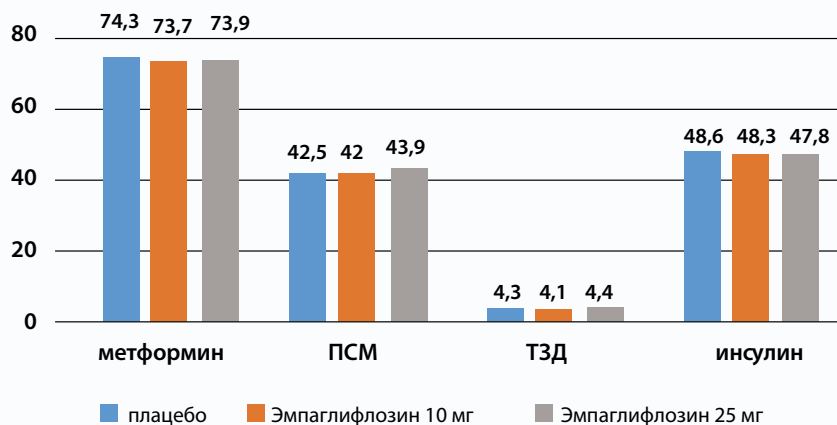
емой глюкозурии соответствовал дефицит калорий – 217 ± 59 ккал/сут., который должен был дать более значительное снижение массы тела – на $8,7 \pm 2,7$ кг (диапазон от -4,0 до -15,3 кг). То есть реально наблюдаемое снижение массы тела – только $38 \pm 53\%$ от ожидаемого при заданном уровне глюкозурии. Таким образом, при хронической глюкозурии наблюдается адаптивное повышение потребления энергии [16], что необходимо дополнительно учитывать при планировании общей стратегии снижения массы тела у пациентов с СД 2-го типа с целью получения более выраженного соответствующего эффекта.

Таким образом, совокупная оценка результатов клинических исследований применения эмпаглифлозина у пациентов с СД 2-го типа позволяет говорить, что препарат характеризуется чрезвычайно благоприятным метаболическим профилем, что обосновывает его место среди сахароснижающих препаратов. Низкий риск гипогликемии, как и в целом низкая частота нежелательных лекарственных реакций препарата, определяют его общий профиль безопасности [14]. Однако особый интерес представляет изучение безопасности препарата в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность эмпаглифлозина изучалась в многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы

EMPA-REG Outcome [17]. В исследовании участвовали 42 страны (в том числе страны Европы, Северной и Латинской Америки, Азии и Африки), 590 клинических центра. Критерии включения: пациенты с СД 2-го типа в возрасте ≥ 18 лет, ИМТ ≤ 45 кг/м², HbA1c 7–10% (средний HbA1c 8,1%), рСКФ ≥ 30 мл/мин./1,73 м² (MDRD), наличие подтвержденного сердечно-сосудистого заболевания (рис. 1). Таким образом, исследователями была сформирована общая группа пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском. При этом средний возраст в группе составил 63 года, средний стаж СД 2-го типа – 10 лет, 26% включенных в исследование пациентов имели рСКФ в диапазоне 30–60 мл/мин./1,73 м².

На этапе скрининга из 11 531 пациента в исследование было включено 7020 пациентов, рандомизированных в соотношении 1:1:1 на три группы – плацебо (n=2333), эмпаглифлозин 10 мг (n=2345, Эмпа 10), эмпаглифлозин 25 мг (n=2342, Эмпа 25). Важно, что пациенты в абсолютном большинстве случаев получали антигипертензивную терапию с поддержанием систолического артериального давления (АД) на уровне 135 мм рт.ст. и частотой сердечных сокращений около 71 уд. в мин. (95,2% в группе плацебо, 95,0% в группе Эмпа 10, 94,7% в группе Эмпа 25), гиполипидемическую терапию (79,9% в группе плацебо, 82,1% в группе Эмпа 10, 80,9%



ПСМ – препараты сульфонилмочевины; ТЗД – тиазолидиндионы.

Рисунок 2. Характеристика групп исследования EMPA-REG Outcome [17]: сахароснижающая терапия

в группе Эмпа 25) с уровнем ЛПНП 84,9±35,3 мг/дл, 86,3±36,7 мг/дл, 85,5±35,2 мг/дл (соответственно в группе плацебо, Эмпа 10, Эмпа 25), антиагрегационную или антикоагулянтную терапию (89,6% в группе плацебо, 89,5% в группе Эмпа 10,

88,1% в группе Эмпа 25). Все пациенты получали сахароснижающую терапию (рис. 2).

Все сердечно-сосудистые (СС) и неврологические события (табл. 1) анализировались и устанавливались независимым комитетом. Ис-

следование продолжалось до наступления 691 случая первичной конечной точки, и, таким образом, длительность наблюдения составила 3,1 года.

Исходя из анализа итогов исследования, эмпаглифлозин продемонстрировал ожидаемые результаты, касающиеся контроля уровня глюкозы крови (снижение HbA1c на ~0,4%), массы тела (снижение на ~2,5 кг), артериального давления (снижение систолического артериального давления на ~4 мм рт.ст.), с незначительным повышением уровня ЛПВП и ЛПНП при благоприятном профиле переносимости (доли пациентов, имевших побочные эффекты, серьезные побочные эффекты и побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата, в группе эмпаглифлозина и группе плацебо не различались значимо) [17]. Частота случаев гипогликемии, острой почечной

Таблица 2. Первичные и вторичные сердечно-сосудистые исходы в исследовании EMPA-REG Outcome (адаптировано из Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes / Zinman B. et al. For the EMPA-REG OUTCOME Investigators // NEJM. 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720/)

Исход	Плацебо n=2333	Эмпаглифлозин n=4687	HR (95% ДИ)	p
Первичная конечная точка	282 (12,1%)	490 (10,5%)	0,86 (0,74–0,99)	
Не хуже, чем плацебо				<0,001
Лучше, чем плацебо				0,04
Вторичная конечная точка	333 (14,3%)	599 (12,8%)	0,89 (0,78–1,01)	
Не хуже, чем плацебо				<0,001
Лучше, чем плацебо				0,08
Смерть от всех причин	194 (8,3%)	269 (5,7%)	0,68 (0,57–0,82)	<0,001
Смерть от сердечно-сосудистых причин	137 (5,9%)	172 (3,7%)	0,62 (0,49–0,77)	<0,001
Летальный и нелетальный ИМ, включая бессимптомный ИМ	126 (5,4%)	223 (4,8%)	0,87 (0,70–1,09)	0,23
Нелетальный ИМ, включая бессимптомный ИМ	121 (5,2%)	213 (4,5%)	0,87 (0,70–1,09)	0,22
Бессимптомный ИМ	15 (1,2%)	38 (1,6%)	1,28 (0,70–2,33)	0,42
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	66 (2,8%)	133 (2,8%)	0,99 (0,74–1,34)	0,97
Коронарная реваскуляризация	186 (8,0%)	329 (7,0%)	0,86 (0,72–1,04)	0,11
Летальный и нелетальный МИ	69 (3,0%)	164 (3,5%)	1,18 (0,89–1,56)	0,23
Нелетальный МИ	60 (2,6%)	150 (3,2%)	1,24 (0,92–1,67)	0,16
Транзиторная ишемическая атака	23 (1,0%)	39 (0,8%)	0,85 (0,51–1,42)	0,54
Госпитализация по поводу СН	95 (4,1%)	126 (2,7%)	0,65 (0,50–0,85)	0,002
Госпитализация по поводу СН или смерть от сердечно-сосудистых причин, исключая летальный МИ	198 (8,5%)	265 (5,7%)	0,66 (0,55–0,79)	<0,001

Таблица 3. Потенциальные и новые механизмы сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов SGLT2 (17–19)

Эффекты, наблюдаемые при применении ингибиторов SGLT2 и ассоциированные со снижением сердечно-сосудистых рисков	Возможный для ингибиторов SGLT2 механизм
Уменьшение жесткости сосудистой стенки – суррогатного маркера почечных и сердечно-сосудистых исходов	Снижение массы тела Снижение суточной дозы инсулина на фоне улучшения гликемического контроля Отрицательный натриевый баланс (диуретический эффект) Снижение оксидативного стресса и подавление маркеров воспаления и фиброза, включая ядерный фактор к β и коллаген IV типа Уменьшение гликирования соединительнотканых компонентов сосудистой стенки и улучшение функции эндотелия
Снижение артериального давления без компенсаторного повышения частоты сердечных сокращений	Диуретический эффект Снижение массы тела Снижение уровня натрия Снижение объема циркулирующей крови (осмодиурез) Снижение симпатического тонуса
Снижение массы тела и висцерального жирового компартмента	Энергетические потери (глюкозурический эффект)
Снижение альбуминурии	Снижение почечной гиперfiltrации за счет повышения сопротивления в приносящих артериолах без изменения эфферентных артериол и тем самым частичной коррекции исходно повышенного гломерулярного гидростатического давления Изменения тубулогломерулярной обратной связи, опосредованное повышением поступления натрия в дистальные канальцы, с уменьшением внутривисцеральной гипертензии
Снижение уровня мочевой кислоты	Опосредовано эффектами белков переносчиков GLUT9 (SLC – группа мембранных транспортных белков)
Эффект на параметры липидного профиля, незначительное повышение ЛПВП, ЛПНП, снижение ТГ	Повышение уровня глюкагона, незначительное повышение ГПП-1, снижение инсулина
<i>Прочие эффекты: снижение индицированного гипергликемией лейкоцитоза, воспаления и оксидативного стресса, включенных в патогенез атеросклероза; улучшение функции левого желудочка и его ремоделирования у пациентов с СН вследствие диуретического эффекта, снижения массы тела, артериального давления, снижения постнагрузки на фоне уменьшения жесткости сосудов.</i>	

недостаточности, диабетического кетоацидоза, тромбэмболических осложнений, костных переломов и событий, связанных с уменьшением объема циркулирующей крови, не различались между группой плацебо и группой эмпаглифлозина, при этом в последней была выше частота генитальных инфекций. Во многом неожиданными для исследователей, исходивших при планировании исследования из гипотезы «эмпаглифлозин не хуже плацебо в отношении наступления первичной конечной точки», оказались результаты, касающиеся сердечно-сосудистых исходов (табл. 2).

В группе эмпаглифлозина значительно реже регистрировалась первичная комбинированная конечная

точка, препарат продемонстрировал превосходство в сравнении с плацебо. Частота случаев наступления вторичной комбинированной точки между группами плацебо и эмпаглифлозина значимо не различалась. Оценка дополнительных конечных точек продемонстрировала значимо меньшее в группе эмпаглифлозина в сравнении с группой плацебо количество случаев смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти, а также госпитализаций по поводу СН.

Дополнительный анализ субгрупп пациентов, получавших разные дозы эмпаглифлозина (10 и 25 мг/сут.), не выявил значимых различий между ними по сердечно-сосудистым исходам. Установлен-

ное в группе эмпаглифлозина снижение риска смерти от всех причин означает, что для предотвращения 1 случая смерти необходимо в течение 3 лет пролечить 39 пациентов (41 – в группе Эмпа 10 и 38 – в группе Эмпа 25) [17].

Самый интригующий вопрос – механизм выявленного кардиопротективного эффекта эмпаглифлозина. Суммируя существующие на сегодняшний день предположения относительно механизмов реализации сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов SGLT2, опирающиеся на результаты клинических исследований и экспериментальных работ, можно выделить следующие наиболее обсуждаемые моменты (табл. 3).

Безусловно, механизмы кардиопротективного действия эмпаглифлозина требуют дальнейшего изучения, что, вероятно, позволит в перспективе ответить на целый ряд возникших вопросов, в частности, о класс-специфичности наблюдаемых эффектов и о возможностях кардиопротекции в группе пациентов с СД 2-го типа и лучшим сердечно-сосудистым профилем.

Эмпаглифлозин – представитель нового класса сахароснижающих препаратов, достоверно улучшает гликемический контроль независимо от секреции инсулина, характеризуется низким риском развития гипогликемических состояний, умеренно снижает массу тела и объем висцерального жира, умеренно снижает артериальное давление. В соответствии с результатами исследования EMPA-REG Outcome

эмпаглифлозин в группе пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска значительно уменьшает частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, повышает выживаемость за счет снижения общей и сердечно-сосудистой смерти, что на данном этапе совершенно определенно выделяет группу пациентов, способную получить максимальную выгоду от применения препарата. ■

Список литературы

1. Global health estimates summary tables: projection of deaths by cause, age and sex. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2013. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.
2. Whiting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J. IDF Diabetes Atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 // *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94: 311–321.
3. Morrish N.J. et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes // *Diabetologia.* 2001; 44: S14–S21.
4. Аметов А.С., Ермакова Е.А. Сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые риски. В кн.: Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения: учеб. пос. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Т. 1. 352 с.: ил. С. 310–350.
5. Hemmingsen B. et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus (Review) // *Cochrane Library.* 2011, Issue 6. <http://www.thecochranelibrary.com>.
6. Tancredi M. et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes // *N Engl J Med.* 2015; 373: 1720–1732. DOI: 10.1056/NEJMoa1504347.
7. Santer R., Calado J. Familial Renal Glucosuria and SGLT2: From a Mendelian Trait to a Therapeutic Target // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 133–141. DOI: 10.2215/CJN.04010609.
8. Wright E.M., Loo D.D.F., Hirayama B.A. Biology of Human Sodium Glucose Transporters // *Physiol Rev.* 2011; 91: 733–794.
9. Oku A. et al. T-1095, an inhibitor of renal Na-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes // *Diabetes.* 1999; 48: 1794–1800.
10. Ferrannini E., DeFronzo R. A. Impact of Glucose-lowering Drugs on Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes // *Eur Heart J.* 2015; 36 (34): 2288–2296.
11. Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A. Inhibition of Renal Glucose Reabsorption: A Novel Strategy for Achieving Glucose Control in Type 2 // *Diabetes Mellitus Endocr Pract.* 2008; 14: 782–790.
12. Hardman T.C. et al. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: From Apple Tree to «Sweet Pee» // *Curr Pharm Des.* 2010; 16: 3830–3838.
13. Grempler R. et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2012. Vol. 14, Issue 1. P. 83–90.
14. McGill J.B. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: a Bench to Bedside Review // *Diabetes Ther.* 2014. 5: 43–46.
15. Ferrannini E. et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients // *J Clin Invest.* 2013; 124 (2): 499–508. DOI: 10.1172/JCI72227.
16. Ferrannini G., Hach T., Crowe S., Ferrannini E. Energy balance following sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibition // <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/energy-balance-following-sodium-glucose-co-transporter-2-sglt2-inhibition>.
17. Zinman B. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. For the EMPA-REG OUTCOME Investigators // *NEJM.* 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720/.
18. Cherney D.Z.I. et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus // *Cardiovascular Diabetology.* 2014; 13: 28. <http://www.cardiab.com/content/13/1/28>.
19. Inzucchi S.E. et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials // *Diabetes & Vascular Disease Research.* 2015; Vol. 12 (2): 90–100.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №12, 2015 г., стр. 39–43.

«Недодиагностика» гипотиреоза. Ориентация на терапевтов



Е.А. Трошина – д.м.н., профессор
Эндокринологический научный центр, г. Москва

По статистике только 1 из 5 пациентов с гипотиреозом получает заместительную терапию. Гипотиреозом называется клинический синдром, обусловленный стойким снижением уровня тиреоидных гормонов в организме.

По данным колорадского популяционного исследования, распространенность гипотиреоза варьирует от 4 до 21% у женщин и от 3 до 16% у мужчин в зависимости от возраста.

В возрастной группе 45–54 года частота гипотиреоза у женщин составила 10%, у мужчин 5% (Canaris G. et al., Arch Intern Med, 2000).

Полиморфизм проявлений синдрома гипотиреоза, его многочисленные «клинические маски» нередко служат основой для ошибочного диагноза, а иногда и неадекватного лечения. Диагноз гипотиреоза также зачастую бывает несвоевременным, так как в начальной его стадии выявляемые симптомы – крайне неспецифичны.

На этапе клинического осмотра пациента с подозрением на гипотиреоз, можно установить правильный диагноз в 70–90% случаев только при развернутой картине синдрома, и в 4–8% при его субклиническом течении, что и объясняет факт того, что нередко лишь один из пяти, имеющих гипотиреоз пациентов, получает адекватное лечение.

В основе гипотиреоза может лежать множество причин. Различают первичный и вторичный (гипоталамический) гипотиреоз. У 95% больных гипотиреоз является первичным. Он может быть врожденным и приобретенным. Врожденный гипотиреоз развивается при аплазии и гипоплазии щитовидной железы вследствие нарушения внутриутробного развития. Приобретенный гипотиреоз имеет в своей

основе чаще всего аутоиммунные процессы в щитовидной железе или является следствием оперативных вмешательств на щитовидной железе, ее облучения или тиреостатической терапии.

Наиболее частыми причинами вторичного гипотиреоза являются опухоли гипофиза, синдром «пустого турецкого седла», а также опухоли мозга, нарушающие кровообращение в портальной системе гипофиза. Также вторичный гипотиреоз нередко является составной частью клинической картины синдрома Шиена, развивающегося вследствие некроза передней доли гипофиза при массивных кровоотерях.

Выделяют также степени тяжести гипотиреоза:

- **Субклинический гипотиреоз** (или минимальная тиреоидная недостаточность) – клинические симптомы гипотиреоза могут отсутствовать, определяется повышенный уровень ТТГ крови при нормальных показателях тиреоидных гормонов. Встречается у 10–20% населения;
- **Манифестный гипотиреоз** – сопровождается клиническими проявлениями, повышением уровня ТТГ и снижением уровня тиреоидных гормонов. Встречается – 1,5–2% женщин и 0,2% мужчин, среди лиц старше 60 лет – 6% женщин и 2,5% мужчин;

- **Тяжелый гипотиреоз** (длительно существующий) с исходом в гипотиреодную (микседематозную) кому.

Функция щитовидной железы контролируется сложным нейрогуморальным механизмом. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система является функциональной суперсистемой, работающей по принципу обратных связей, а основным регулятором активности щитовидной железы является ТТГ. Выработка и секреция ТТГ находится под двойным контролем как центрального механизма (гипоталамический тиреотропин-рилизинг-гормон – ТРГ), так и периферического (циркулирующий в крови пул тиреоидных гормонов). Гипофизарная секреция ТТГ очень чувствительна к изменениям концентрации гормонов щитовидной железы.

Таблица 1. Основные симптомы гипотиреоза

Система организма	Симптомы
Кожа, ее придатки и слизистые	Желтушность и бледность кожи, выпадение волос, в том числе – в латеральной части бровей, микседематозный отек, ломкость ногтей и т.д.
Система органов дыхания	Снижение жизненной емкости легких, развитие синдрома апноэ во сне. Возможно накопление жидкости в плевральной полости в рамках микседематозного полисерозита
Система органов кровообращения	Синдром «микседематозного» сердца, артериальная гипотония или артериальная гипертензия
Система органов пищеварения	Макроглоссия, ослабление вкуса, снижение аппетита, желчнокаменная болезнь, дискинезия желчных путей
Выделительная система	Снижение фильтрации и реабсорбции
Репродуктивная система	Нарушения менструального цикла, снижение либидо, иногда лакторея, нарушение фертильности
Костно-суставная система	Артриты, остеопороз, у детей – отставание костного возраста от паспортного, задержка роста
Система кроветворения	Анемия: гипо- или нормохромная, железодефицитная, мегалобластная, нарушения свертываемости крови, фолиеводефицитная анемия
Нервно-психическая система	Снижение памяти, сонливость, депрессии, психические атаки, удлинение сухожильных рефлексов, «туннельный синдром». Иногда формирование вторичной аденомы гипофиза или синдрома «пустого» турецкого седла
Обменно-метаболические изменения	Гипотермия, ожирение, гиперхолестеринемия, ксантелазмы
ЛОР-система	Ухудшение слуха, осиплость голоса, затруднение носового дыхания

Биологический эффект ТТГ – инициация синтеза гормонов щитовидной железы. Современные диагностические наборы позволяют обнаружить концентрацию ТТГ менее 0,01 мЕд/л, поэтому с их помощью удастся выявлять малейшие изменения концентрации ТТГ, что имеет важное клиническое значение. Повышенный уровень ТТГ является основным диагностическим критерием первичного гипотиреоза.

Клиника, диагностика и лечение гипотиреоза

Явных отличий в клинической картине первичного и вторичного гипотиреоза нет. **Диагноз гипотиреоза зачастую бывает несвоевременным, так как в начальной его стадии выявляемые симптомы – крайне неспецифичны.** В таблице 1 суммированы основные симптомы гипотиреоза.

Для установления диагноза гипотиреоза обычно бывает достаточно провести определение концентраций ТТГ и свободного Т₄. Причем, принимая во внимание тот факт, что повышение уровня

ТТГ – это весьма чувствительный маркер первичного гипотиреоза, измерение именно ТТГ считается наилучшим способом диагностики данного состояния.

Дифференциальная диагностика различных форм гипотиреоза основывается в основном на лабораторных показателях. Характерные изменения в них, выявляемые при первичном и вторичном гипотиреозе, показаны в таблице 2.

Очень часто проявления гипотиреоза у пожилых людей рассматриваются врачом и пациентом как «признаки нормального старения». Действительно, такие симптомы как сухость кожи, алопеция, снижение аппетита, слабость, деменция и другие аналогичны проявлениям процесса старения. Физикальное исследование шеи у пожилых людей может быть затруднено из-за шейного кифоза, который часто встречается в пожилом возрасте и изменяет топографию щитовидной железы и трахеи.

«Типичные» симптомы гипотиреоза выявляются только у 25–50% пожилых людей, остальные же имеют либо крайне стертую симптома-

тику, либо гипотиреоз клинически реализован в виде какого-либо моносимптома.

Врач должен заподозрить наличие у пожилого больного синдром гипотиреоза и провести определение уровня ТТГ в сыворотке крови в следующих ситуациях:

- Заболевания щитовидной железы в анамнезе;
- Пациент получает лекарства, которые могут провоцировать развитие гипотиреоза;
- У больного есть аутоиммунные заболевания, при которых вероятно развитие гипотиреоза;
- Упорные запоры, резистентные к обычному лечению;
- Рестриктивная кардиомиопатия;
- Макроцитарная анемия неясного генеза;
- Деменция.

Именно у пожилых чаще диагностируется и субклинический гипотиреоз, который характеризуется отсутствием четких клинических проявлений заболевания. Лабораторные параметры включают

Таблица 2. Критерии диагностики различных форм гипотиреоза

Показатель	Тип гипотиреоза	
	Первичный	Вторичный
ТТГ	Выше нормы	Ниже нормы или нормальный
Т3	Нормальный или ниже нормы	Нормальный или ниже нормы
Т4	Ниже нормы	Ниже нормы

в себя незначительное повышение ТТГ при нормальных уровнях Т3 и Т4.

Для верификации диагноза нужно провести больному повторное определение уровня ТТГ через 6 месяцев. В том случае, если у пациента регистрируется стойкое повышение уровня ТТГ, вопрос о лечении следует решать в индивидуальном порядке.

Диагностика гипотиреоза у пациентов с различной неэндокринной соматической патологией также является актуальной задачей, поскольку некомпенсированный гипотиреоз может создавать ряд субъективных и объективных проблем в лечении и курации таких больных.

Если в анамнезе любого пациента присутствует хотя бы один из перечисленных факторов (табл. 3), следует выполнить анализ крови на ТТГ для исключения гипотиреоза.

Лечение всех форм гипотиреоза является заместительным и пожизненным. Исключение составляет только гипотиреоз, вызванный введением каких-либо медикаментов или веществ, блокирующих выработку тиреоидных гормонов.

Для терапии гипотиреоза применяется L-тироксин. Одним из препаратов L-тироксина является препарат **L-Тироксин Берлин-Хеми**. Он представляет собой синтетический тироксин (натриевая соль тироксина), который полностью идентичен тироксину, продуцируемому ЩЖ. Хорошо всасывается в ЖКТ, причем при гипотиреозе его всасывание не нарушено. Препарат выпускается в дозировках 50, 75, 100, 125 и 150 мкг в одной таблетке, что позволяет с легкостью подобрать

Таблица 3. Факторы риска гипотиреоза у лиц с нетиреоидной соматической патологией

- заболевания щитовидной железы в анамнезе/операции на щитовидной железе;
- наличие зоба у больного;
- облучение области головы и шеи в анамнезе;
- введение йодсодержащих контрастных веществ;
- прием амиодарона или других йодсодержащих препаратов;
- прием дофамин-содержащих препаратов;
- прием препаратов лития;
- введение интерферона-альфа, интерлейкина-2.

индивидуальную дозу каждому конкретному пациенту. **Основной отличительной особенностью от других препаратов левотироксина является отсутствие в составе препарата L-Тироксин Берлин-Хеми лактозы.** Это представляется важным достоинством, так как, во-первых, обуславливает его лучшую переносимость у пациентов с лактазной недостаточностью, а во-вторых, способствует более длительному сохранению активности действующего вещества в таблетке, что подтверждено международным исследованием.

Режим дозирования препарата устанавливается индивидуально, с учетом тех возможных ситуаций, когда потребность в тироксине может изменяться (табл. 4).

Основная задача лечения пациента – восстановление нормальных физиологических функций всех органов и систем, нарушенных вследствие гипотиреоза. И при первичном и при вторичном гипотиреозе основа лечения – адекватная заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов. Критерием адекватности лечения служит исчезновение клинических и лабораторных проявлений гипотиреоза.

Тяжесть и длительность гипотиреоза являются основными критериями, определяющими

тактику врача в момент начала лечения. Чем тяжелее гипотиреоз и чем дольше он был некомпенсирован, тем выше будет общая восприимчивость организма к тиреоидным гормонам, особенно это относится к кардиомиоцитам. Поэтому процесс адаптации к препарату должен быть постепенным и плавным, независимо от возраста пациента. При дальнейшем лечении гипотиреоза необходимо учитывать особенности каждого пациента и ориентироваться на создание оптимальных условий жизнедеятельности, а не на абсолютные показатели лабораторных данных.

Таким образом, больным без кардиальной патологии моложе 55 лет L-тироксин назначают из расчета 1,6–1,8 мкг на 1 кг веса. При этом ориентировочная начальная доза: женщины – 75–100 мкг/сут., мужчины – 100–150 мкг/сут.

Больным с кардиальной патологией или старше 55 лет L-тироксин назначается из расчета 0,9 мкг/кг веса. Начальная доза препарата составляет 12,5–25 мкг/сутки и следует увеличивать ее на 12,5–25 мг с интервалом в 2 месяца до нормализации уровня ТТГ в крови. При появлении или ухудшении кардиальной симптоматики необходимо провести коррекцию кардиальной терапии.

Таблица 4. Ситуации, при которых может измениться потребность организма в тироксине

Повышение потребности в тироксине

Снижение абсорбции в кишечнике (заболевания слизистой тонкой кишки и после операций на тонкой кишке); диарея при диабете; цирроз печени; беременность; прием препаратов, снижающих абсорбцию:

Холестирамин; Сукралфат; Оксид алюминия; Сульфат железа.

Препараты, увеличивающие выведение неметаболизированного Т4:

Рифампицин; Карбамазепин; возможно, Фенитоин.
Препараты, блокирующие конверсию Т4 в Т3:

Амиодарон; дефицит селена.

Снижение потребности в тироксине

Пожилой возраст; ожирение.

Субклинический гипотиреоз предполагает назначение L-тироксина в дозе 0,9–1,0 мкг на кг веса (суточная доза составляет 50–75 мкг).

L-тироксин принимается утром, натощак или за 30 минут до еды, желательно запивать его небольшим количеством жидкости.

Оценивать уровень ТТГ на фоне лечения следует не раньше чем через 1,5–2 месяца от начала терапии. Далее исследовать этот показатель нужно с интервалом 1 раз в 6 месяцев и корректировать дозу L-тироксина в зависимости от полученных результатов.

При проведении заместительной терапии первичного гипотиреоза целевым значением ТТГ является 0,5–1,5 мЕд/л. Цель заместительной терапии центрального

(вторичного) гипотиреоза является поддержание уровня тироксина крови на уровне, соответствующем верхней трети нормальных значений для этого показателя.

Во время беременности потребность в L-тироксине в среднем возрастает на 35–50% от расчетной исходной дозы. Так, если беременность наступила у женщины с компенсированным гипотиреозом, то доза L-тироксина должна быть увеличена в соответствии с возросшей потребностью в нем. При беременности расчетная доза составляет 2,0–2,2 мкг на кг массы тела.

В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и послеродовом периоде американской тиреоидной

ассоциации, целью назначения L-тироксина является нормализация уровня ТТГ у матери соответственно триместр-специфическим диапазонам, а именно:

- 1 триместр – ТТГ = 0,1–2,5 мЕд/л;
- 2 триместр – ТТГ = 0,2–3,0 мЕд/л;
- 3 триместр – ТТГ = 0,3–3,0 мЕд/л.

Суммируя вышеизложенное, клиницисту следует помнить прежде всего о том, что синдром гипотиреоза может имитировать различные нетиреоидные заболевания, что связано с полиорганностью поражений, обнаруживаемых в условиях дефицита гормонов щитовидной железы. Именно это чаще всего служит причиной несвоевременной диагностики гипотиреоза, а точнее сказать, его «недодиагностики». Это, в свою очередь, приводит к несвоевременному началу жизненно важной заместительной терапии препаратами гормонов щитовидной железы и чревато серьезными осложнениями для пациента.

Качество жизни пациентов с гипотиреозом, постоянно получающих адекватную заместительную терапию L-тироксином, незначительно отличается от такового у лиц без гипотиреоза, а сам гипотиреоз становится для пациента образом жизни, а не заболеванием. ■

Список литературы

1. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабирова Ф.М., Мазурина Н.В. Синдром гипотиреоза в практике интерниста (методическое пособие для врачей). – М., 2003 г.
2. Фадеев В.В., Ванушко В.Э. Послеоперационный гипотиреоз и профилактика рецидива заболеваний щитовидной железы. Москва, Изд. Дом «Видар», 2011 г.
3. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз (руководство для врачей). – М., «РКИ Северо пресс», 2002 г.
4. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., et al. Guidelines of the American thyroid association the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081–1125.
5. Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. *Int J Pharm.* 2003 Oct 2; 264 (1–2): 35–43.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства L-Тироксин 100 Берлин-Хеми

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и фармацевтической
деятельности Министерства
здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан
РК-ЛС-5N#014571 от 31.10.2014

Торговое название

L-Тироксин 100 Берлин-Хеми

Международное непатентованное название

Левотироксин натрия

Лекарственная форма

Таблетки 100 мкг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – левотироксин натрия
0.10 мг

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфата дигидрат, натрия карбоксиметилкрахмал (тип А), декстрин, длинноцепочечные парциальные глицериды.

Описание

Таблетки круглой формы, со слегка двояковыпуклой поверхностью, от почти белого до слегка бежевого цвета, с риской на одной стороне и отпечатком «100» на другой.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы. Щитовидной железы гормоны. Левотироксин.
Код АТХ Н03АА01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

В случае приема левотироксина внутрь натощак, препарат всасывается преимущественно в верхнем отделе тонкого кишечника, причем степень всасывания зависит главным образом от лекарственной формы и может составлять до 80%. В случае приема левотироксина вместе с приемом пищи всасывание значительно снижается. Максимальная концентрация в плазме достигается, приблизительно, через 2-3 часа после приема.

После первого приема внутрь эффект, обычно, наступает через 3-5 дней.
Распределение

Объем распределения составляет, приблизительно, 10-12 л. Приблизительно, на 99,97% левотироксин связан со специфическими транспортными белками. Связь белков с гормоном не является ковалентной, в связи с чем имеет место постоянный и очень быстрый обмен между свободным

и связанным гормоном.

Выведение

Метаболический клиренс левотироксина составляет, приблизительно, 1,2 л плазмы/сутки. Расщепление происходит, в основном, в печени, почках, головном мозге и мышцах. Метаболиты выводятся с мочой и калом.

Время полувыведения левотироксина составляет, приблизительно, 7 суток; при гипотиреозе оно может возрастать (приблизительно, до 9 - 10 суток), а при гипертиреозе - сокращаться (до 3 - 4 суток).

Беременность и лактация

Левотироксин проникает через плаценту лишь в малых количествах. При приеме препарата в обычных дозах левотироксин попадает в грудное молоко лишь в малых количествах.

Нарушения функции почек

В связи с высокой степенью связывания с белками ни гемодиализ, ни гемоперфузия не оказывают воздействия на уровень левотироксина.

Фармакодинамика

Механизм действия

Синтетический левотироксин, входящий в состав L-Тироксин, по своему действию идентичен природному тиреоидному гормону, вырабатываемому, главным образом, щитовидной железой. Различий между эндогенным и экзогенным левотироксином для организма не существует.

Фармакодинамическое действие

После частичного превращения в лиотиронин (Т₃), в основном, в печени и почках, и после попадания в клетки организма тиреоидные гормоны вызывают специфические эффекты, влияя на развитие, рост и метаболизм с помощью активации Т₃-рецепторов.

Клиническая эффективность и безопасность

Замещение тиреоидных гормонов приводит к нормализации процессов метабо-

лизма. Например, прием левотироксина приводит к значительному снижению повышенного уровня холестерина, обусловленного гипотиреозом.

Показания к применению

- замещение тиреоидных гормонов при гипотиреозе любой этиологии
- профилактика рецидива зоба после удаления эутиреоидного зоба
- эутиреоидный доброкачественный зоб
- адьювантная терапия на фоне терапии гипертиреоза тиреостатиками после достижения состояния эутиреоза
- супрессивная и заместительная терапия при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном - после тиреоэктомии
- тест тиреоидной супрессии

L-Тироксин 100 Берлин-Хеми показан к применению во всех возрастных группах.

Способ применения и дозы

Дозировка

Инструкции по дозировке рассматриваются в качестве руководства. Индивидуальную суточную дозу следует определять на основании результатов лабораторных и клинических исследований.

Если остаточная функция щитовидной железы сохранена, для заместительной терапии может быть достаточно более низкой дозы.

У пожилых пациентов, у пациентов с ишемической болезнью сердца и у пациентов с тяжелым или хроническим гипотиреозом лечение тиреоидными гормонами следует начинать с особой осторожностью - например, рекомендуется начинать лечение с более низкой дозы, и увеличивать ее медленно, со значительными интервалами, часто проверяя уровень тиреоидных гормонов. Согласно опыту, как у пациентов с низкой массой тела, так и у пациентов с

Показание		Доза (микрограммов левотироксина-натрия в сутки)
Гипотиреоз: Взрослые (увеличение на 25 - 50 мкг с интервалами в 2 - 4 недели)	В начале Затем	25 - 50 100 - 200
Профилактика рецидива зоба: Эутиреоидный доброкачественный зоб:		75 - 200 75 - 200
Адьювантная терапия на фоне проведения тиреостатической терапии при гипертиреозе:		50 - 100
После тиреоэктомии по причине злокачественного новообразования щитовидной железы:		150 - 300
Сцинтиграфия тиреоидной супрессии:		200 микрограммов (соответствует 2 таблеткам)/сутки (в течение 14 дней до проведения сцинтиграфии)

крупным узловым зобом, достаточными являются более низкие дозы препарата. Так как уровень T_4 или fT_4 у некоторых пациентов может быть повышен, для наблюдения за режимом лечения лучше подходит определение концентрации ТТГ в сыворотке крови.

Дети и подростки с врожденным и приобретенным гипотиреозом

Поддерживающая доза, обычно, составляет 100 -150 мкг левотироксина на m^2 площади поверхности тела в сутки.

Для новорожденных и младенцев с врожденным гипотиреозом, которым требуется быстрое замещение отсутствующих гормонов левотироксином, рекомендуемая начальная доза левотироксина для применения в первые 3 месяца составляет 10 - 15 мкг на кг массы тела в сутки. В дальнейшем дозу следует корректировать индивидуально, исходя из клинических данных, а также уровня тиреоидных гормонов и ТТГ.

Для детей с приобретенным гипотиреозом рекомендуемая начальная доза левотироксина составляет 12,5 - 50 мкг в сутки. Исходя из клинических данных, а также уровня тиреоидных гормонов и ТТГ, дозу следует увеличивать постепенно с интервалами в 2 - 4 недели до тех пор, пока не будет достигнута полная доза, требуемая для заместительной терапии.

Дозировка у пожилых пациентов

В отдельных случаях у пожилых пациентов, например у пациентов с заболеваниями сердца, следует отдавать предпочтение постепенному снижению дозы левотироксина-натрия с регулярным определением уровня ТТГ.

Способ применения

Полную суточную дозу принимают внутрь натощак, запивая жидкостью; препарат принимают утром, как минимум за полчаса до завтрака.

Младенцам дают полную суточную дозу как минимум за полчаса перед первым за день приемом пищи. Таблетки следует предварительно растворить в небольшом количестве воды (10 – 15 мл), а полученную суспензию, которая должна быть только свежеприготовленной, дать младенцу, добавив в нее еще некоторое количество жидкости (5 – 10 мл).

Длительность применения

При гипотиреозе и после тиреозектомии по причине злокачественного новообразования щитовидной железы - как правило, в течение всей жизни; При эутиреоидном зобе и для профилактики рецидива зоба – от нескольких месяцев или лет до применения в течение всей жизни;

При адьювантной терапии при гипертиреозе – в зависимости от продолжительности тиреостатической терапии.

Длительность лечения эутиреоидного зоба должна составлять от 6 месяцев до двух лет. Если в течение этого времени терапия препаратом L-Тироксин не принесла желаемого результата, следует рассмотреть другие варианты лечения.

Тест тиреоидной супрессии

При проведении теста тиреоидной супрессии ежедневно принимают 150-200 мкг левотироксина-натрия в течение 14 дней.

Побочные действия

В случае правильного применения и при условии, что клинические и лабораторные показатели находятся под наблюдением, возникновение побочных действий при

лечении препаратом L-Тироксин является маловероятным. В отдельных случаях при непереносимости препарата в определенной дозе или в случаях передозировки, в особенности в результате слишком быстрого увеличения дозы в начале лечения, могут возникать такие симптомы гипертиреоза, как:

- сердцебиение, аритмии, особенно тахикардия
- стенокардические жалобы
- мышечная слабость и мышечные судороги
- ощущение жара, потливость, тремор
- беспокойство
- потеря веса, диарея
- головная боль, бессонница
- нарушения менструального цикла
- в качестве атипичных симптомов могут наблюдаться лихорадка, рвота, а также идиопатическая внутричерепная гипертензия (особенно у детей). В подобных случаях следует либо уменьшить суточную дозу препарата, либо отменить его на несколько дней. Сразу после исчезновения нежелательного явления лечение может быть возобновлено с осторожным подбором дозы.
- при гиперчувствительности к левотироксину или к любому из вспомогательных веществ препарата L-Тироксин возможны аллергические реакции со стороны кожных покровов и дыхательных путей. Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактического шока. В подобном случае прием таблеток следует прекратить.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ,
- нелеченый гипертиреоз
- нелеченая недостаточность надпочечников
- нелеченая гипопитарная недостаточность (это приводит к недостаточности надпочечников, при которой требуется лечение)
- острый инфаркт миокарда
- острый миокардит
- острый панкреатит

Во время беременности принимать левотироксин одновременно с тиреостатическими средствами противопоказано.

Лекарственные взаимодействия

Противодиабетические средства

Левотироксин может ослаблять эффект противодиабетических препаратов, состоящий в снижении уровня глюкозы в крови. Поэтому у лиц, страдающих сахарным диабетом, следует регулярно проверять уровень глюкозы в крови - в основном, в начале терапии тиреоидными гормонами. В случае необходимости необходимо корректировать дозу сахаропонижающего лекарственного средства.

Производные кумарина

Левотироксин может усиливать эффект производных кумарина, вытесняя их из участков связывания с белками плазмы. По этой причине у лиц, одновременно принимающих левотироксин и производные кумарина, следует регулярно проверять свертываемость крови и, в случае необходимости, корректировать дозу антикоагулянта (уменьшение дозы).

Ионообменные смолы

Ионообменные смолы, такие, как колестипол, колесевелам или кальциевая и натриевая соли полистиреновой сульфоновой кислоты подавляют всасывание левотироксина; поэтому их не следует применять раньше, чем через 4-5 часов после приема L-Тироксин.

Алюминийсодержащие антацидные препараты, а также железосодержащие и кальцийсодержащие препараты

Всасывание левотироксина может уменьшаться в случае одновременного применения алюминийсодержащих антацидных средств (антацидные препараты, сукральфат), железосодержащих лекарственных средств и кальцийсодержащих лекарственных средств. Поэтому L-Тироксин следует принимать, как минимум, за два часа до приема данных средств.

Севеламер и лантана карбонат

Севеламер и лантана карбонат, предположительно, могут снижать биодоступность левотироксина.

Ингибиторы тирозинкиназы

Ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб и сунитиниб) могут снижать эффективность левотироксина. Поэтому рекомендуется проведение контроля за пациентами в отношении изменений функции щитовидной железы в начале и в конце комбинированной терапии. В случае необходимости доза левотироксина должна быть скорректирована.

Пропилтиоурацил, глюкокортикоиды и бета-блокаторы

Данные вещества подавляют превращение T_4 в T_3

Амиодарон и йодированные рентгеноконтрастные вещества вследствие высококого содержания йода могут вызвать как гипертиреоз, так и гипотиреоз. Особая осторожность требуется при узловом зобе с возможно существующей, но не диагностированной автономией. В связи с воздействием амиодарона на функцию щитовидной железы может возникнуть необходимость коррекции дозы препарата L-Тироксин.

Салицилаты, дикумарол, фуросемид, клофибрат, фенитоин

Салицилаты, дикумарол, высокие дозы фуросемида (250 мг), клофибрат, фенитоин и другие вещества могут вытеснять левотироксин из участков связывания с белками плазмы. Это приводит к повышению уровня свободного тироксина (fT_4) в плазме крови.

Эстрогенсодержащие контрацептивы, лекарственные средства для заместительной гормональной терапии в период постменопаузы

Потребность в левотироксине может увеличиваться на фоне применения эстрогенсодержащих контрацептивов или заместительной гормональной терапии в постменопаузе.

Сертралин, хлорокин/прогуанил

Данные вещества снижают эффективность левотироксина и повышают уровень ТТГ в плазме крови.

Фермент-индуцирующие лекарственные препараты

Барбитураты, рифампицин, карбамазепин и другие лекарственные средства, способные активировать печеночные ферменты, могут увеличивать клиренс левотироксина через печень.

Ингибиторы протеаз

Имеются сообщения о снижении терапев-

тического эффекта левотироксина при совместном применении с лопинавиром/ритонавиром. Поэтому пациентам, одновременно принимающим левотироксин и ингибиторы протеаз, необходимо проведение тщательного контроля клинических симптомов и функции щитовидной железы. *Соевые продукты* могут уменьшать всасывание левотироксина в кишечнике. Сообщалось о повышении уровня ТТГ в плазме у детей, находящихся на диете из соевых продуктов и принимающих левотироксин по поводу врожденного гипотиреоза. Для достижения нормального уровня T_4 и ТТГ в плазме могут потребоваться необычно высокие дозы левотироксина. Во время и после прекращения диеты из соевых продуктов необходимо проведение тщательного контроля уровня T_4 и ТТГ в плазме; может возникнуть необходимость коррекции дозы левотироксина.

Особые указания

Перед началом терапии тиреоидными гормонами должно быть исключено наличие или же проводится лечение следующих заболеваний или состояний: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, гипертония, гипопитарная недостаточность и/или недостаточность коры надпочечников, автономия щитовидной железы.

При ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, тахикардии, миокардите вне фазы обострения, хроническом гипотиреозе или у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, необходимо обязательно избегать фармакологически индуцированного гипертиреоза, даже в его легкой степени. При проведении терапии тиреоидными гормонами этим пациентам должен проводиться более частый контроль показателей гормонов щитовидной железы.

При вторичном гипотиреозе необходимо проверить наличие сопутствующей адренокортикальной недостаточности. При наличии этого заболевания следует в первую очередь провести заместительную терапию (гидрокортизон).

В случае подозрения на автономную щитовидную железу рекомендуется провести анализ на предмет тиреотропин-рилизинг-гормона или скинтиграфию щитовидной железы с ее супрессией.

У женщин в постменопаузе, у которых повышен риск развития остеопороза, на фоне применения левотироксина следует чаще проверять функцию щитовидной железы, чтобы избежать увеличения концентрации левотироксина в крови до уровней выше физиологических.

Тиреоидные гормоны не следует применять для снижения веса тела. У пациентов с эутиреоидным обменом нормальные дозы не приводят к снижению веса тела. Более высокие дозы могут привести к возникновению серьезных или даже угрожающих жизни нежелательных явлений, особенно в сочетании с некоторыми средствами для снижения веса тела.

Если режим терапии левотироксином установлен, переход на другой лекарственный препарат, содержащий тиреоидные гормоны, должен проводиться только под контролем лабораторных анализов и клинических данных.

В очень редких случаях поступали сообщения о гипотиреозе, возникшем на фоне одновременного применения севеламера и левотироксина. Поэтому у пациентов, получающих оба препарата, рекомендуется тщательно контролировать уровень ТТГ.

Беременность и лактация

Беременность

Во время беременности терапию тиреоидными гормонами прерывать не следует. Несмотря на широкое применение во время беременности, до сих пор нет сведений о наличии нежелательных эффектов левотироксина на течение беременности или на здоровье плода/новорожденного.

Благодаря эстрогену потребность в левотироксине во время беременности может повышаться. По этой причине во время беременности следует контролировать функцию щитовидной железы, а в случае необходимости - корректировать дозу тиреоидного гормона.

Применение левотироксина в качестве адъювантной терапии при лечении гипертиреоза тиреостатиками во время беременности противопоказано. При дополнительном приеме левотироксина может потребоваться повышение дозы тиреостатиков. В отличие от левотироксина, тиреостатики могут преодолевать плацентарный барьер в дозах, обладающих эффектом. Это может привести к гипотиреозу у плода. По этой причине у беременных женщин с гипертиреозом тиреостатические средства всегда следует применять в качестве монотерапии и в низких дозах.

Во время беременности тест с супрессией щитовидной железы проводить не следует.

Лактация

Во время лактации терапию тиреоидными гормонами прерывать не следует. На настоящее время сведений о наличии нежелательных эффектов левотироксина на здоровье новорожденного нет. Даже в случае применения левотироксина в высокой дозе тиреоидные гормоны попадают в грудное молоко в количествах, которые не являются достаточными для развития у грудных детей гипертиреоза или для подавления секреции ТТГ.

Благодаря эстрогену потребность в левотироксине во время беременности может повышаться. По этой причине после беременности также следует контролировать функцию щитовидной железы, а в случае необходимости - корректировать дозу тиреоидного гормона.

Во время лактации тест с супрессией щитовидной железы проводить не следует.

Фертильность

Научных свидетельств нарушения детородной функции у мужчин или женщин не имеется. Каких-либо подозрений или указаний на это нет.

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

Исследований по изучению влияния на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию механизмов не проводилось.

Передозировка

В качестве показателя передозировки повышение уровня T_3 является более достоверным, чем повышение уровня T_4 или fT_4 . В случае передозировки и интоксикации возникают симптомы, характерные для умеренного или значительного ускорения метаболизма. В зависимости от степени передозировки рекомендуется прекратить прием препарата и пройти контрольное обследование.

В случаях интоксикации у человека (попытка суицида) левотироксин в дозах до 10 мг переносится без осложнений. Развитие

таких серьезных осложнений, как нарушение жизненно важных функций (дыхание и кровообращение), является маловероятным, при условии, если в анамнезе нет ишемической болезни сердца. Несмотря на это, имеются сообщения о развитии тиреотоксического криза, сердечной недостаточности и комы. Имеются отдельные сообщения о внезапной сердечной смерти у пациентов с многолетним злоупотреблением левотироксина в анамнезе.

В случаях острой передозировки всасывание препарата из желудочно-кишечного тракта можно уменьшить с помощью приема активированного угля. Лечение носит обычно симптоматический и поддерживающий характер. Тяжелые бета-симптоматические симптомы, например тахикардию, тревожность, возбуждение или гиперкинезию можно ослабить за счет применения бета-блокаторов. Применение тиреостатиков не показано, так как функция щитовидной железы уже полностью подавлена.

В случае приема препарата в очень высокой дозе (попытка суицида) целесообразно провести плазмаферез.

При передозировке левотироксина необходимо длительное наблюдение. В связи с постепенным превращением левотироксина в лиотиронин развитие симптомов может происходить с задержкой до 6 дней.

Форма выпуска и упаковка

По 25 таблеток в контурной ячейковой упаковке из белой непрозрачной пленки ПВХ/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 25 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из ламинированной алюминиевой фольги (полиамид/алюминий/поливинилхлорид) и твердой фольги алюминиевой.

По 1, 2 или 4 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не использовать по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Владелец регистрационного удостоверения

БЕРЛИН-ХЕМИ АГ (МЕНАРИНИ ГРУПП)

Глиникер Вег 125

12489 Берлин, Германия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

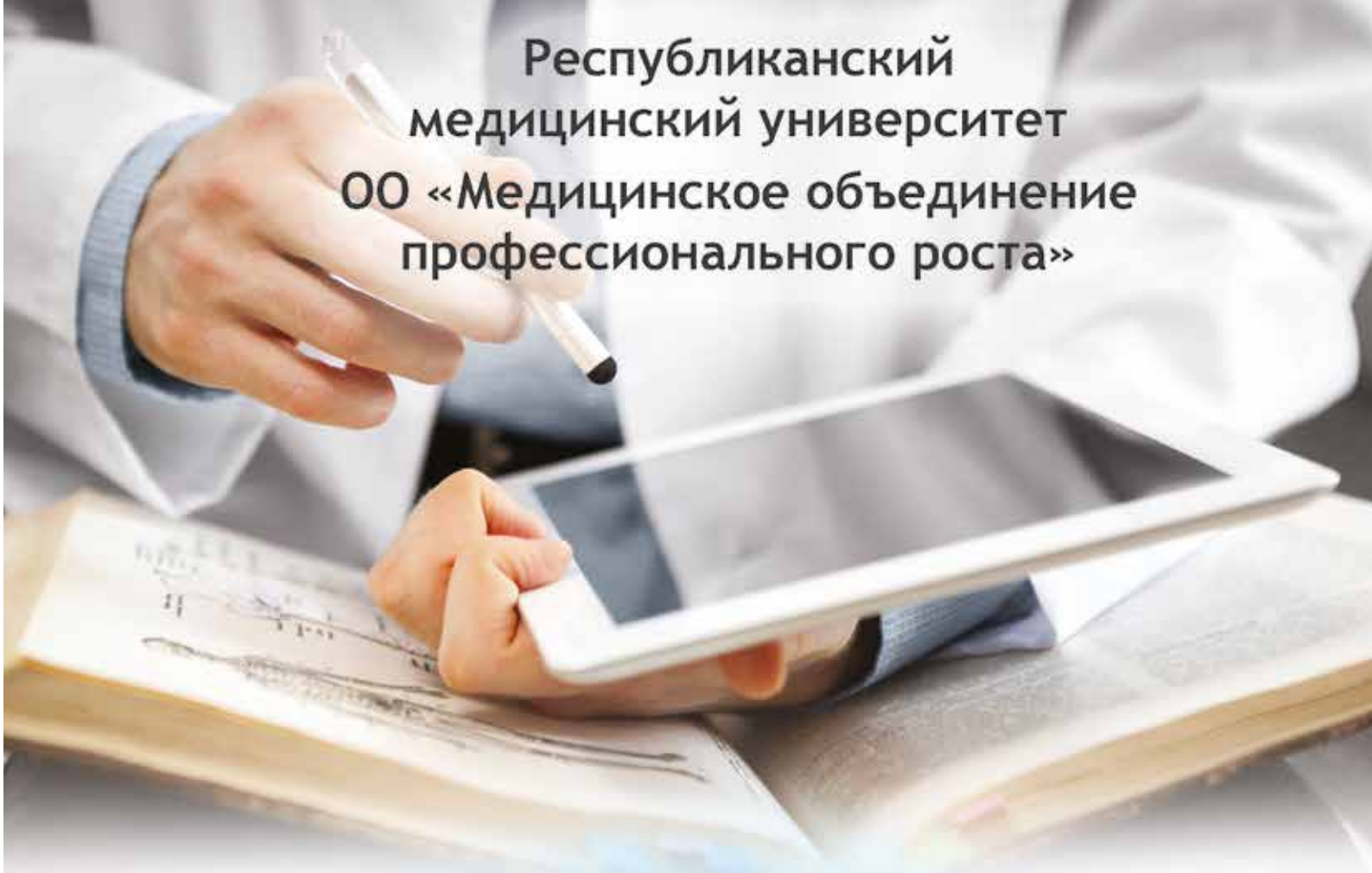
Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК

Номер телефона: +7 727 2446183, 2446184, 2446185

номер факса: +7 727 2446180

адрес электронной почты:

Kazakhstan@berlin-chemie.com



Республиканский
медицинский университет
ОО «Медицинское объединение
профессионального роста»

**Дистанционное обучение
врачей в Казахстане на сайте**

www.med-obuch.kz

**ВАМ НЕОБХОДИМО
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите
ДО 20 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

Развитие инфекционных заболеваний дыхательных путей в раннем детстве повышает риск возникновения сахарного диабета 1-го типа

Инфекционные заболевания респираторного тракта у детей раннего возраста, в частности в первые 6 мес жизни, повышают риск развития сахарного диабета 1-го типа в возрасте <8 лет. Об этом сообщают специалисты Исследовательского центра Гельмгольца в Мюнхене (Helmholtz Zentrum München), Германия, на страницах журнала «JAMA».

К инфекционным заболеваниям респираторного тракта относят болезни, вызванные инфекционными агентами (чаще – вирусами) и поражающие синусы, горло, верхние и нижние дыхательные пути (простуда, грипп, тонзиллит, бронхит, пневмония и др.). Дети более восприимчивы к таким инфекционным агентам: в отличие от взрослых их иммунная система не всегда способна отразить их атаки – так развивается заболевание.

Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), США, практически все дети в возрасте <2 лет болеют инфекционными заболеваниями респираторного тракта, вызванными респираторно-синцитиальным вирусом человека, и большинство из тех, кто переболевает в возрасте <6 мес, подлежат госпитализации.

Сахарный диабет 1-го типа – аутоиммунное хроническое заболевание с нарушением эндокринной функции, характеризующееся гипергликемией и со-

ставляющее 5% всех случаев сахарного диабета. Дебют заболевания чаще приходится на детский и подростковый возраст.

В текущем исследовании доктор Анетт-Габриэле Циглер (Anette-Gabriele Ziegler) с коллегами проанализировали данные 295 420 младенцев, рожденных в период 2005-2007 гг. в Баварии и подлежавших наблюдению в течение последующих 8,5 года. На протяжении исследовательского периода у 720 детей диагностировали сахарный диабет 1-го типа, в среднем регистрировали 29 новых случаев заболевания на 100 тыс. детей ежегодно. Около 93% детей переболели инфекционным заболеванием в возрасте <2 лет, этот показатель у детей с сахарным диабетом 1-го типа составлял 97%. Около 87% этих инфекций были респираторными и 84% – вызваны вирусными агентами.

Ученые установили, что у детей, переболевших респираторной инфекцией в возрасте ≤2,9 и 3-5,9 мес, риск развития сахарного диабета 1-го типа в возрасте <8 лет был выше по сравнению с неболевшими детьми. Такую же закономерность прослеживали и среди детей, перенесших вирусную инфекцию. При этом ученые не смогли провести коррекцию результатов с учетом семейной истории сахарного диабета и способа родоразрешения.

Beyerlein A., Donnachie E., Jergens S., Ziegler A.G. (2016) Infections in early life and development of type 1 diabetes. JAMA, 315(17): 1899-1901.

Whiteman H. (2016) Early respiratory tract infections may raise children's type 1 diabetes risk. Medical News Today, 4 May (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/309828.php>).

Анна Антонюк

Лечение сахарного диабета и рак молочной железы: что во вред, а что во благо?

Лекарственные средства и диета, применяемые при сахарном диабете, способствуют снижению маммографической плотности – одного из ключевых факторов риска развития рака молочной железы. Однако инсулинотерапия повышает плотность ткани молочной железы. Об этом сообщают специалисты Университета Южной Дании (University of Southern Denmark) на 10-й Европейской конференции по раку молочной железы (10th European Breast Cancer Conference).

Плотность ткани молочной железы характеризует отношение площади железистой и соединительной ткани к площади жировой ткани, отображенное на маммограмме. О низкой плотности говорят в случае преобладания жировой ткани, о высокой – железистой и соединительной. Вероятность развития рака молочной железы у женщин с высокой маммографической плотностью (>75%) в 4–6 раз превышает таковую женщин с низкой маммографической плотностью (<25%).

Доктор Зорана Джовановик Андерсен (Zorana Jovanovic Andersen), ассистирующий профессор эпи-

демиологии, совместно с коллегами изучили данные 5644 женщин (4500 из них – в период постменопаузы), участниц Danish Diet, Cancer and Health study, проходивших маммографическое исследование в период 1993-2001 гг. Средний возраст участниц составлял 56 лет. 137 (2,4%) из них болели сахарным диабетом, у 3180 (56,3%) отмечали разнообразные уплотнения ткани молочных желез. Если у пациенток с сахарным диабетом маммографические уплотнения выявляли реже, то у женщин с избыточной массой тела, наоборот – чаще, до и после проведения коррекции с учетом искажающих факторов, таких как увеличенная масса тела.



Специалисты также установили более низкий риск возникновения уплотнений у 44 пациенток с сахарным диабетом, придерживающихся рекомендуемой диеты, и у 62, применявших таблетированные противодиабетические препараты (метформин), даже с учетом менопаузального статуса и индекса массы тела участниц. При этом введение инсулина повышало описанный риск.

Механизм развития и прогрессирования рака молочной железы, как и другого онкологического заболевания, характеризуется способностью клеток к быстрому и неконтролируемому росту и размножению, а также нарушением запрограммированной смерти. Таким образом, различные факторы роста играют важнейшую роль в процессах развития и прогрессирования онкологического заболевания. Инсулин – известный фактор роста, влияющий на все ткани организма, поэтому его связь с раком молочной железы вполне логична, хотя на сегодня не изучена в полной мере.

Специалисты настаивают, что риск повышения маммографической плотности при инсулинотерапии нельзя отождествлять с повышением риска развития рака молочной железы, поскольку этот фактор является одним из многих, ассоциированных с указанным онкологическим заболеванием.

В дальнейшем ученые планируют проанализировать данные Copenhagen Mammography Registry, сопоставив их с записями о покупке инсулина из Danish Prescription Registry. Также они планируют изучить влияние разных видов лечения больных сахарным диабетом на риск развития рака молочной железы.

ECCO-the European CanCer Organisation (2016) Diabetic treatment can reduce mammographic density: An important risk factor for breast cancer. ScienceDaily, 8 March (<http://www.sciencedaily.com/releases/2016/03/160308211706.htm>).

*Анна Антонюк
www.umj.com.ua*

Заболевания щитовидной железы не влияют на фертильность женщины

Субклинический гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит не оказывают значимого влияния на способность женщины к зачатию и вынашиванию ребенка – к такому выводу в ходе новой работы пришли ученые из Национального института детского здоровья и развития человека (National Institute of Child Health and Human Development), США, проанализировав результаты мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования, посвященного изучению влияния ацетилсалициловой кислоты на гестацию и репродуктивность. Результаты работы представлены онлайн в «Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism».

В данный анализ ученые включили данные о 1193 здоровых женщинах (возраст – 18-40 лет), активно пытающихся зачать ребенка, у которых в анамнезе были 1-2 случая самостоятельно прервавшейся беременности, и не имеющих симптомов бесплодия. Никакого медикаментозного вмешательства в ходе исследования в отношении этих участниц не осуществлялось. Основными результатами являлись изменение уровня хорионического гонадотропина, признаки прервавшейся беременности (биохимические или клинические) и рождение живого ребенка. Участницы имели регулярный менструальный цикл продолжительностью 21-42 дня, наблюдение за ними осуществляли в течение 6 циклов, в ходе которых испытуемые предпринимали попытки к зачатию ребенка, и на протяжении всей беременности – в случае ее наступления.

Проанализировав исходные данные и полученные результаты, ученые отметили, что повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) ($\geq 2,5$ мЕд/л) не приводит к повышению риска самопроизвольного прерывания беременности или снижению вероятности рождения живого ребенка. После учета возраста и массы тела женщин относительный риск (ОР) самопроизвольного аборта при повышенном уровне ТТГ составлял 1,07 по сравнению с участницами с нормальным уровнем гормона, а вероятность рождения ребенка – 0,97. Уровень ТТГ не определял и способность к зачатию. Так, ОР наступления беременности у женщин с уровнем ТТГ $\geq 2,5$ мЕд/л составлял 1,09 по сравнению с участницами с более низким уровнем гормона. Результаты остались неизменными и после учета возраста и массы тела женщин. Более того, ученые отметили, что наличие аутоиммунной патологии щитовидной железы также не оказывает значимого влияния на вероятность наступления беременности (ОР 1,11). В целом, у женщин с антителами к тиреоидной пероксидазе риск самопроизвольного прерывания беременности или рождения живого ребенка такой же, как у их сверстниц без аутоиммунного тиреоидита (ОР 0,9 и 1,04 соответственно).

Ученые под руководством доктора Санни Л. Мамфорда (Sunni L. Mumford) отметили, что результаты, полученные в ходе данной работы, очень важны для решения определенных клинических проблем. Они полностью подтверждают рекомендации Американского конгресса акушеров и гинекологов (American Congress of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) о том, что у здоровых женщин с низким риском развития патологий щитовидной железы тиреоидная функция не нуждается в дополнительном обследовании.

Buckley R. (2016) Subclinical or autoimmune hypothyroidism no barrier to conception, live birth. Medscape, April 13 (<http://www.medscape.com/viewarticle/861836>).

Plowden T.C., Schisterman E.F., Sjaarda L.A. et al. (2016) Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity are not associated with fecundity, pregnancy loss or live birth. J. Clin. Endocrinol. Metabol., March 29 [Epub ahead of print].

Юлия Котикович

ТОРВАКАРД

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 30.03.2016 г. №N001142
от 05.04.2016 г. №N001297
от 05.04.2016 г. №N001296

Торговое название

Торвакард

Международное непатентованное название

Аторвастатин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 10 мг, 20 мг, 40 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – аторвастатин 10,00 мг, 20,00 мг, 40,00 мг (в виде аторвастатина кальция 10,34 мг, 20,68 мг, 41,36 мг соответственно)

вспомогательные вещества: магния оксид (тяжелый), целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат (26,30 мг – для таблеток дозировкой 10 мг, 52,60 мг – для таблеток дозировкой 20 мг, 105,20 мг – для таблеток дозировкой 40 мг), натрия кроскармеллоза, гидроксипропилцеллюлоза низкосамоэлектрическая LH 21, кремний коллоидный безводный, магния стеарат
состав оболочки: гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титана диоксид E 171, тальк

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, размером около 9,0×4,5 мм (для дозировки 10 мг).

Таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, размером около 12,0×6,0 мм (для дозировки 20 мг).

Таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, размером около 13,9×6,9 мм (для дозировки 40 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемические препараты. Гипохолестеринемические и гипотриглицеридемические препараты. ГМГ-КоА-редуктазы ингибиторы. Аторвастатин.

Код АТХ C10AA05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь; максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается в течение 1–2 часов. Степень всасывания и концентрация аторвастатина в плазме крови повышаются пропорционально дозе.

После приема внутрь, Торвакард, таблетки, покрытые оболочкой, обладают 95%–99% биодоступностью по сравнению с пероральным раствором. Абсолютная биодоступность аторвастатина – низкая (около 14%), а системная доступность ингибирующей активности относительно ГМГ-КоА-редуктазы – приблизительно 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или при «первом прохождении» через печень. Пища несколько снижает скорость и степень всасывания препарата (на 25% и 9%, соответственно, о чем свидетельствуют результаты определения C_{max} и AUC), но снижение холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) приближено к таковым при приеме аторвастатина натощак. После приема аторвастатина в вечернее время его концентрация в плазме крови ниже (C_{max} и AUC примерно на 30%), чем после приема в утреннее время. Существует линейная зависимость между степенью всасывания и дозой препарата.

Распределение

Средний объем распределения аторвастатина составляет приблизительно 381 литр. Связь аторвастатина с бел-

ками плазмы составляет не менее 98%.

Метаболизм

Аторвастатин метаболизируется цитохромом P4503A4 до орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. *In vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым Торвакарда. Примерно 70% снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов.

Выведение

Аторвастатин в основном выводится с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма. Однако препарат не подвергается выраженной кишечнo-печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения аторвастатина из плазмы у человека составляет приблизительно 14 часов. Период полувыведения ингибирующей активности относительно ГМГ-КоА-редуктазы составляет приблизительно 20–30 часов вследствие действия активных метаболитов. После приема внутрь в моче обнаруживается менее 2% аторвастатина.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пациенты пожилого возраста

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме выше у здоровых пациентов в возрасте 65 лет и старше (C_{max} примерно на 40%, AUC примерно на 30%), чем у молодых пациентов, при этом гиполипидемический эффект терапии был сопоставим с таковым, наблюдаемым у популяции пациентов молодого возраста.

Дети

В клинических исследованиях кажущийся пероральный клиренс аторвастатина у пациентов детского возраста был схож с таковым у взрослых при аллометрическом масштабировании по массе тела. По всему спектру применения аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина наблюдалось устойчивое снижение уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) и общего холестерина (Хс).

Пол

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов у женщин отличается (C_{max} приблизительно на 20% выше, а AUC приблизительно на 10% ниже) от таковой у мужчин, однако клинически значимых различий влияния препарата на липидный обмен у мужчин и женщин не выявлено.

Почечная недостаточность

Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови и на их гиполипидемическое действие, поэтому коррекция дозы таким пациентам не требуется.

Гемодиализ

Маловероятно, что гемодиализ приведет к существенному увеличению клиренса аторвастатина, так как препарат в значительной степени связан с белками плазмы крови.

Печеночная недостаточность

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме заметно повышаются (C_{max} приблизительно в 16 раз, AUC приблизительно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по шкале Чайлд-Пью).

Влияние полиморфизма генов SLCO1B1

Метаболизм в печени всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, предполагает участие белков-транспортеров OATP1B1. Пациенты с полиморфизмом гена SLCO1B1 подвержены повышенному воздействию аторвастатина, что может повысить риск развития рабдомиолиза. Полиморфизм в гене, кодирующем OATP1B1 (SLCO1B1 c.521C), вызывает 2,4-кратное увеличение экспозиции аторвастатина (AUC) по сравнению с людьми, не имеющими данного варианта генотипа (c.521T). У таких пациентов также возможно нарушение печеночного захвата аторвастатина, обусловленное генетическим нарушением. Возможные последствия данного явления для эффективности препарата неизвестны.

Фармакодинамика

Торвакард – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалоновую кислоту – предшественник стероидов, включая холестерин.

Триглицериды и холестерин печени включаются в состав липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), поступающих в плазму крови и транспортируются к периферическим тканям. Из ЛПОНП образуются липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), которые катаболизируются при взаимодействии с имеющими высокий аффинитет к

ЛПНП рецепторами.

Торвакард снижает уровень холестерина в плазме и липопротеинов в сыворотке крови путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы и дальнейшего биосинтеза холестерина в печени, а также увеличивает число печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, усиливая захват и катаболизм Хс-ЛПНП.

Торвакард снижает концентрацию и количество частиц ЛПНП. Торвакард вызывает выраженное и стойкое повышение активности рецепторов ЛПНП в сочетании с благоприятными изменениями качества циркулирующих частиц ЛПНП. Торвакард эффективно снижает уровень Хс-ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией (до 20%), резистентной к терапии другими гиполипидемическими средствами.

Торвакард снижает концентрации общего холестерина на 30–46%, холестерина ЛПНП на 41–61%, аполипопротеина В на 34–50%, триглицеридов на 14–33% и ЛПОНП у пациентов с гетерозиготной и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, ненаследственными формами гиперхолестеринемии, смешанной гиперлипидемией, а также у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом.

Снижение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и риск летального исхода.

Показания к применению

- в сочетании с диетой для лечения пациентов с повышенным содержанием в плазме крови общего холестерина, Хс-ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов и повышения содержания Хс-ЛПВП у больных первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией), комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (типы IIa и IIb по Фредериксону), с повышенным содержанием триглицеридов в плазме крови (тип IV по Фредериксону) и больных с дисбеталипопротеинемией (тип III по Фредериксону), в случае отсутствия адекватного эффекта при диетотерапии
- для снижения содержания в плазме крови общего холестерина и Хс-ЛПНП у больных гомозиготной семейной гиперхолестеринемией при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения
- для снижения риска летальных исходов ИБС и рисков развития инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта и для уменьшения необходимости проведения процедур реваскуляризации у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или дислипидемией, а также в случае, если эти заболевания не выявлены, но имеется не менее трех факторов риска развития ИБС, таких как возраст более 55 лет, курение, артериальная гипертензия, низкие концентрации в плазме крови Хс-ЛПВП, случаи раннего развития ИБС у родственников
- в сочетании с диетой для лечения детей в возрасте 10–17 лет с повышенным содержанием в плазме крови общего холестерина, Хс-ЛПНП и аполипопротеина В с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, если после адекватной диетотерапии уровень Хс-ЛПНП остается >190 мг/дл или уровень Хс-ЛПНП остается >160 мг/дл, но при этом существуют случаи раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний у родственников или два и более факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у ребенка

Способ применения и дозы

Перед применением препарата Торвакард пациенту следует назначить стандартную гиполипидемическую диету, физические упражнения и снижение массы тела для контроля гиперхолестеринемии, а также лечение основного заболевания. Диету необходимо соблюдать в течение всего периода терапии Торвакардом. Доза должна подбираться индивидуально в зависимости от исходного уровня Хс-ЛПВП, цели терапии и ответной реакции пациента.

Стандартная начальная доза составляет 10 мг один раз в сутки. Корректировка дозы должна проводиться с интервалами 4 недели или более. Максимальная доза составляет 80 мг один раз в сутки.

Ежедневная доза Торвакарда принимается один раз в любое время дня с пищей или независимо от времени приема пищи. Длительность лечения определяется лечащим врачом индивидуально.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия

Торвакард 10 мг один раз в сутки. Терапевтический эффект обычно наблюдается в течение 2 недель, а максимальный терапевтический эффект обычно достигается в течение 4 недель. Эффект поддерживается постоянной терапией.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Пациентам следует начинать лечение с дозы Торвакарда 10 мг в сутки. При выборе дозы следует применять индивидуальный подход, дозу следует корректировать каждые 4 недели до 40 мг в сутки. После этого доза Торвакарда может быть увеличена максимум до 80 мг в сутки или 40 мг один раз в сутки можно принимать в комбинации с препаратом, усиливающим экскрецию желчной кислоты.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Доза Торвакарда у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет от 10 до 80 мг в сутки. Торвакард следует применять у этих пациентов в качестве дополнения к другим видам гиплипидемической терапии, (например, ЛПНП-аферезе), или если такая терапия недоступна.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

При первичной профилактике доза составляет 10 мг/сутки. Возможно, для достижения целевых уровней холестерина (ЛПНП) могут потребоваться более высокие дозы (более 10 мг в сутки) в соответствии с рекомендациями врача.

Почечная недостаточность

Корректировка дозы не требуется.

Печеночная недостаточность

Торвакард следует использовать с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью. Прием Торвакарда противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной стадии.

Пациенты пожилого возраста

По результатам исследований эффективности и безопасности препарата, пациентам старше 70 лет рекомендуется использовать дозы, схожие с дозами, применяемыми для всех остальных категорий пациентов.

Применение в педиатрии

Гиперхолестеринемия

Применение в педиатрии должно проводиться только врачами, имеющими опыт лечения детской гиперлипидемии, при этом пациенты должны регулярно наблюдаться для оценки достигнутого прогресса.

Для пациентов, достигших 10-летнего возраста и старше, рекомендуемая начальная доза аторвастатина составляет 10 мг в сутки с титрованием до 20 мг в сутки. Титрование следует проводить в соответствии с индивидуальной реакцией и с учетом переносимости препарата пациентами детского возраста. В настоящее время имеется ограниченная информация о безопасности препарата для детей, получавших дозы выше 20 мг, что соответствует примерно 0,5 мг/кг.

Имеется ограниченный опыт лечения детей препаратом в возрасте от 6 до 10 лет. Аторвастатин не показан для лечения детей младше 10 лет.

Другие лекарственные формы/концентрации могут быть более подходящими для данной группы пациентов.

Способ применения

Торвакард предназначен для перорального приема. Каждая суточная доза Торвакарда принимается целиком один раз в любое время суток, независимо от приема пищи.

Побочные действия

Частота неблагоприятных эффектов при клинических исследованиях, перечисленных ниже, была определена с использованием следующих критериев: часто ($\geq 1/100$ до $1/10$); не часто ($\geq 1/1000$ до $1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $1/1000$); очень редко (до $1/10000$), с неизвестной частотой (не может быть оценена по доступным данным).

Часто

- назофарингит
- аллергические реакции
- гипергликемия
- головная боль
- боль в глотке и гортани, носовое кровотечение
- запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея
- миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные судороги, припухлость суставов, боль в спине
- отклонение лабораторных показателей функции печени, увеличение уровня креатинкиназы в крови

Нечасто

- гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия
- ночные кошмары, бессонница
- головокружение, парестезия, гипостезия, дисгевзия (извращение вкуса), амнезия
- расфокусированное зрение
- шум в ушах
- рвота, боль в верхнем и нижнем отделах брюшной полости, отрыжка, панкреатит
- гепатит
- крапивница, кожная сыпь, зуд, алопеция (очаговое облысение)
- боль в шее, мышечное утомление
- недомогание, общая слабость, боль в груди, перифе-

- рические отеки, утомляемость, гипертермия
- наличие лейкоцитов в моче

Редко

- тромбоцитопения
- периферическая нейропатия
- ухудшение зрения
- холестаз
- олесть Квинке, буллезный дерматит, включая полиморфную эритему, синдром Стивена-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз
- миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия (травмы сухожилий), иногда осложненная разрывом

Очень редко

- анафилаксия
- потеря слуха
- печеночная недостаточность
- гинекомастия

Частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным)

- иммуноопосредованная некротизирующая миопатия

При приеме некоторых статинов

- расстройство половой функции
- депрессия
- исключительные случаи интерстициальной болезни легких, особенно при длительной терапии
- сахарный диабет: частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрации глюкозы в крови натощак более 5,6 ммоль/л, ИМТ более 30 кг/м², повышенного уровня триглицеридов, гипертонии в анамнезе).

Как и в случае приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у пациентов, получающих аторвастатин, отмечалось повышение уровня трансаминаз. Эти изменения, как правило, были слабыми, кратковременными и не требовали прерывания лечения. Клинически значимое повышение (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы) уровня трансаминаз в сыворотке крови имело место у 0,8% пациентов, принимавших аторвастатин. Данное повышение было дозозависимым и обратимым у всех пациентов.

Более чем 3-х кратное превышение верхней границы нормы для уровня креатинкиназы (КК) в сыворотке наблюдалось у 2,5% пациентов, принимавших аторвастатин; похожий показатель наблюдался в ходе клинических исследований и для других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. 10-кратное превышение верхней границы нормы произошло у 0,4% пациентов, принимавших аторвастатин.

Побочные действия у детей

Часто

- головная боль
- боль в животе
- повышение уровня АЛТ, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови

Исходя из имеющихся данных, можно предполагать, что частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей, принимающих аторвастатин, такая же, как и у взрослых. В настоящее время имеются ограниченные сведения о долгосрочной безопасности препарата для пациентов детского возраста.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- активное заболевание печени или повышение активности трансаминаз сыворотки (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) неясного генеза
- пациенты с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом фермента LAPP-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы
- беременность и период лактации, а также женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции
- детский возраст младше 10 лет

Лекарственные взаимодействия

Влияние совместно принимаемых лекарственных средств на действие аторвастатина

Аторвастатин метаболизируется цитохромом P4503A4 (CYP3A4) и является субстратом для транспортных белков, например, транспортера печеночного захвата – OATP1B1. Одновременное применение лекарственных средств, являющихся ингибиторами CYP3A4 или транспортных белков, может привести к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови и повысить риск развития миопатии.

Также риск может возрасти при одновременном приеме аторвастатина с другими лекарственными средствами, способными вызывать миопатию, например, с производными фибриновой кислоты и эзетимибом.

Ингибиторы CYP3A4

Было доказано, что мощные ингибиторы CYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина. Одновременного применения мощных ингибиторов CYP3A4 (например, циклоспорина, телитромидина, кларитромидина, далавидина, стирепентола, кетона-

зола, вориконозола, итраконазола, позаконазола и ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т.д.) следует по возможности избегать. Если совместный прием данных лекарственных средств с аторвастатином неизбежен, следует уменьшить начальную и максимальную дозы аторвастатина, и рекомендуется соответствующий клинический мониторинг пациентов.

Ингибиторы CYP3A4 умеренного действия

Ингибиторы CYP3A4 умеренного действия (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут вызывать повышение концентрации аторвастатина в плазме. Повышенный риск миопатии наблюдается при использовании эритромицина в сочетании со статинами. Исследования взаимодействия лекарственных средств с изучением влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводились. Установлено, что амиодарон и верапамил ингибируют активность CYP3A4, поэтому их совместное использование с аторвастатином может привести к усилению его действия. Таким образом, необходимо назначать более низкую максимальную дозу аторвастатина и рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг пациентов при одновременном приеме препарата с ингибиторами CYP3A4 умеренного действия. Соответствующие клинические наблюдения рекомендуются после начала терапии или после коррекции дозы ингибитора.

Индукторы CYP3A4

Одновременный прием аторвастатина с индукторами цитохрома P4503A (например, с эфавирензом, рифампицином, зверобоем) может привести к переменному снижению концентрации аторвастатина в плазме. В связи с двойным механизмом взаимодействия рифампицина (индукцией цитохрома P4503A и ингибированием транспортера поглощения препарата печенью OATP1B1) рекомендуется одновременное применение аторвастатина и рифампицина, поскольку прием аторвастатина некоторое время после рифампицина вызывает значительное снижение концентрации аторвастатина в плазме. Однако влияние аторвастатина на концентрацию рифампицина в гепатоцитах не установлено, поэтому если сопутствующий прием неизбежен, необходимо проводить тщательное наблюдение за пациентами на предмет эффективности терапии.

Ингибиторы транспортных белков

Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин) могут усиливать общее воздействие аторвастатина. Эффект ингибирования транспортеров поглощения препарата печенью на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестен. Если сопутствующий прием неизбежен, рекомендуется уменьшить дозу и проводить клинический мониторинг эффективности терапии.

Гемфиброзил/производные фибровой кислоты

Монотерапия фибратами иногда вызывает проблемы со стороны мышечной системы, включая рабдомиолиз. Данный риск может возрастать при сопутствующем приеме фибровой кислоты и аторвастатина. Если сопутствующий прием неизбежен, для достижения терапевтической цели необходимо назначать самые малые дозы аторвастатина и осуществлять надлежащее наблюдение за пациентами.

Эзетимиб

Монотерапия эзетимибом вызывает проблемы со стороны мышечной системы, включая рабдомиолиз. Поэтому данный риск может возрастать при сопутствующем приеме эзетимиба и аторвастатина. Рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг таких пациентов.

Колестипол

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме была ниже (прибл. на 25%) по сравнению с сопутствующей терапией колестиполом и аторвастатином. Влияние на уровень липидов было больше, при одновременном приеме препаратов аторвастатина и колестипола в сравнении с уровнем при монотерапии данными препаратами.

Фузидиевая кислота

Исследования взаимодействия аторвастатина и фузидиевой кислоты не проводились. Как и в случае с другими статинами, в ходе послерегистрационных наблюдений за сопутствующей терапией аторвастатином и фузидиевой кислотой были отмечены проблемы со стороны мышц, в т.ч. рабдомиолиз. Механизм данного взаимодействия неизвестен. За пациентами следует осуществлять тщательное наблюдение, и в некоторых случаях временно приостановить назначение аторвастатина.

Колхицин

Несмотря на то, что исследования взаимодействия аторвастатина и колхицина не проводились, сообщались случаи миопатии при сопутствующей терапии аторвастатином и колхицином, и таким образом, следует соблюдать осторожность при назначении аторвастатина вместе с колхицином.

Эффект аторвастатина на совместно используемые лекарственные средства

Дигоксин

При совместном приеме многократных доз дигоксина и 10 мг аторвастатина равновесные концентрации дигоксина увеличивались незначительно. Пациенты, принимающие дигоксин, подлежат врачебному наблюдению.

Пероральные контрацептивы

Совместное использование аторвастатина и пероральных контрацептивов вызывает повышение концентрации норэтиндрона и этинилэстрадиола в плазме.

Варфарин

Признаков клинически значимого взаимодействия аторвастатина с варфарином не обнаружено.

Сообщалось об очень редких случаях клинически значимых взаимодействий с антикоагулянтами. Перед началом лечения аторвастатином и далее в начале лечения рекомендуется определять протромбиновое время у пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты.

Боцепревир

Рекомендуется снизить начальную дозу и осуществлять клинический мониторинг пациентов, принимающих аторвастатин и боцепревир одновременно. Ежедневная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг во время сопутствующей терапии боцепревиrom.

Применение в педиатрии

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только с участием взрослых. Степень взаимодействия ЛС у детей неизвестна. Выше представлены показатели взаимодействий для взрослых, поэтому при лечении детей необходимо принимать во внимание «Особые указания».

Особые указания

Действие на печень

До начала лечения и периодически после его окончания должны проводиться исследования функции печени. Также исследования функции печени должны проводиться у пациентов с какими-либо признаками или симптомами, указывающими на поражение печени. В случае повышения содержания «печеночных» трансаминаз, их уровень следует контролировать до достижения пределов нормы. Если повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, сохраняется, рекомендуется уменьшить дозу или полностью отменить прием.

Торвакард следует с осторожностью применять у пациентов, потребляющих чрезмерное количество алкогольных напитков и/или имеющих заболевания печени в анамнезе.

Пациенты, ранее перенесшие геморрагический инсульт или транзиторную ишемическую атаку

Для пациентов, перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт мозга, баланс рисков и преимуществ 80 мг аторвастатина является неопределенным. У таких пациентов до начала лечения следует тщательно рассмотреть потенциальный риск геморрагического инсульта.

Действие на скелетные мышцы

Торвакард, так же, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, может в редких случаях влиять на скелетные мышцы и вызывать миалгию, миозит, миопатию, которые могут прогрессировать до рабдомиолиза, заболевания, потенциально угрожающего жизни, характеризующегося значительным повышением уровня креатинфосфокиназы (в 10 раз выше верхней границы нормы (ВГН)), миоглобинемии и миоглобинурии, что может привести к развитию почечной недостаточности.

Торвакард следует с осторожностью назначать пациентам с предрасполагающими факторами развития рабдомиолиза. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) следует измерять до начала лечения статинами в следующих ситуациях:

- почечная недостаточность
- гипотиреоз
- наследственные мышечные расстройства в личном или семейном анамнезе
- случай мышечной токсичности, вызванной статином или фибратом в анамнезе
- заболевание печени в анамнезе и/или употребление алкогольных напитков в значительном количестве
- у пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) необходимость данных измерений следует рассматривать с учетом наличия других предрасполагающих факторов развития рабдомиолиза
- ситуации, при которых возможно увеличение уровня тех или иных веществ плазмы крови, например, при взаимодействии лекарственных средств, а также у особых групп пациентов, включая лиц с наследственными заболеваниями.

В таких ситуациях, риск лечения следует рассматривать относительно возможной пользы, и рекомендуется проводить клинический мониторинг. Терапию не следует начинать, если уровни КФК значительно выше (более чем в 5 раз выше ВГН) нормы.

Измерение уровня креатинкиназы

Не следует измерять уровень креатинфосфокиназы (КФК) после интенсивной физической нагрузки или при наличии вероятной альтернативной причины повышения КФК, так как это усложняет интерпретацию значений. Если уровни КФК значительно превышают исходный уровень (более чем в 5 раз выше ВГН), для подтверждения результата следует повторить исследования спустя 5–7 дней.

Информация для пациентов

Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно сообщать о возникновении мышечной боли, судорогах или слабости, особенно, если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. Если эти симптомы возникли в период лечения Торвакардом, то следует измерить уровни КФК. Если выявленные уровни КФК значительно повышены (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы), мышечные симптомы сильно выражены и вызывают ежедневный дискомфорт, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения.

Если симптомы преходящие, и уровни КФК возвращаются к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном применении Торвакарда или применении альтернативного статина в минимальных дозах и с тщательным мониторингом.

Прием аторвастатина должен быть прекращен, если будет выявлено клинически значимое повышение уровня КК (более чем в 10 раз выше ВГН), или если будет диагностирован рабдомиолиз либо подозрение на данное заболевание.

Сопутствующее лечение другими лекарственными средствами

Риск рабдомиолиза возрастает при приеме аторвастатина одновременно с некоторыми лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови, например, с мощными ингибиторами СYP3A4 или транспортными белками (такими как циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, далавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы ВИЧ-протеазы, в т.ч. ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, саквинавир, фосампренавир и т.д.). Кроме того, может возрасти риск миопатии при одновременном использовании гемфиброзила и других производных фибровой кислоты, боцепревира, эритромицина, ниацина и эзетимиба, телпрапира или комбинации типранавира/ритонавира. Вместо данных препаратов по возможности следует рассмотреть возможность назначения альтернативных (не взаимодействующих) лекарственных средств.

Очень редко сообщалось об иммунопосредованной некротической миопатии (ИОНМ) во время либо после лечения статинами. ИОНМ клинически характеризуется постоянной слабостью проксимальных мышц и повышающейся активностью креатинкиназы в сыворотке крови, имеющие продолжительный характер, несмотря на прекращение лечения статинами.

Если совместный прием данных препаратов с аторвастатином необходим, следует внимательно изучить пользу и риски сопутствующей терапии. Если пациенты принимают лекарственные средства, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме, рекомендуется назначать более низкую максимальную дозу аторвастатина. В случае применения сильных ингибиторов СYP3A4 необходимо назначать более низкую начальную дозу аторвастатина, а также рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг данных пациентов. Одновременное использование аторвастатина и фузидиевой кислоты не рекомендуется, поэтому на время лечения фузидиевой кислотой можно временно приостановить терапию аторвастатином.

Применение в педиатрии

Безопасность препарата и его влияние на развитие детей не установлены.

Интерстициальная болезнь легких

Были зарегистрированы исключительно редкие случаи интерстициальной болезни легких при особенно длительном приеме некоторых статинов. Наблюдались следующие симптомы: одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (усталость, потеря веса и лихорадочное состояние). Если есть подозрения на то, что у пациента интерстициальная болезнь легких, терапию статинами необходимо прекратить.

Сахарный диабет

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины как класс препаратов повышают уровень глюкозы в крови, а у некоторых пациентов с высоким риском развития диабета гипергликемия может достигнуть степени, при которой целесообразно назначение формального лечения диабета. Однако данный риск нивелируется снижением риска развития сосудистых заболеваний с помощью статинов и, следовательно, не должен быть причиной прекращения лечения статинами. Мониторинг пациентов, относящихся к группе риска (с уровнем глюкозы натощак 5,6–6,9 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м, повышенным уровнем триглицеридов, гипертензией), должен проводиться как клиническими, так и биохимическими

методами контроля в соответствии с национальными рекомендациями.

Грейпфрутовый сок

Употребление большого количества грейпфрутового сока на фоне приема аторвастатина не рекомендуется.

Вспомогательные вещества

Торвакард содержит лактозы моногидрат. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не должны принимать данный препарат.

Беременность

Торвакард противопоказан при беременности. Женщины детородного возраста должны применять надлежащие противозачаточные меры во время лечения Торвакардом. Никаких контролируемых клинических исследований аторвастатина с участием беременных женщин не проводилось. Имеются малочисленные сообщения о врожденных аномалиях после внутриутробного воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Исследования на животных показали, что препарат оказывает токсичное действие на репродуктивную функцию.

Лечение матери аторвастатином может уменьшить у плода концентрацию мевалоната, который является предшественником биосинтеза холестерина. Так как атеросклероз является хроническим процессом, отмена гипоплипидемической терапии в период беременности имеет незначительное влияние на долгосрочные риски, связанные с первичной гиперхолестеринемией. Поэтому Торвакард не следует принимать беременным женщинам, женщинам, которые планируют беременность или подозревают, что они беременны. Лечение Торвакардом необходимо отменить на время беременности, или пока не будет точно установлено, что женщина не беременна.

Период лактации

Данные о том, выводится ли аторвастатин с человеческим молоком, отсутствуют. У крыс концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме сходна с их концентрацией в молоке. Из-за возможности возникновения серьезных побочных эффектов женщины, принимающие Торвакард, не должны кормить детей грудью. Аторвастатин противопоказан в период кормления грудью.

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

Учитывая побочные действия препарата, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: специального антидота не имеется. Если произошла передозировка Торвакарда, лечение пациента должно быть симптоматическим, также следует провести функциональные печеночные тесты и контролировать уровни КФК в сыворотке. Поскольку аторвастатин связывается с белками плазмы крови, гемодиализ малоэффективен.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые оболочкой, по 10 мг, 20 мг, 40 мг. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из Al/Al. По 3 или 9 контурной ячейковой упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Срок хранения

2 года
Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Санек Фармасьютикалс а.с., Уладцкая Республика
Владелец регистрационного удостоверения
Зентива к.с., Чешская Республика

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
Республика Казахстан, 050013,
г. Алматы, ул. Фурманова, 187 Б
телефон: +7 (727) 244-50-96
факс: +7 (727) 258-25-96
e-mail: quality.info@sanofi.com

Трансплантация клеток поджелудочной железы: прорыв в лечении сахарного диабета 1-го типа?

Положительные результаты III фазы клинических испытаний нового метода лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, заключающегося в пересадке клеток островков Лангерганса, можно назвать прорывом в лечении заболевания. Ученые Медицинской школы Файнберга Северо-Западного университета (Northwestern University Feinberg School of Medicine), США, считают, что данный метод является хорошим вариантом для пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, у которых регистрируют случаи гипогликемии. Кроме того, специалисты утверждают, что трансплантация клеток поможет таким больным отказаться от пожизненного применения инсулина. Свои выводы ученые опубликовали на страницах журнала Американской ассоциации сахарного диабета (American Diabetes Association) «Diabetes Care».

Сахарный диабет 1-го типа составляет около 5% общего количества случаев диабета в США. Заболевание развивается при потере β -клетками поджелудочной железы свойства продуцировать инсулин, необходимый для утилизации глюкозы клетками организма. Больные сахарным диабетом 1-го типа вынуждены пожизненно применять инсулин для регуляции уровня глюкозы в плазме крови. Тем не менее даже при таком лечении уровень глюкозы в плазме крови продолжает колебаться, тем самым негативно влияя на работу организма человека.

В некоторых случаях у лиц с сахарным диабетом 1-го типа развивается гипогликемия (снижение уровня глюкозы в плазме крови <70 мг/дл), ранними признаками которой являются повышенное потоотделение, спутанность сознания, нечеткость/нарушение зрения и усталость. Однако организм некоторых пациентов перестает сигнализировать о возникшей патологии – у больного развивается гипогликемическая неосведомленность. Такие пациенты более склонны к возникновению серьезных осложнений гипогликемии: судорог, комы и даже смерти. Избежать этого возможно с помощью использования специальных систем мониторинга уровня глюкозы, а также поведенческой терапии, однако это работает далеко не у каждого пациента. Именно для таких больных хорошей альтернативой традиционной терапии может стать трансплантация островковых клеток поджелудочной железы.

В текущее исследование специалисты включили 48 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа с гипогликемической неосведомленностью и ча-



стыми осложнениями из-за этого. Все пациенты перенесли хотя бы 1 трансплантацию островковых клеток от умершего донора. Сама процедура является минимально инвазивной и заключается в введении через небольшой катетер очищенных донорских клеток в портальную вену, которая переносит кровь в печень. Одной процедуры достаточно для того, чтобы клетки имплантировались в поджелудочную железу и через некоторое время начали вырабатывать инсулин. Однако до момента их полноценного функционирования пациент нуждается в регулярном введении инсулина и контроле уровня глюкозы в плазме крови.

В дальнейшем пациентам, нуждающимся в введении инсулина даже по прошествии 75 дней после операции (25 пациентов), проводили вторую трансплантацию. Ученые оценивали уровень глюкозы в плазме крови, наличие гипогликемической неосведомленности и случаев ее осложнений через 1 и 2 года после трансплантации.

Через 1 год после проведения операции у 88% пациентов отмечали уровни глюкозы в плазме крови, близкие к норме, гипогликемическая осведомленность была восстановлена и, как следствие, ее осложнений не регистрировали. Даже через 2 года этот эффект сохранялся у 71% пациента. Кроме того, через 1 год 52% пациентов смогли полностью отказаться от инсулина.

Однако существенной проблемой методики является необходимость в пожизненной иммуносупрессивной терапии, что в текущем исследовании привело к развитию побочных эффектов у 5 участников (снижение функции почек), у 2 из которых возникла инфекция, связанная с применением иммуносупрессивных препаратов.

Whiteman H. (2016) Pancreatic cell transplantation: a breakthrough for type 1 diabetes? *Medical News Today*, 19 April (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/309275.php>).

Анна Антонюк

Сахарный диабет 2-го типа может быть обратим

Сахарный диабет (СД) 2-го типа потенциально обратим при соблюдении крайне низкокалорийной диеты и тщательном контроле массы тела – к такому выводу в ходе новой работы пришли ученые из Нью-каслского университета (Newcastle University), Великобритания, под руководством доктора Сары Стевен (Sarah Steven). Результаты исследования представлены онлайн в журнале «Diabetes Care».

Участниками данной работы стали 30 пациентов с СД 2-го типа и избыточной массой тела. Эндокринная патология у них диагностирована в период от 6 мес до 23 лет назад. В ходе работы участникам предложили придерживаться двухэтапного плана питания. На 1-м этапе они в течение 8 нед 3 раза в сутки получали жидкий заменитель пищи, содержащий 43% углеводов, 34% белка и 19,5% жира. Энергетическая ценность такого рациона



составляла 624 ккал/сут. Кроме того, пациентам разрешали употреблять некрахмалистые овощи (лиственная зелень, капуста, лук, перец, редис) и выпивать около 2 л воды. Всем им оказывали очную или виртуальную поддержку. Через 8 нед в питание участников постепенно вводили твердую пищу и доводили энергетическую ценность рациона до 1600-2000 ккал/сут, акцентируя особое внимание на объеме порций. Анализировать состояние пациентов ученые продолжали в течение не менее 6 дней после возврата к твердой пище, критерием ремиссии СД 2-го типа они считали уровень глюкозы в плазме крови натощак $\leq 6,9$ ммоль/л. Двум пациентам, у которых уровень глюкозы в плазме крови натощак превышал 10 ммоль/л, были назначены сахароснижающие препараты.

Проанализировав полученные результаты, авторы работы отметили, что средняя масса тела пациентов до исследования составляла 98,0 кг, после завершения первого этапа – 84,7 кг ($p < 0,001$), в конце работы – 84,7 кг. У части пациентов (1-я группа), для которых предложенный вариант терапии оказался эффективным, средний уровень глюкозы в плазме крови натощак снизился с 8,8 до 6,1 ммоль/л без дополнительного приема саха-

роснижающих препаратов. У оставшихся участников (2-я группа) средний уровень глюкозы в плазме крови натощак снизился с 13,1 до 12,9 ммоль/л. Несмотря на показатели гликемического контроля, у всех пациентов через 6 мес после начала работы отмечали нормализацию артериального давления и снижение уровня липопротеидов низкой плотности. Содержание гликозилированного гемоглобина оставался постоянным в течение 2-й части исследования и составлял у представителей 1-й группы 5,8-5,9% ($p=0,540$), а 2-й – 7,8-8,0% ($p=0,481$).

Ученые подчеркнули, что интенсивность уменьшения массы тела в ходе 1-го этапа исследования была практически равной у представителей обеих групп (15,8 против 13,6%; $p=0,06$). Однако они отметили, что длительность протекания основного заболевания у участников 1-й группы была значительно меньше, чем у пациентов 2-й (3,8 против 9,8 года; $p=0,007$), причем первые были моложе (52,0 против 59,9 года; $p=0,032$). Кроме того, у пациентов 1-й группы в начале исследования был ниже средний уровень глюкозы в плазме крови натощак и выше уровень инсулина ($p=0,005$). Возможно, это связано с тем, что через какое-то время после развития СД 2-го типа способность клеток поджелудочной железы к синтезу инсулина заметно снижается. Исследователи отметили, что в данном случае существовала положительная корреляционная связь между уровнем глюкозы в плазме крови натощак и длительностью протекания СД 2-го типа ($p=0,001$). Содержание инсулина в плазме крови снижалось у всех участников на 1-м этапе работы и оставалось стабильным на протяжении всего исследования.

Рассуждая о полученных результатах, авторы исследования подчеркнули, что в момент диагностики СД 2-го типа каждый пациент должен получать информацию о том, что данная патология является потенциально обратимой при условии существенного уменьшения массы тела. Этот подход не самый простой, однако он является эффективным, и людям, столкнувшимся с изучаемым эндокринным расстройством, следует рассмотреть его в качестве возможного варианта лечения.

Комментируя данную работу, эксперт по ожирению доктор Ария М. Шарма (Arya M. Sharma) из Альбертского университета (University of Alberta), Эдмонтон, Канада, резюмировала, что в ходе данного исследования ученые получили еще одно доказательство того, что похудение является эффективным методом для достижения ремиссии СД 2-го типа, однако не исключено, что при последующем увеличении массы тела симптомы заболевания проявятся снова.

Steven S., Hollingsworth K.G., Al-Mrabeh A. et al. (2016) Very-low-calorie diet and 6 months of weight stability in type 2 diabetes: pathophysiologic changes in responders and nonresponders. *Diabetes Care*, March 21 [Epub ahead of print].

Tucker M.E. (2016) Very low-calorie diet may trigger type 2 diabetes remission. *Medscape*, March 28 (<http://www.medscape.com/viewarticle/861035>).

Юлия Котикович

ЮНИГАММА®

UNIGAMMA®

КОМПЛЕКС НЕЙРОТРОПНЫХ ВИТАМИНОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ, НЕВРИТОВ И КОРЕШКОВЫХ СИНДРОМОВ



**УСКОРЯЕТ РЕГЕНЕРАЦИЮ
НЕРВНОЙ ТКАНИ**

**СПОСОБСТВУЕТ
ВОССТАНОВЛЕНИЮ МИЕЛИНОВОЙ
ОБОЛОЧКИ**

**УЛУЧШАЕТ ПРОВЕДЕНИЕ
НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА**

СПОСОБСТВУЕТ УСИЛЕНИЮ КРОВотоКА



Показания к применению: полиневропатии (диабетическая, алкогольная), невриты и невралгии, корешковый синдром, ишиас, люмбаго, плекситы, межреберная невралгия, невралгия тройничного нерва, парез лицевого нерва. **Способ применения и дозы:** внутрь, по 1 таблетке 1 раз/день после еды. В тяжелых случаях, можно увеличить количество приемов до 3 раз в сутки. Продолжительность лечения и повторные курсы – по рекомендации врача. Не рекомендовано лечение высокими дозами препарата более 4-х недель. **Побочные действия:** возможны: аллергические реакции, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, повышение кислотности желудочного сока, повышенная потливость, угревая сыпь, тахикардия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность и период лактации. **Лекарственные взаимодействия:** этиловый спирт снижает абсорбция бенфотиамина; бенфотиамин полностью разрушается в растворах, содержащих сульфиты, медь, при pH более 3; бенфотиамин несовместим с хлоридом ртути, йодидом, фенобарбиталом, рибофлавином, бензилпенициллином, леводопой, циклосерином, пеницилламином, и сульфонидами. **Особые указания:** Не превышать рекомендуемую дозировку. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

PK-LS-5N-020644 от 18.06.2014 г. до 18.06.2019 г. № 626 от 11.04.2016 г.



Представительство «Юнифарм, Инк.» (США) в РК

г. Алматы, ул. Наурызбай батыра 17, офис 106; Тел.: +7 (727) 244-50-04, факс: +7 (727) 244-50-06; E-mail: info@unipharm.kz



ДИАБЕТОН® MR 60 мг

Делимая таблетка

Контроль сахарного диабета 2 типа



Торговое название: Диабетон® MR

Международное непатентованное название: Гликлазид

Лекарственная форма: Таблетки с модифицированным высвобождением, 60 мг

Показания к применению: сахарный диабет 2-го типа у взрослых, когда соблюдение диеты, физическая нагрузка и снижение веса оказываются недостаточными для адекватного контроля уровня глюкозы в крови

Способ применения и дозы:

Препарат предназначен только для взрослых пациентов. Таблетку(и) рекомендуется принимать во время завтрака. В случае пропуска приема очередной дозы на следующий день дозу увеличивать нельзя.

Суточная доза Диабетона® MR составляет от 30 до 120 мг (от ½ до 2 таблеток). Доза препарата подбирается в зависимости от индивидуальной метаболической реакции пациента. Рекомендуемая начальная доза составляет 30 мг в день (½ таблетки Диабетона® MR 60 мг). При неадекватном контроле уровня глюкозы суточная доза препарата может быть постепенно увеличена до 60, 90 или 120 мг. Интервал между каждым увеличением дозы должен составлять не менее 1 месяца, кроме пациентов у которых уровень глюкозы после 2 недель приема уровень глюкозы не снизился. Максимальная рекомендуемая доза составляет 120 мг в день.

Одна таблетка Диабетона® MR 60 мг эквивалентна двум таблеткам Диабетона® MR 30 мг. Таблетка Диабетона® MR 60 мг легко делится, позволяя адаптировать дозировку препарата. Способы применения для особых групп пациентов см. инструкцию по медицинскому применению.

Побочные действия: Гипогликемия, расстройства желудочно-кишечного тракта, обратимые нарушения картины крови и функции печени, аллергические кожные реакции, преходящие нарушения зрения, особенно в начале лечения и др. см. инструкцию.

Противопоказания: известная повышенная чувствительность к гликлазиду или одному из вспомогательных компонентов препарата, а также к другим препаратам группы сульфонилмочевины или сульфонидам, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, прекоматозное состояние и диабетическая кома, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, терапия миконазолом, период беременности и лактации.

Лекарственные взаимодействия: Совместный прием Диабетона® MR и миконазола противопоказан в связи с риском развития гипогликемии. Диабетон® MR не рекомендуется применять одновременно с фенилбутазоном и алкоголем, и с даназолом ввиду риска повышения уровня глюкозы в крови. При необходимости назначения такой комбинации следует тщательно контролировать уровень глюкозы в крови и моче, а в некоторых случаях откорректировать дозу Диабетона® MR на время терапии даназолом и после нее, др. Лекарственные взаимодействия см. инструкцию.

Особые указания: Гипогликемия. Препарат следует назначать только при условии регулярного приема пищи пациентом (включая завтрак). Риск возникновения гипогликемии повышается при низкокалорийной диете, после продолжительных или чрезмерных физических нагрузок, употреблении алкоголя или в случае комбинированного приема нескольких гипогликемических препаратов.

Пациент должен быть проинформирован о важности соблюдения диеты, необходимости регулярной физической нагрузки и регулярного контроля уровня глюкозы в крови. Больным и членам их семей необходимо разъяснить опасность гипогликемии, рассказать о ее симптомах, способах лечения и факторах, предрасполагающих к развитию этого осложнения.

Гипогликемическая эффективность любого перорального противодиабетического препарата, в том числе Диабетона® MR, у многих больных со временем уменьшается в связи с прогрессированием диабета или снижением реакции на препарат (вторичное отсутствие эффекта терапии). Заключение о вторичном отсутствии эффекта терапии можно делать только после адекватной коррекции дозы и при соблюдении больным режима питания.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или потенциально опасными механизмами
Следует проявлять осторожность при управлении автотранспортом или другими механизмами, особенно в начале терапии.

Условия отпуска из аптек: По рецепту

Производитель: Les Laboratoires Servier Industrie (Ле Лаборатуар Сервье Индастри), Франция

РК-ЛС-4-№018104 от 10.08.2011

Разрешение № 4434 от 20.11.2013 до 10.08.2016

Дополнительная информация может быть получена по адресу:

Представительство Les Laboratoires Servier в Республике Казахстан.

Республика Казахстан, г. Алматы, пр-т Достык, 310 г, Бизнес центр, 3 этаж

Тел.: +7(727) 386 76 62/63/64/65

Факс: +7(727) 386 76 67, www.servier.com

