

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Диабетическая нефропатия**

**Физическая нагрузка
и качество жизни
при сахарном диабете 2 типа**

**Диффузный эутиреоидный
зоб – алгоритмы лечения
и профилактики**

**Эндогенный гиперкортицизм
среди пациентов
с ожирением: причина
или конкурирующее
заболевание**

**Эффективная стратегия
лечения синдрома
диабетической стопы**



№14 (75), 2016

**Эндокринология
Тиреодология**



АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА¹

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

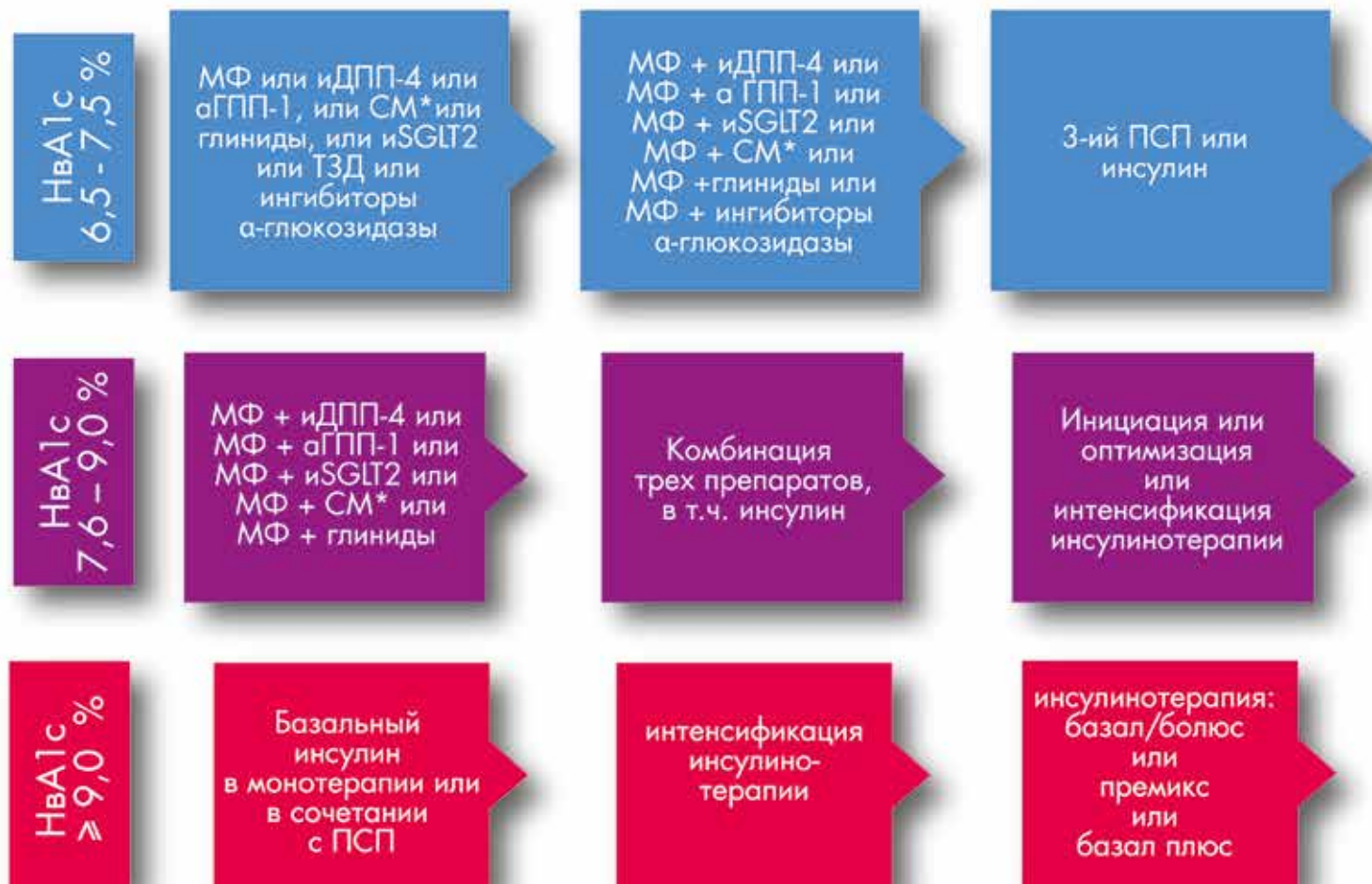
АССОЦИАЦИЯ
ВРАЧЕЙ - ЭНДОКРИНОЛОГОВ
КАЗАХСТАНА

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)
Абсеитова 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)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичадзе 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 Нұртолқын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
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

№ 14 (75), 2016

Эндокринология. Тиреодология

Уважаемые читатели!



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

Известно, что сахарный диабет является
тяжелым хроническим прогрессирующим
заболеванием, распространенность кото-
рого неуклонно растет во всем мире. Управ-
ление этим заболеванием на протяжении
многих лет направлено на профилактику
как острых, так и хронических осложнений
и предусматривает коррекцию метаболи-
ческих, гемодинамических, неврологических
нарушений и снижение веса, что требует
многофакторной терапии. В этом номе-
ре мы представляем статьи, в которых

нашли отражение передовые научные достижения в лечении как самого
сахарного диабета, так и его осложнений. Это диабетическая нефропа-
тия, синдром диабетической стопы.

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

Вы узнаете, нужно ли лечить сахарный диабет у беременных.

Также представлен ряд статей, в которых подробно описан опыт при-
менения различных препаратов, основанный на результатах клиниче-
ских исследований.

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и про-
сит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зареги-
стрироваться на сайте www.chil.kz.

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного
чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Диабетическая нефропатия6

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Гестационный диабет: тактика ведения беременных 15

Доказательная медицина в реальной клинической практике: исследование START. *Б.Н. Маньковский* 20

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Glucagon increases energy expenditure independently of brown adipose tissue activation in humans.
V. Salem, C. Izzì-Engbeaya, C. Coello, D. B. Thomas, E. S. Chambers, A. N. Comminos, A. Buckley, Z. Win, A. Al-Nahhas, E. A. Rabiner, R. N. Gunn, H. Budge, M. E. Symonds, S. R. Bloom, T. M. Tan & W. S.Dhilllo 27

Эффективность Глюкофажа XR в лечении СД 2 типа. *А.Ж. Ильмалиева, Г.К. Молдабек, Ж.А. Аканов* 36

Физическая нагрузка и качество жизни при сахарном диабете 2 типа.
А.В. Петров, Д.В. Шокарева, С.Ю. Панова, Л.Г. Стронгин, А.В. Разумовский 45

Оценка эффективности терапии бенфотиамином («Мильгамма Моно 300®») у больных сахарным диабетом 2 типа. *Ж.С. Альбекова, А.В. Базарова, В.Н. Зеленская, С.Ю. Князькова* 52

ОБЗОРЫ

Эндогенный гиперкортицизм среди пациентов с ожирением: причина или конкурирующее заболевание.
Ж.Е. Белая, А.В. Воронцов, А.В. Ильин, А.Ю. Григорьев, Л.Я. Рожинская 56

Современные возможности эффективной и безопасной базальной инсулинотерапии у больных с сахарным диабетом 1 и 2 типа с использованием нового инсулина длительного действия деглудек (Тресиба®).
А.В. Базарова, Г.Б. Туксаитова, Ж.С. Альбекова, С.Ю. Князькова..... 61

Церебральное преждевременное половое развитие: пересмотр диагноза и терапевтическое управление.
Vinfcius Nahime Brito, Angela Maria Spinola-Castro, Cristiane Kochi, Cristiane Kopacek, Paulo César Alves da Silva, Gil Guerra-Junior 66

Диабет. Время менять представления. *Э.К. Мухамеджанов, Э.А. Ансамаров* 78

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Эмпаглифлозин: новая эра в лечении сахарного диабета 2 типа. *Т.Ю. Демидова, В.В. Салухов* 82

КЛУБ ЭНДОКРИНОЛОГОВ: ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Роль поражения венозной системы в патогенезе синдрома диабетической стопы.
Г.А. Смирнов, В.В. Петрова, Т. Гвазава, А.В. Ремезов, В.П. Акимов 90

Эффективная стратегия лечения синдрома диабетической стопы. *В.Н. Скибун* 97

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Лечение сахарного диабета 2 типа: вечно молодой метформин. *В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко* 104

Диффузный эутиреоидный зоб. Алгоритмы лечения и профилактика препаратами йода.
Лекция. *Е.А. Трошина* 108

Влияние статинов на риск возникновения новых случаев сахарного диабета.
С.В. Шалаев, З.М. Сафиуллина 120

Прегабалин в практике врача-эндокринолога. *В.И. Панькив, Ш.С. Абубакирова*..... 124

Клеточные технологии в лечении синдрома диабетической стопы. *Р.Ш. Нуралин, Э.А. Ансамаров*..... 132

НОВОСТИ 136

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



* Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей

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

Подписка на сайте: www.chil.kz

Клинический протокол диагностики и лечения: Диабетическая нефропатия

Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 28 июня 2016 года. Протокол №6

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9
 Дата разработки/пересмотра протокола
 Пользователи протокола
 Категория пациентов
 Шкала уровня доказательности
 Определение
 Классификация
 Диагностика и лечение на амбулаторном уровне
 Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации
 Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи
 Диагностика и лечение на стационарном уровне
 Медицинская реабилитация
 Паллиативная помощь
 Сокращения, используемые в протоколе
 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных
 Указание на отсутствие конфликта интересов
 Список рецензентов
 Список использованной литературы

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10

- E.10.2 Сахарный диабет 1 типа с поражением почек
- E.11.2 Сахарный диабет 2 типа с поражением почек
- E.12.2 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с поражением почек
- E.13.2 Другие уточненные формы сахарного диабета с поражением почек
- E.14.2 Сахарный диабет неуточненный с поражением почек

МКБ-9

- 39.27 артериовеностомия в целях почечного диализа;
- 39.42 ревизия артериовенозного шунта, необходимого для почечного диализа;
- 39.43 удаление артериовенозного шунта, необходимого для почечного диализа;
- 54.98 перитонеальный диализ;
- 39.95 гемодиализ.

3. Дата разработки/пересмотра протокола:

2016 год.

4. Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, нефрологи, эндокринологи, урологи, акушеры-гинекологи, реаниматологи.

5. Категория пациентов: взрослые.

6. Шкала уровня доказательности:

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

7. Определение: Диабетическая нефропатия (Диабетическая болезнь почек) – клинический синдром, характеризующийся персистирующей альбуминурией (АУ) более 30 мг/сут., обнаруженной как минимум 2 раза в течение 3–6 месяцев с прогрессивным снижением СКФ и повышением артериального давления (АД) [1].

NB! При наличии ДН обязательно выставляется диагноз «Хроническая болезнь почек» с определением ее стадии, указывающей на функциональное состояние почек (смотрите КП «ХБП у взрослых»).

8. Классификация

1. Клиническая:

При наличии персистирующей патологической экскреции альбумина в моче (таблица 1), необходимо определять уровень креатинина в сыворотке крови с последующим расчетом СКФ по формуле Кокрофта-Голта и классифицировать как ХБП с определением стадии, соответственно уровню СКФ.

Формула Кокрофта-Голта:

$$\text{СКФ (мл/мин.)} = \frac{(140 - \text{возраст (г)} \times \text{вес (кг)} \times \text{Коеф. (для муж. - 1,23, для жен. - 1,05)}}{\text{сывороточный креатинин (мкмоль/л)}}$$

* – Коэффициент «140» может варьировать в зависимости от возраста

Таблица 1. Патологическая экскреция альбумина

Категория	Уровень альбумина в суточной моче, мг/сут.	Уровень альбумин/креатининового коэффициента, мг/г	Уровень альбумин/креатининового коэффициента, мг/ммоль
Норма	<30	<30	<2,5 (М) <3,5 (Ж)
Повышение экскреции альбумина в моче*	≥30	≥30	≥2,5 (М) ≥3,5 (Ж)

* – исторически уровень альбуминурии между 30 и 299 мг назывался микроальбуминурией, более 300 мг – макроальбуминурией.

NB! Определение альбумина в моче без одновременного определения креатинина в моче может приводить как к ложноотрицательным, так и к ложноположительным результатам в связи с различной степенью концентрации мочи, вследствие гидратации и других факторов. Достоверным является определение отношения альбумина к креатинину в моче – альбумин/креатининовый коэффициент.

2. Морфологическая (Классификация общества почечных патологов):

- Класс I: Изолированное утолщение гломерулярной базальной мембраны;
- Класс II: Незначительное (класс IIa) или выраженное (класс IIb) расширение мезангия;
- Класс III: Нодулярный интеркапиллярный гломерулосклероз (Как минимум 1 узел Киммелстия-Вильсона);
- Класс IV: Выраженный диабетический склероз.

Стадии и классификации ХБП по уровню альбуминурии смотрите КП ХБП.

9. Диагностика и лечение на амбулаторном уровне:

1) Диагностические критерии

Жалобы:

- снижение аппетита;
- жажда;
- кожный зуд;
- неприятный вкус во рту;
- тошнота;
- слабость;
- утомляемость;
- сонливость;
- частое мочеиспускание.

Анамнез:

- клинически установленный диагноз «Сахарный диабет».

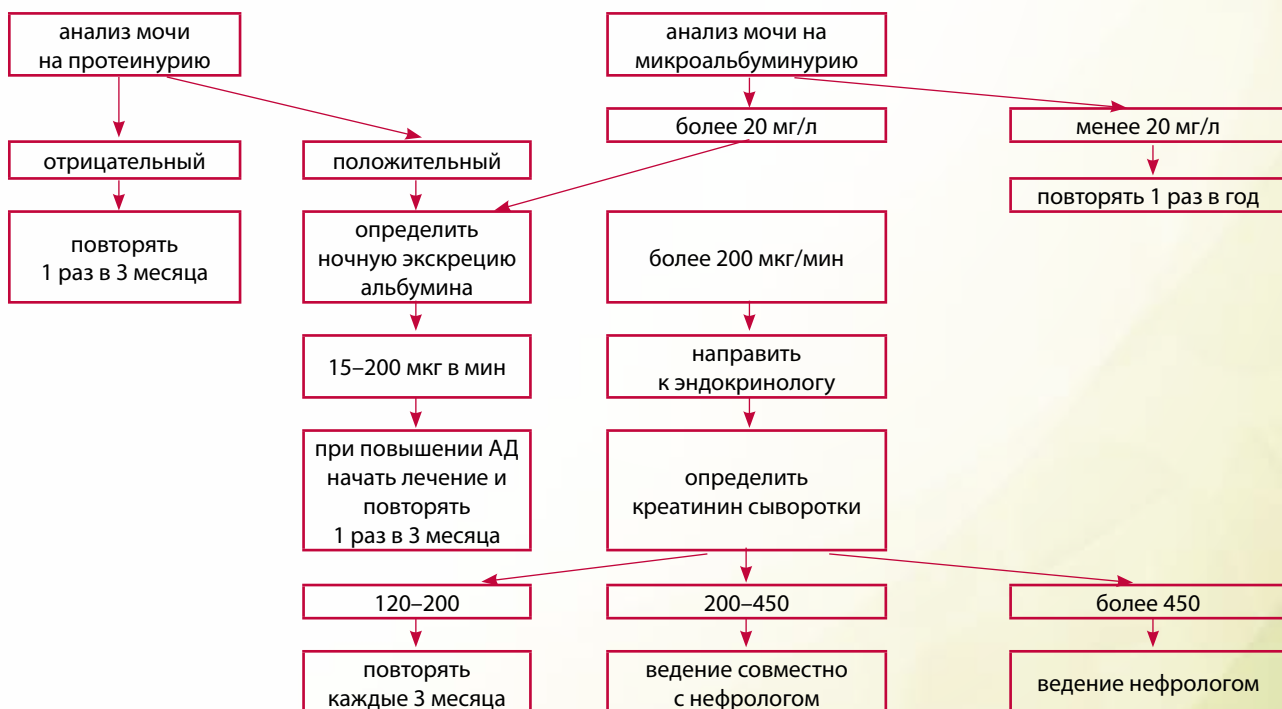


Рисунок 1. Диагностический алгоритм диабетической нефропатии

Физикальное обследование:

- отеки (от минимальных периферических до полостных и анасарки).

Лабораторные исследования:

Анализ мочи:

- альбуминурия (тест на альбуминурию необходимо проводить при СД 1 типа через ≥ 5 лет, при СД 2 типа сразу при установлении диагноза);
- повышение отношения Альбумин/Креатинин (А:С) в моче;
- протеинурия от минимальной до нефротического уровня (более 3 г/сут.);
- глюкозурия;
- гипоальбуминемия;
- гипопротеинемия.

Биохимический анализ крови:

- гипергликемия;
- гиперлипидемия;

- повышение уровней мочевины и креатинина;
- повышение уровня мочевой кислоты;
- повышение уровня калия, фосфора;
- повышение уровня паратиреоидного гормона;
- повышение СКФ (гиперфилтрация), так и снижение СКФ;
- повышение уровня гликозилированного гемоглобина;
- нарушение гликемического профиля.

Инструментальные исследования:

- УЗИ брюшной полости – могут быть выявлены наличие свободной жидкости (асцит);
- УЗИ почек – увеличение размеров почек, расширение и застой мочи в ЧЛС.

2) Диагностический алгоритм:

NB! Тест на альбуминурию необходимо проводить при СД 1 типа через ≥ 5 лет, при СД 2 типа сразу при установлении диагноза.

3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Признак	Нефротический синдром	Хронический нефритический синдром	Гипертоническая/диабетическая нефропатия
Начало заболевания	С появления отеков на ногах, лице, может принимать волнообразное течение	От случайно выявленной микрогематурии/протеинурии до эпизодов макрогематурии, появления отеков и повышения АД	Известные в анамнезе сахарный диабет более 5–10 лет, длительная артериальная гипертензия
Отеки и кожные покровы	+++	+	-/+/+/+++ При наличии ХСН и диабетической стопы могут быть трофические изменения кожи
Артериальное давление	N (50%), иногда гипотония	При изолированной гематурии/протеинурии может быть -N, при нефритическом синдроме чаще	Гипертония различной степени
Гематурия	Нехарактерна. Появляется при смешанном нефро+нефритическом синдроме	Постоянная от микрогематурии до эпизодов макрогематурии	Микрогематурия +/-
Протеинурия	Более 3,5 г/сут.	Менее 3 г/сут.	От альбуминурии до протеинурии нефротического характера
Гиперазотемия	Транзиторная на фоне активности НС, нарастает в зависимости от срока давности болезни	При изолированной гематурии/протеинурии нехарактерна. При нефритическом синдроме нарастает постепенно с прогрессированием заболевания	Зависит от срока давности болезни и момента диагностики
Изменения со стороны других органов и систем	Симптомы гипергидратации	Системность при васкулитах	Поражение органов мишеней: ретинопатия, ГЛЖ, диабетическая стопа

4) Тактика лечения:

Стадия ДН	Тактика лечения
ХБП С1–3 А2	<ul style="list-style-type: none"> Достижение индивидуальных целевых значений НbA1с; Умеренное ограничение животного белка (не более 1,0 г/кг массы тела в сутки); Ингибиторы АПФ или БРА как препараты выбора (противопоказаны при беременности); Комбинированная гипотензивная терапия для достижения целевого АД (<130/80 мм рт.ст.); Коррекция дислипидемии; Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа); Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты); Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур.

ХБП С1–3 А3	<ul style="list-style-type: none"> • Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c; • Ограничение животного белка (не более 0,8 г/кг массы тела в сутки); • Ингибиторы АПФ или БРА как препараты выбора (противопоказаны при беременности); • Комбинированная АГ-терапия для достижения целевого АД (<130/80 мм рт.ст.); • Коррекция дислипидемии; • Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа); • Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты); • Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур; • Контроль статуса питания.
ХБП С4	<ul style="list-style-type: none"> • Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c; • Ограничение животного белка (не более 0,8 г/кг массы тела в сутки); • Ингибиторы АПФ или БРА как препараты выбора; уменьшение дозы при СКФ<30 мл/мин./1,73 м²; • Комбинированная АГ-терапия для достижения целевого АД (<130/85 мм рт.ст.); • Коррекция гиперкалиемии; • Коррекция дислипидемии; • Коррекция минерально-костных нарушений; • Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа); • Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты); • Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур; • Контроль статуса питания.
ХБП С5	<ul style="list-style-type: none"> • Гемодиализ; • Перитонеальный диализ; • Трансплантация почки.

NB! Лечение ДН должно быть основано на своевременной оценке и коррекции основных факторов риска развития ДН – гипергликемии и артериальной гипертензии (УД – 1А).

NB! У больных ДН следует рассматривать целевой уровень HbA1c 6,5–7,0% с поправкой на индивидуальные особенности пациента (УД – 2В).

NB! Основной целью терапии развившейся ДН является предупреждение развития ТПН и снижение сердечно-сосудистых рисков.

NB! Лечебные мероприятия должны воздействовать на основные патогенетические механизмы и факторы риска, влияющие на развитие и прогрессирование ДН; наибольшая эффективность в отношении замедления прогрессирования ДН может быть достигнута при многофакторном подходе (УД – 2С).

Немедикаментозное лечение:

- **Изменения стиля жизни.** Пациентам с ДН следует рекомендовать терапевтические изменения стиля жизни, касающиеся ограничения потребления хлорида натрия и белка с пищей, отказ от курения и коррекцию массы тела.
- **Изменения в диете:** ограничения потребления NaCl и белка. Для СД характерна почечная ретенция и увеличение пула обмениваемого натрия, что является причиной АГ и снижения эффективности ряда антигипертензивных препаратов (ИАПФ, БРА, БКК).
- **Суточное потребление NaCl следует сократить до 3–5 г/сутки.**
- **Ограничение потребления белка до 0,8 г/кг/сутки** может несколько замедлять прогресси-

рование ДН (Pedrini M.T. et al., 1996; Andersen S. et al., 2000). Целесообразно частично заменять животные белки растительными. Имеет значение и ограничение в диете животных при увеличении содержания полиненасыщенных жиров (Gross J.L. et al., 2002; Ros E. et al., 2004). Калорийность пищи должна составлять около 30–35 ккал/кг/сутки.

- **Отказ от курения** является одним из необходимых моментов изменения стиля жизни пациента с СД, поскольку определено показано, что эта вредная привычка ассоциирована и с риском развития ДН, и с ее ускоренным прогрессированием (Orth S.R., 2002).
- **Снижение массы тела** необходимо при ИМТ>27 кг/м².

Медикаментозное лечение:

Контроль гликемии.

В любой стадии ДН необходимо стремление к снижению гликированного гемоглобина до индивидуального целевого уровня (6,5–7,0%). При планировании метаболического контроля следует учитывать уровень СКФ (УД – 1А).

У пациентов с СД 2 типа: при СКФ<60 мл/мин. не следует использовать метформин, глибенкламид; при СКФ<30 мл/мин. требуется коррекция дозы большинства препаратов, в том числе инсулина.

Особенности лечения АГ при ХБП с диабетической нефропатией:

- целевым уровнем АД при диабетической нефропатии с ХБП является <130/80 мм рт.ст. (УД – В) [13];
- препаратом первой линии является иАПФ и

- БРА-II, далее диуретики, бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов (УД – А) [13];
- иАПФ более эффективны при СД 1 типа, а БРА-II при СД 2 типа (снижение протеинурии);
- при соотношении протеин/креатинин мочи более чем 500–1000 мг/г возможно применение максимальных доз иАПФ и БРА-II, или их комбинированное применение;
- отмена/замена иАПФ и БРА-II другими препаратами: при снижении уровня СКФ >30% от исходного уровня в течение 4 недель, и/или нарастание гиперкалиемии >5,5 ммоль/л.

NB! Сахароснижающие препараты, допустимые к применению на различных стадиях ХБП, смотрите КП ХБП.

Коррекция дислипидемии:

- у больных ДН целью гиполипидемической терапии является уровень ЛПНП <2,5 ммоль/л и <1,8 ммоль/л для пациентов с сердечно-сосудистой патологией (УД – 2В);
- коррекцию дислипидемии при СД 2 типа следует начинать вне зависимости от достижения компенсации углеводного обмена.

Статины – препараты первой линии для снижения уровня ХЛНП

Показания к назначению статинов (всегда – в дополнение к мероприятиям по изменению образа жизни):

- при уровне ХЛНП, превышающем целевые значения;
- независимо от исходного уровня ХЛНП у больных СД с диагностированной ИБС;
- если цели не достигаются, несмотря на использование максимально переносимых доз статинов, то удовлетворительным результатом терапии считается снижение концентрации ХЛНП на 30–40% от исходной.

NB! Если при лечении адекватными дозами статинов целевые показатели липидов не достигнуты, может назначаться комбинированная терапия с добавлением фибратов, эзетимиба, никотиновой кислоты или секвестрантов желчных кислот.

При артериальной гипертензии:

NB! Основные группы антигипертензивных препаратов возможно применять в качестве монотерапии.

Перечень основных лекарственных средств:

Коррекция гликемии:

- Инсулины короткого действия;
- Инсулины ультракороткого действия (аналоги инсулина человека);
- Инсулины средней продолжительности действия;
- Длительный инсулин беспиикового действия (детемир, гларгин);
- Аналог инсулина человека сверхдлительного действия (деглюдек).

Коррекция АГ:

- Периндоприла аргинин/Индапамид 5/1,25 мг;

- Периндоприла аргинин/Индапамид 10/2,5 мг;
- Периндоприл 5 мг;
- Лозартан 50 мг;
- Эпросартан 600 мг.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Коррекция гликемии:

- Метформин (противопоказан при СКФ <45 мл/мин., требует отмены);
- Тиазolidиdионы (пиоглитазон) – (15%);
- Препараты сульфонилмочевины, кроме глибенкламида (50%);
- Глиниды (репаглинид) (10%);
- Ингибиторы ДПП-4 (20%);
- Глюкагоноподобный пептид-1: лираглутид (50%).

Медикаментозная терапия артериальной гипертензии

Наименование группы	Наименование препаратов
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Периндоприл 5 мг, 10 мг Лизиноприл 10 мг, 20 мг Рамиприл 2,5 мг, 5 мг, 10 мг Фозиноприл 10 мг, 20 мг
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Лозартан 50 мг, 100 мг Валсартан 80 мг, 160 мг Кандесартан 8 мг, 16 мг
Диуретики: Тиазидоподобные Петлевые Калийсберегающие (антагонисты альдостерона)	Индапамид 2,5 мг, 5 мг Фуросемид 40 мг, Торасемид 5 мг, 10 мг Спиронолактон 25 мг, 50 мг
Блокаторы кальциевых каналов: Дигидропиридиновые Недигидропиридиновые	Нифедипин 10 мг, 20 мг, 40 мг Амлодипин 2,5 мг, 5 мг, 10 мг Верапамил, верапамил СР, дилтиазем
β-блокаторы: Неселективные (β1, β2) Кардиоселективные (β1) Сочетанные (β1, β2 и α1)	Пропранолол, надолол, пиндолол, тимолол, соталол метопрололатартрат 50 мг, 100 мг; бисопролол 2,5 мг, 5 мг, 10 мг; небиволол 5 мг; эсмолол, талинолол, карведилол.

Антигипертензивные препараты (применение в составе комбинированной терапии)

Группа	Препараты
α-блокаторы (АБ)	Доксазозин, празозин
Препараты центрального действия	Клонидин, метилдопа
Агонисты α2-рецепторов	Моксонидин
Агонисты I2-имидазолиновых рецепторов	
Прямые ингибиторы ренина	Алискирен

- консультация окулиста – для верификации диабетической ретинопатии;
- консультация эндокринолога – для контроля сахарного диабета;
- консультация кардиолога – при наличии симптомов ХСН и нарушений ритма;
- консультация сосудистого хирурга – для создания сосудистого доступа для проведения гемодиализа.

5) Профилактические мероприятия:

б) Мониторинг состояния пациента:

СКФ, мл/мин.	Рекомендации
Всем пациентам с СД	<ul style="list-style-type: none"> • Раннее определение креатинина в сыворотке крови, коэффициента альбумин/креатинин при СД 1 типа через 5 лет, при СД 2 типа при постановке диагноза, определение уровня калия.
45–60	<ul style="list-style-type: none"> • Направить к нефрологу при подозрении на недиабетическое поражение почек (длительность диабета 1 типа менее 10 лет, тяжелая протеинурия, патологические находки при УЗИ почек, резистентная артериальная гипертензия, быстрое снижение СКФ или активный мочевой осадок); • Учет режима дозирования препаратов; • Мониторинг СКФ каждые 6 месяцев; • Мониторинг электролитов, бикарбоната, гемоглобина, кальция, фосфора, ПТГ как минимум 1 раз в год; • Контроль уровня 25-гидроксиколекальциферола и устранение дефицита витамина Д; • Исследование минеральной плотности костей; • Консультация диетолога.
30–40	<ul style="list-style-type: none"> • Мониторинг СКФ каждые 3 месяца; • Мониторинг электролитов, бикарбоната, гемоглобина, кальция, фосфора, ПТГ, веса пациента каждые 3–6 месяцев; • Учет снижения почечной функции при дозировании препаратов.
<30	<ul style="list-style-type: none"> • Направить к нефрологу.

7) Индикаторы эффективности лечения:

- нормализация электролитного баланса, контроль 1 раз в неделю;
- уменьшение и/или полное схождение отеков, контроль – ежедневное взвешивание;
- тенденция к снижению и/или нормализация АД, контроль 2 раза в сутки;
- коррекция ацидоза, контроль 1 раз в неделю;
- тенденция к повышению и/или нормализация уровня гемоглобина при анемии, контроль 2 раза в месяц;
- тенденция к снижению и/или нормализация уровня фосфора, ПТГ, контроль не реже 1 раза в 3 месяца;
- улучшение общего самочувствия, повышение аппетита, ИМТ;
- замедление прогрессирования почечной недостаточности, контроль – ежегодная динамика СКФ.

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

10.1 Показания для плановой госпитализации:

- наличие нефротического синдрома.

ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДН

(показан ежегодный скрининг ДН с определением МАУ и СКФ)

Категории больных	Начало скрининга
Больные СД 1 типа, заболевшие в раннем детском и постпубертатном возрасте	Через 5 лет от дебюта СД, далее – ежегодно
Больные СД 1 типа, заболевшие в пубертатном возрасте	Сразу при постановке диагноза, далее – ежегодно
Больные СД 2 типа	Сразу при постановке диагноза, далее – ежегодно
Беременные на фоне СД или больные гестационным СД	1 раз в триместр

- обучение пациента к диете, контролю и достижению целевых уровней АД и гликолизированного гемоглобина;
- обучение профилактике инфекционных осложнений на перитонеальном диализе.

10.2 Показания для экстренной госпитализации:

- анасарка и/или анурия.

11. Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи:

1) Диагностические мероприятия: нет.

2) Медикаментозное лечение:

Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи (смотреть КП по соответствующим нозологиям):

- лечение острой сердечной недостаточности (отек легких);
- купирование гипертонического криза;
- коррекция АГ при ХБП.

12. Диагностика и лечение на стационарном уровне:

1) Диагностические критерии на стационарном уровне:

Жалобы и анамнез:

- наличие в анамнезе клинически установленного диагноза «сахарный диабет»;

- изменения в анализах мочи в виде протеинурии или нарастания ее степени;
- повышение АД, перепады АД;
- появление отеков;
- изменения в анализах крови в виде повышения креатинина, мочевины.

Физикальное обследование:

Оценка наличия и степени выраженности отеков (от минимальных периферических до полостных и анасарки), ежедневное измерение веса, объема принятой жидкости (внутри и парентерально) и выделенной мочи. Выявление очагов инфекций. Измерение АД сидя/стоя или лежа/стоя.

Лабораторные исследования:

- ОАМ – альбуминурия, протеинурия. Лейкоцитурия, цилиндрурия, эритроцитурия, (высокая суточная альбуминурия/протеинурия);
- развернутый общий анализ крови – лейкоцитоз, повышение СОЭ, анемия;
- биохимический анализ крови: снижение уровней альбумина и общего белка, гипергликемия (или гипогликемия), повышение холестерина и его фракций, повышение мочевины, креатинина, мочевой кислоты, повышение калия, снижение уровня кальция, повышение уровня фосфора;
- повышение уровня паратгормона;
- снижение СКФ;
- лабильный гликемический профиль;
- при наличии резистентного НС, сроке СД менее 5 лет и СКФ >60 мл/мин. – чрескожная пункционная биопсия почки с последующим морфологическим исследованием (световая, иммунофлюоресцентная и электронная микроскопии) с постановкой морфологического диагноза.

Инструментальные исследования:

- УЗИ почек – почки от нормальных размеров до увеличения с расширением и застоем мочи в ЧЛС;
- УЗИ брюшной полости – могут быть выявлены наличие свободной жидкости (асцит).

2) Диагностический алгоритм:

- при наличии в анамнезе положительной альбуминурии более 2-х раз в течение 3–6 мес. – устанавливается диагноз ДН;
- при наличии резистентного НС, сроке СД менее 5 лет и СКФ >60 мл/мин. – чрескожная пункционная биопсия почки с последующим морфологическим исследованием (световая, иммунофлюоресцентная и электронная микроскопии) с постановкой морфологического диагноза.

Перечень основных диагностических мероприятий:

- ОАМ;
- развернутый общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- УЗИ почек.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- УЗИ брюшной, плевральных полостей;

- ЭхоКГ;
- УЗИ сосудов почек;
- Биопсия почки и морфологическое исследование при наличии резистентного НС, сроке СД менее 5 лет и СКФ >60 мл/мин.

Терапия осложнений прогрессирующей дисфункции почек включает диагностику и коррекцию анемии, метаболического ацидоза, нарушений фосфатно-кальциевого метаболизма, дизэлектролитемии смотрите КП «ХБП у взрослых».

3) Тактика лечения: смотрите пункт 9, подпункт 4.

Немедикаментозное лечение: смотрите пункт 9, подпункт 4.

Медикаментозное лечение: смотрите пункт 9, подпункт 4.

Хирургическое вмешательство:

Вид операции:

- трансплантация донорской почки;
- бариатрическая хирургия;
- формирование артериовенозной фистулы и имплантация катетера (для перитонеального диализа);
- установка временного диализного катетера (при экстренных показаниях);
- формирование АВФ (для программного гемодиализа);
- установка синтетического сосудистого протеза;
- установка перманентного катетера (показания);
- установка перитонеального катетера (для перитонеального диализа);
- баллонная ангиопластика/стентирование сосудов почек (при стенозе).

Другие виды лечения:

- заместительная почечная терапия (гемодиализ, гемодиализация, перитонеальный диализ смотрите КП ХБП);
- вакцинация против гепатита «В»;
- психологический тренинг;
- обучение пациента.

4) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- тяжесть состояния (олигоурия, азотемия, отеки);
- осложненная экстраренальная патология (гипертонический криз, острое нарушение мозгового кровообращения, острая сердечная и/или печеночная недостаточность, сепсис и т.д.).

5) Индикаторы эффективности лечения:

- нормализация электролитного баланса, контроль 1 раз в неделю;
- уменьшение и/или полное схождение отеков, контроль – ежедневное взвешивание;
- тенденция к снижению и/или нормализация АД, контроль 2 раза в сутки;
- коррекция ацидоза, контроль 1 раз в неделю;
- тенденция к повышению и/или нормализация уровня гемоглобина при анемии, контроль 2 раза в месяц;

- тенденция к снижению и/или нормализация уровня фосфора, ПТГ, контроль не реже 1 раза в 3 месяца;
- улучшение общего самочувствия, повышение аппетита, ИМТ;
- замедление прогрессирования почечной недостаточности, контроль – ежегодная динамика СКФ.

13. Медицинская реабилитация: нет.

14. Паллиативная помощь: нет.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

АВФ – артериовенозная фистула;
 АГ – артериальная гипертензия;
 АД – артериальное давление;
 БКК – блокаторы кальциевых каналов;
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина;
 ДБП – диабетическая болезнь почек;
 ДН – диабетическая нефропатия;
 ЗПТ – заместительная почечная терапия;
 иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
 МКБ – Международная классификация болезней;
 НС – нефротический синдром;
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
 УЗИ – ультразвуковое исследование;
 ХБП – хроническая болезнь почек.

16. Список разработчиков протокола:

- 1) Султанова Багдат Газизовна – доктор медицин-

Список литературы

1. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016 Abridged for Primary Care Providers American Diabetes Association.
2. A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy J Diabetes Investig. 2015 Mar; 6 (2): 242–246.
3. M. Shestakova, N. Mukhin, I. Dedov, V. Titovetal. Protein-loading test, urinary albumin excretion and renal morphology in diagnosis of subclinical diabetic nephropathy. J. Int. Med., 1992. Vol. 231, N3. P. 213–217.
4. Горашко Н.М., Шестакова М.В., Чистяков Д.А. и соавт. Ассоциация полиморфных генов генов-кандидатов с диабетической нефропатией у больных сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет – 2002. – №1. – С. 38–44.
5. Шестакова М.В., Кошель Л.В., Вагодин В.А., Дедов И.И. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа. Тер. Архив. – 2006. – №5. – С. 60–64.
6. Трофименко И.И., Добронравов В.А., Быстрова Н.Н., Дроздова Ю.В., Галкина О.В., Смирнов А.В. Распространенность снижения скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом. Тер. Архив. – 2008; 6: 48–52.
7. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2007; 28 (1): 88–136. Eur Heart J.
8. K/DOQI Qinical Practice Guidelines and Qinical Practice

ских наук, профессор, заведующая кафедрой нефрологии, кардиологии КазМУНО.

- 2) Туганбекова Салтанат Кенесовна – доктор медицинских наук, главный внештатный нефролог МЗ СРПК.
- 3) Кабулбаев Кайрат Абдуллаевич – доктор медицинских наук, профессор модуля «Нефрология» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.
- 4) Таубалдиева Жаннат Сатыбаевна – кандидат медицинских наук, руководитель отдела эндокринологии, АО «Национальный научный медицинский центр».
- 5) Дюсенбаева Назигуль Куандыковна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии АО «МУА».

17. Конфликт интересов: нет.

18. Список рецензентов:

- 1) Нурбекова Акмарал Асылевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова;
- 2) Туребеков Думан Кажыбаевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением нефрологии городской больницы №1 г. Астана.

19. Условия 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.

- Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease Am J Kidney Dis 2007; 49: S1–S179.
9. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis. 2012; 60 (5): 850–886.
10. American Diabetes Association. Diabetes 2001 Vital Statistics. Alexandria, VA, ADA, 2001.
11. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). Diabetes Care 27: (Suppl. 1): S15–S35, 2004.
12. American Diabetes Association: Hypertension management in adults with diabetes (Position Statement). Diabetes Care 27: (Suppl. 1): S65–S67, 2004.
13. Bakris G.L., Williams M., Dworkin L., Elliott W.J., Epstein M., Toto R., Tuttle K., Douglas J., Hsueh W., Sowers J. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. Am J Kid Dis. 36: 646–661, 2000.
14. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., Keane W.F., Mitch W.E., Parving H.H., Remuzzi G., Snapinn S.M., Zhang Z., Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 345: 861–869, 2001.
15. DeFronzo R.A. Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. Diabetes Rev. 3: 510–564, 1995.
16. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 329: 977–986.
17. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., Berl T., Pohl M.A.,

- Lewis J.B., Ritz E., Atkins R.C., Rohde B.S., Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 345: 851–860, 2001.
18. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., and Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 329: 1456–1462, 1993.
 19. Mogensen C.E., Keane W.F., Bennett P.H., Jerums G., Parving H.-H., Passa P., Steffes M.W., Striker G.E., Viberti G.C. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet.* 346: 1080–1084, 1995.
 20. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I., Oren S., Viskoper R., Watts R.W., Cooper M.E. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) Study. *BMJ.* 1440–1444, 2000.
 21. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J., Gomis R., Andersen S., Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 345: 870–878, 2001.
 22. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing the risk of macrovascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *BMJ.* 317: 713–720, 1998.
 23. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 352: 837–853.
 24. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ.* 317: 703–713, 1998.
 25. Osterby R. Glomerular structural changes in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: causes, consequences, and prevention. *Diabetologia.* 1992 Sep; 35 (9): 803–12.
 26. Osterby R., Nyberg G., Karlberg I., Svalander C. Glomerular volume in kidneys transplanted into diabetic and non-diabetic patients. *Diabet Med.* 1992 Mar; 9 (2): 144–9.
 27. Mauer S.M., Bilous R.W., Ellis E., Harris R., Steffes M.W. Some lessons from the studies of renal biopsies in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabet Complications.* 1988 Oct-Dec; 2 (4): 197–202.
 28. Matsumae T., Jimi S., Uesugi N., Takebayashi S., Naito S. Clinical and morphometrical interrelationships in patients with overt nephropathy induced by non-insulin-dependent diabetes mellitus. A light- and electron-microscopy study. *Nephron.* 1999 Jan; 81 (1): 41–8.
 29. Solini A., Dalla Vestra M., Saller A., Nosadini R., Crepaldi G., Fioretto P. The angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002 Jan; 51 (1): 251–5.
 30. Wirta O.R., Pasternack A.I., Mustonen J.T., Koivula T.A., Harmoinen A. Urinary albumin excretion rate and its determinants after 6 years in non-insulin-dependent diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1996 Mar; 11 (3): 449–56.
 31. Wirta O., Pasternack A., Laippala P., Turjanmaa V. Glomerular filtration rate and kidney size after six years disease duration in non-insulin-dependent diabetic subjects. *Clin Nephrol.* 1996 Jan; 45 (1): 10–7.
 32. Deferrari G., Repetto M., Calvi C., Ciabattini M., Rossi C., Robaudo C. Diabetic nephropathy: from micro- to macroalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 Suppl 8: 11–5.
 33. Garg J.P., Bakris G.L. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med.* 2002 Feb; 7 (1): 35–43.
 34. Klausen K.P., Parving H.H., Scharling H., Jensen J.S. The association between metabolic syndrome, microalbuminuria and impaired renal function in the general population: impact on cardiovascular disease and mortality. *J Intern Med.* 2007 Oct; 262 (4): 470–8.
 35. Klausen K.P., Scharling H., Jensen G., Jensen J.S. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension.* 2005 Jul; 46 (1): 33–7.
 36. Klausen K., Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., Jensen G., Clausen P., Scharling H., Appleyard M., Jensen J.S. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation.* 2004 Jul 6; 110 (1): 32–5.
 37. Gall M.A. Albuminuria in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prevalence, causes, and consequences. *Dan Med Bull.* 1997 Nov; 44 (5): 465–85. Review. Pub Med PMID: 9408734.
 38. Gall M.A., Hougaard P., Borch-Johnsen K., Parving H.H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ.* 1997 Mar 15; 314 (7083): 783–8.
 39. Ravid M., Lang R., Rachmani R., Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med.* 1996 Feb 12; 156 (3): 286–9.
 40. Eknoyan G., Hostetter T., Bakris G.L., Hebert L., Levey A.S., Parving H.H., Steffes M.W., Toto R. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct; 42 (4): 617–22.
 41. Mogensen C.E., Keane W.F., Bennett P.H., Jerums G., Parving H.H., Passa P., Steffes M.W., Striker G.E., Viberti G.C. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet.* 1995 Oct 21; 346 (8982): 1080–4.
 42. Pedrini M.T., Levey A.S., Lau J., Chalmers T.C., Wang P.H. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1996 Apr 1; 124 (7): 627–32.
 43. Gross J.L., Zelmanovitz T., Moulin C.C., De Mello V., Perassolo M., Leitao C., Hoefel A., Paggi A., Azevedo M.J. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Diabetes Care.* 2002 Apr; 25 (4): 645–51.
 44. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan D.M., Zinman B., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S., Miller R., Orchard T.J. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). *Arch Intern Med.* 2009 Jul 27; 169 (14): 1307–16.

Полный список литературы находится в редакции

Гестационный диабет: тактика ведения беременных



Н.Ю. Филина – д.м.н., доцент
Кафедра пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии
Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского, г. Саратов

По данным IDF (Международная Федерация Диабета), каждый 11-ый человек в мире имеет сахарный диабет (СД), и эта популяция растет из года в год. Каждый 7-ой новорожденный рождается от женщин, имеющих гестационный сахарный диабет (ГСД). Несмотря на то что гестационный диабет является последним в списке этиологической классификации сахарного диабета, по проблематике он занимает далеко не последнее место, и на сегодняшний день ГСД – нерешенная проблема в России и Казахстане.

Согласно Российскому национальному консенсусу, принятому в 2012 году, гестационный сахарный диабет – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, установленной или впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД. Уровень гликемии натощак в венозной плазме $\geq 5,1$ ммоль/л, но $< 7,0$ ммоль/л на любом сроке беременности должен расцениваться специалистом как ГСД. Диагностика ГСД – проблема, которая должна решаться мультидисциплинарно, т.е. эндокринологом, гинекологом и терапевтом, врачом общей практики.

При первом обращении беременной к врачу любой специальности в обязательном порядке должно проводиться одно из следующих исследований:

- венозная ГП (глюкоза плазмы) натощак,
- HbA1c (гликозилированный

гемоглобин),

- венозная ГП в любое время суток.

Следующий этап диагностики включает проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) на 24–28 неделе всем женщинам без нарушения углеводного обмена на ранних стадиях беременности. Даже если у женщины содержание сахара меньше 5,1 ммоль/л, нормальная масса тела, нет других факторов риска, всем беременным женщинам должен быть проведен ПГТТ скрининг, потому что сама беременность предрасполагает к диабету. Это положение было принято в Европе, США, Японии в 2010–2011 гг. после оглашения результатов проведенного слепого рандомизированного исследования (The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2002) и тогда ВОЗ и IDF изменили дефиницию ГСД, и предложили всем нацио-

нальным министерствам здравоохранения новые рекомендации по его диагностике.

Большую значимость имеют технические моменты проведения диагностики ГСД. Например, очень важно, чтобы при проведении ПГТТ лаборант знал, что он проводит исследование крови беременной женщине, что результат глюкозы натощак следует получить немедленно и в случае получения значения более 5,1 ммоль/л, указывающего на ГСД или манифестный (впервые выявленный) СД дальнейшая нагрузка глюкозой не проводится и тест прекращается. При продолжении теста пациентка в течение 5 минут должна выпить раствор, состоящий из 75 грамм (безводной) глюкозы, растворенной в 250–300 мл теплой воды. Значения глюкозы крови, соответствующие ГСД и манифестному СД, приведены в таблице 1.

Если глюкоза венозной плазмы натощак составляет

Таблица 1. Пороговые значения глюкозы венозной плазмы при диагностике ГСД

Диагноз	Глюкоза венозной плазмы натощак (ммоль/л)		
	Натощак	+1 час	+2 часа
манифестный СД	$\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл)		$\geq 11,0$ ммоль/л
гестационный СД	$\geq 5,1$ $< 7,0$ ммоль/л (≥ 92 , но < 126 мг/дл)	$\geq 10,0$ ммоль/л (≥ 180 мг/дл)	$\geq 8,5$ ммоль/л (≥ 153 мг/дл)

<5,1 ммоль/л и через 1 час в ходе ПГТТ <10,0 ммоль/л, а через 2 часа $\geq 7,8$ ммоль/л и <8,5 ммоль/л, что соответствует нарушенной толерантности к глюкозе у небеременных, то для беременных это является вариантом нормы.

Итак, правила исследования глюкозы для беременной женщины в 1-ом триместре, которые следует разъяснять каждой женщине, поскольку они могут повлиять на результаты теста:

- период голодания 8–12 часов;
- не принимать вечером глюкокортикоиды;
- не принимать утром никаких лекарств;
- не сдавать анализ на фоне воспалительных заболеваний, после рвоты.

Если гликемия натощак в венозной плазме <5,1 ммоль/л, то на 24–28 неделе беременности после ночного голодания проводится 2-часовая ПГТТ с 75 г глюкозы. С целью стандартизации метода диагностики ГСД ПГТТ следует проводить только с 75 г глюкозы! Условия проведения ПГТТ должны быть разъяснены женщине, поскольку ее поведение также может повлиять на результаты теста.

Беременной женщине важно объяснить, что ПГТТ следует проводить:

- на фоне стандартного питания в течение трех последних дней (то есть потребление не менее 150 грамм углеводов в день);
- утром натощак (последний прием пищи не менее 30–50 г углеводов 8–14 часов назад, не запрещается прием простой воды);
- следует регистрировать факторы, влияющие на интерпретацию результатов теста (прием лекарств, физическая активность, сопутствующие заболевания);
- курение и ходьба во время проведения теста не разрешаются.

ПГТТ не проводится при наличии:

- раннего токсикоза у беременных (тошнота, рвота);

- вынужденного постельного режима, лечения угрозы преждевременных родов;
- обострения хронического заболевания или воспалительного процесса;
- обострение панкреатита или демпинг-синдрома (резекция желудка в анамнезе);
- препаратов, влияющих на уровень гликемии (витамины и препараты железа, содержащие сахар, глюкокортикоиды, бета-блокаторы, бета-адреномиметики), по возможности, принимать после теста.

Любая беременность сама по себе сопряжена с риском развития ГСД. Особенно у женщин, имеющих многоплодную беременность и/или наступившую в результате ЭКО.

Это связано со следующими физиологическими изменениями, происходящими во время беременности:

- повышается концентрация плацентарного лактогена в 300 раз, пролактина в 7–10 раз, прогестерона в 10 раз, кортизола в 3 раза;
- активируется липолиз;
- повышается продукция глюкозы печенью.

Все это вызывает физиологическую инсулинорезистентность.

Для компенсации выброса контринсулярных гормонов морфологически меняется сама бета-клетка, происходит ее гипертрофия и гиперплазия, масса бета-клеток возрастает на 10–15%; примерно в три раза повышается выброс инсулина в 1 и 2 фазе секреции. И это необходимо для обеспечения нормогликемии у женщины, но, если какой-либо механизм не срабатывает, начинает расти содержание глюкозы. Добавим к этому еще фактор снижения физической активности и увеличения потребления пищи, характерные для большинства беременных женщин.

В ранее проведенных исследованиях было выявлено, что у беременной женщины содержание глюкозы на 1–1,5 ммоль/л ниже, чем у

здоровой женщины без беременности. Какова же норма гликемии у беременных без нарушений углеводного обмена?

Натощак: $3,57 \pm 0,49$ ммоль/л;

В течение дня: $4,4 \pm 0,55$ ммоль/л;

Через 1 час после приема пищи: до 6,70 ммоль/л;

HbA1c: на 20% ниже нормативных показателей небеременных женщин.

Известно, что СД при беременности в 5 раз увеличивает риск мертворождаемости и перинатальной смертности; риск неонатальной смертности возрастает в 15 раз. У беременных с СД в 3 раза чаще приходится прибегать к оперативному родоразрешению, в 2 раза чаще происходят родовые травмы, в 4 раза чаще новорожденные нуждаются в интенсивной терапии.

Pedersen J. еще в 1954 году в своей статье «Weight and length of infants of diabetic mothers» дал объяснение механизму влияния материнской гипергликемии на беременность. При гипергликемии матери глюкоза трансмембранно переходит к плоду, стимулируя его поджелудочную железу, которая начинает функционировать с 10-ой недели беременности, а с 12-ой недели внутриутробного развития поджелудочная железа плода начинает синтезировать инсулин и в ответ на гипергликемию развивается реактивная гипертрофия и гиперплазия бета-клеток фетальной поджелудочной железы. Вследствие гиперинсулинемии развивается макросомия плода. В патогенезе макросомии также имеет значение избыточное поступление глюкозы и аминокислот через плаценту. Гиперинсулинемия плода блокирует стимуляцию созревания легких кортизолом, угнетает синтез лецитина, что объясняет высокую частоту развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденного. Лабильность уровня глюкозы в крови матери стимулирует активность системы гипофиз-кора надпочечников плода. В результате гиперплазии бета-клеток и гипе-

ринсулинемии появляется склонность к тяжелой и длительной гипогликемии новорожденных. При отделении плаценты резко прекращается поступление глюкозы к плоду, а гиперинсулинемия при этом не снижается, вследствие чего в течение первых часов после рождения развивается тяжелая гипогликемия, что может явиться причиной гибели ребенка в первые сутки жизни.

Диабетическая фетопатия после рождения может проявляться в виде макросомии (большая масса и длина тела при рождении), морфофункциональной незрелости, гипогликемии в первые часы/дни рождения, синдрома дыхательного расстройства из-за нарушения синтеза сурфактанта, кардиомегалии, возможной внутриутробной гипотрофии, гипокальциемии и гипомagneмией. Имеются также и отдаленные последствия.

Согласно данным IDF Atlas (7-я редакция, 2015 г.), глобальная распространенность детей, рожденных женщинами с гипергликемией во время беременности, составляет 16,2% от общего числа живорожденных. При этом 85,1% из них подверглись негативному воздействию гипергликемии на фоне ГСД.

Что же делать с ГСД, лечить или нет? При сахаре 5,1–5,3 ммоль/л, на первый взгляд не стоит, но по данным рандомизированного, мультицентрового исследования Landon M. с соавт. (Landon M., et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N. Engl J Med.*, 2009) показали, что при ГСД в отсутствие лечения:

- частота травматизма при родах возрастает в два раза,
- частота макросомии плода при рождении также более чем в два раза выше,
- чаще возникает необходимость в применении интенсивной терапии новорожденного,
- частота дистонии плечиков выше в 2,5 раза,
- случаи преэклампсии возникли чаще в 2 раза и др.

Таблица 2. Целевые показатели самоконтроля гликемии во время беременности на фоне ГСД

Показатели глюкозы	Результат, калиброванный по плазме, ммоль/л
Натошак	<5,1
Перед едой в течение дня	<5,1
Через 1 час после еды	<7,0
Перед сном	<5,1
3.00	<5,1

По данным Heike Boerschmann и соавт., распространенность избыточной массы тела у детей от матерей с ГСД к 11 годам в 2 раза была выше, чем в группе детей от матерей с СД 1 типа (Dia care 2010; 33: 1845–1849). У детей от матерей с СД повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний, более высокая концентрация маркеров эндотелиальной дисфункции (Manderson J.G., Mullan B., Patterson C.C. et al. *Cardiovascular and metabolic abnormalities in the offspring of diabetic pregnancy. Diabetologia*, 2002. 45: 991–996). Такие дети имеют чаще повышенную массу тела: в 5–9 лет на 40%, в возрасте старше 10 лет – на 60–70%; риск развития диабета в подростковом и среднем возрасте у них составляет 20–40%. Кроме того, у 50–60% женщин развивается СД 2 типа в течение 4–5 лет после ГСД.

Сегодня проблема ожирения и сопутствующего ему СД 2 типа становится просто устрашающей. По мировым данным 10% детей в возрасте от 5–17 лет уже имеют избыточную массу тела. За последние 20 лет количество детей в возрасте от 6–11 лет с ожирением удвоилось, а среди подростков – утроилось. В XXI веке впервые за всю историю человечества у детей и подростков стали регистрироваться случаи СД 2 типа, причем даже в регионах, исторически свободных от диабета: индейцы штата Аризона (почти 50% населения, включая детей, имеют СД 2 типа), Япония (частота выявления СД 2 типа среди подростков удвоилась с 1975–1995 гг.), страны Азии, где частота СД 2 типа

у детей регистрируется в 4 раза чаще, чем СД 1 типа. В России по данным национального регистра на 1 января 2011 г. было зарегистрировано 562 ребенка с СД 2 типа, а в 2014 г. – уже 752.

Как врачу вести женщину с ГСД, чтобы она родила здорового ребенка?

Первым пунктом, как при любой форме СД являются вопросы обучения. Беременную женщину необходимо научить методам самоконтроля гликемии, диетотерапии, инсулинотерапии, самоконтролю кетонурии в утренней порции мочи и кетонемии, как дозировать физические нагрузки. Обязателен контроль АД и протеинурии, УЗИ плода, контроль кардиотокографии.

Главной мотивацией женщины к выполнению всех рекомендаций должно являться рождение здорового ребенка. Уровень гликемии, который должна поддерживать женщина с ГСД во время беременности, представлен в таблице 2.

Таким образом, проведение контроля гликемии женщина должна осуществлять не менее 8 раз в сутки. В амбулаторных условиях женщинам доступны различные системы контроля в виде глюкометров. При этом для беременных женщин с ГСД большое значение имеет точность измерений, поскольку разница в одну-две десятых играет важную роль. Но далеко не все глюкометры, представленные сегодня на рынке, удовлетворяют минимальным стандартам точности, в частности стандартам ISO. С этой точки зрения все варианты глюко-

метров Акку-Чек (РОШ, Германия) превышают стандарты точности ISO 15197:2003 и ISO 15197:2013 (Freckmann, JDST, 6, (5), 2012).

Важно, что эти приборы работают при диапазоне гематокрита от 10%–65%, что расширяет применение этих приборов при состояниях, связанных с изменениями показателей гематокрита.

В помощь эндокринологам существуют различные системы и программы Акку-Чек, помогающие интерпретировать результаты, быстро их обрабатывать через компьютер, строить графики и кривые гликемии в течение дня, посуточно, понедельно и т.д., оперативно определяя проблемы и решать их.

Важный момент начала терапии ГСД – диетотерапия. Именно от питания зависит формирование инсулинорезистентности, поэтому важно рассчитывать калорийность питания в зависимости от ИМТ, контролировать распределение питательных веществ по составу. Прием углеводов должен составлять 40–50%, белков – 20–30% (0,8 г/кг),

жиров – 20–30%, за исключением транс-жиров. При этом обязателен анализ пищи в дневнике.

Приемы пищи в течение дня у беременной женщины с ГСД должны распределяться следующим образом:

- Завтрак (7.30–8.30 утра) – 10–15% от суточной потребности в ккал.
- 2-ой завтрак (10.30–11.00 утра) – 5–10%.
- Обед (13.00–14.00) – 20–30%.
- Полдник (16.00–16.30) – 5–10%.
- Ужин (18.30–19.00) – 20–30%.
- 2-ой ужин (20.30–21.00) – 5–10%.
- Перекус перед сном (22.30–23.00) – 5–10%.

Ни в коем случае нельзя беременную женщину оставлять без перекуса на ночь, в условиях усиленного липолиза существует большой риск кетонурии утром. Помимо периода голодания более 10 часов, другими причинами кетонурии во время беременности могут также быть декомпенсация СД, низкое

количество углеводов в питании, малая калорийность, длительная физическая активность.

Если женщина в течение 1–2 недели соблюдения диеты не смогла скомпенсировать гликемию, и глюкоза натощак у нее превышает 5,1 ммоль/л, а через 1 час после еды – более 7,0 ммоль/л, то ее следует перевести на инсулинотерапию. Инсулинотерапию следует инициировать и в случае выявления начальных признаков макросомии плода, его диспропорции при УЗИ-диагностике (см. рис.).

В качестве инсулинотерапии для лечения ГСД разрешены к применению у беременных: генно-инженерные препараты инсулина человека короткого и длительного действия, аналоги инсулина ультракороткого и длительного действия (Аспарт, Лизпро и Детемир). Запрещается использовать препараты-биосимиляры, не прошедшие всю процедуру регистрации и до-регистрационные клинические испытания у беременных. Пероральные сахароснижающие препараты

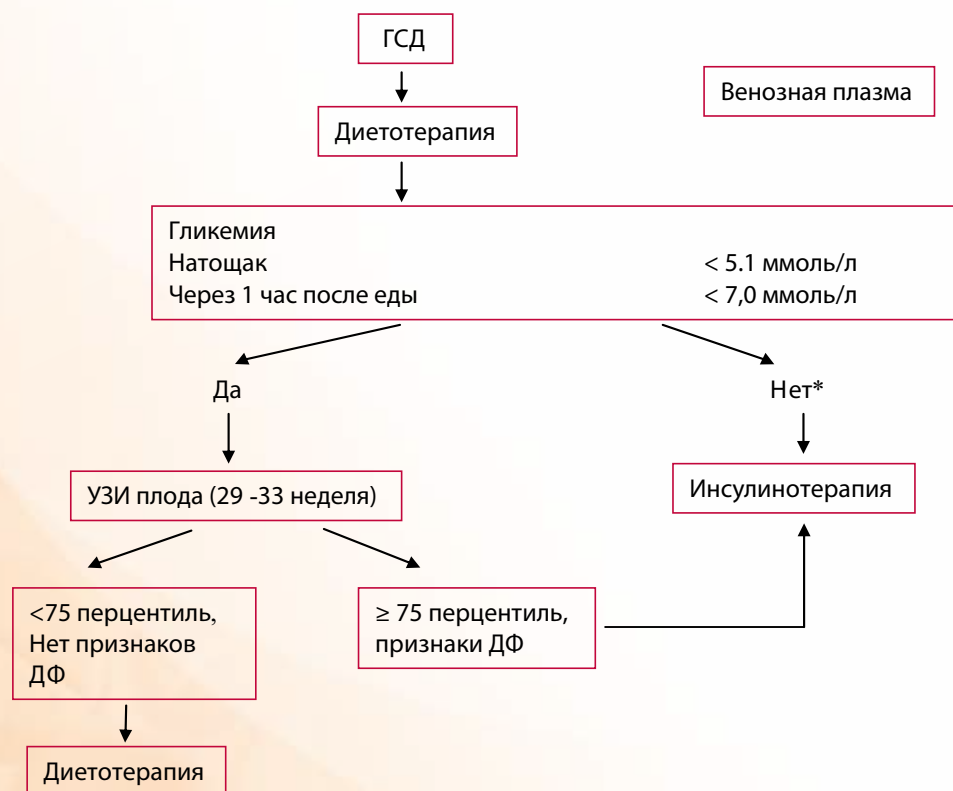


Рисунок. Алгоритм сахароснижающей терапии

* Три и более раз в течение 1-ой недели на фоне диетотерапии.

Источник: Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД, 5 выпуск, 2011. Дедов И.И. и соавт. сахарный диабет, 2012 (2), 6–12.

во время беременности и грудного вскармливания также противопоказаны.

Начинать терапию ГСД при гипергликемии натощак следует с пролонгированного препарата (НПХ или Детемир) в дозе 0,1 МЕ/кг однократно перед сном в 22.00–23.00. А далее следует ориентироваться на показатель гликемии натощак и постпрандиально. Если наблюдается постпрандиальная гликемия через 1 час после еды, то дозу следует увеличить до 0,4 МЕ/кг/день, разделив ее пополам между пролонгированным и ультракоротким аналогом инсулина.

Сейчас на рынке доступны различные устройства для регулярного введения препаратов инсулина. Если изначально это были шприцы, на смену которым пришли шприц-ручки, то сейчас это инсулиновые помпы, позволяющие болюсно вводить инсулин кнопочным нажатием с точностью до 0,1 ЕД с пролонгированием во времени. На сегодняшний день можно сказать, что помповая инсулинотерапия – это золотой стандарт интенсифицированной базис-болюсной инсулинотерапии. Она позволяет настроить базальную скорость с учетом ежечасной потребности, подражая физиологической секреции инсулина, дает возможность быстро менять настройки согласно изменениям потребности и физической активности. Кроме того, использование только одного вида инсулина и отсутствие его подкожного депо снижает вариабельность абсорбции инсулина при помповой инсулинотерапии до 30%. В клинической практике наблюдалось снижение осложнений диабета на фоне помповой инсулинотерапии: в 3,8 раза тяжелых гипогликемий, в 1,6 раза – легких гипогликемий, в 8 раз – кетоацидоза (Филина Н.Ю., Болотова Н.В., Саратов, 2015 г.). Кроме этого, применение помповой инсулинотерапии оптимизирует режим дозирования инсулина в экстренных ситуациях в акушерстве (экстренное кесарево сечение), потребность в инсулине при родах снижается на 70–80%.

А что же после родов? Всем женщинам с ГСД в течение первых трех суток после родов необходимо обязательно измерить глюкозу венозной плазмы натощак. Через 6–12 недель нарушение углеводного обмена следует снова классифицировать (проведение ПГТТ и исследование С-пептида натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, если гликемия натощак составляет менее 7,0 ммоль/л). При нормальных показателях следующее проведение ПГТТ показано через 3 года. А для профилактики развития СД 2 типа в будущем необходим скрининг гипергликемии, соблюдение диеты, направленное на снижение веса и поддержание нормальной массы тела, регулярные физические нагрузки, а также тщательное планирование последующих беременностей, что прописано в международных протоколах и российском национальном консенсусе по ГСД. ■

ACCU-CHEK® Performa Nano

Стильный. Компактный. Надежный.

Прибор для определения уровня глюкозы крови Accu-Chek Performa Nano в комплекте с расходными материалами



- ✓ Время измерения - 5 сек
- ✓ Память - 500 результатов
- ✓ Средние значения - 7, 14, 30, 90 дней
- ✓ Капиллярное заполнение тест-полоски
- ✓ Предупреждение о гипогликемии
- ✓ Функция «будильник»
- ✓ Адаптирован для работы в различных условиях внешней среды

Тест - полоски **ACCU-CHEK® Performa** с современной системой контроля

В состав тест-полоски входят 6 золотых электродов и при каждом измерении система производит контроль параметров, которые могут оказывать влияние на точность результата:



- ✓ Контроль объема капли крови
- ✓ Возможность нанесения дополнительной капли крови в течение 5 секунд
- ✓ Распознает поврежденные тест-полоски

Перед применением внимательно прочитайте руководство пользователя

ТОО «Рош Казахстан»
050000, Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 77
Тел.: +7 (727) 321-24-24
Факс: +7 (727) 321-24-25

Разрешение №

Доказательная медицина в реальной клинической практике: исследование START



Б.Н. Маньковский – д.м.н., профессор президент Украинской диабетической ассоциации, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, г. Киев

Диабетическая нейропатия (ДН) – наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета (СД), при котором поражаются различные отделы нервной системы, прежде всего периферические соматические и вегетативные нервы, с формированием соответствующей клинической картины. Раннее выявление и адекватное лечение ДН чрезвычайно важны, так как это осложнение является одним из важнейших факторов риска развития синдрома диабетической стопы и ампутации нижних конечностей. Внедрение в клиническую практику принципов доказательной медицины позволило врачам делать правильный выбор для адекватной терапии и профилактики СД и его осложнений.

Об экстраполировании результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по лечению ДН в реальную клиническую практику, о возможностях, которые продемонстрировало недавно закончившееся исследование START, рассказал руководитель исследования, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, заслуженный деятель науки и техники Украины, член президиума рабочей группы по изучению диабетической нейропатии Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский.

Эпидемиология ДН

ДН диагностируется клинически как минимум у половины пациентов с СД. При использовании высокочувствительных методов диагностики, таких как электрофизиологические тесты, позволяющих выявить субклинические формы ДН, показатель распространенности ДН возрастает до 80% и более (A.J.M. Boulton, 1997).

В связи с особенностями патогенеза СД 2 типа – нарушения углеводного и липидного обмена развиваются задолго до манифестации заболевания – уже к моменту его диагностики у 7,5–10% пациентов выявляют ДН.

Приблизительно в половине случаев ДН протекает практически бессимптомно, однако именно эти пациенты требуют наибольшего внимания со стороны врачей, так как относятся к группе самого высокого риска развития синдрома диабетической стопы и ампутации нижних конечностей.

В 10–20% случаев отмечается болевая форма ДН, при которой возникают трудности в связи с наличием выраженного и нередко резистентного к терапии болевого синдрома.

Клиника

В клиническом течении ДН выделяют следующие стадии:

- субклиническая (бессимптомная) нейропатия;
- клиническая нейропатия: острая болевая, хроническая болевая, безболевая форма с полной/частичной утратой

чувствительности;

- поздние осложнения: язвы, остеоартропатия, ампутации нижних конечностей.

Клиническая картина наиболее часто встречающейся формы ДН – симметричной дистальной сенсорно-моторной полинейропатии – представлена такими симптомами, как постепенно нарастающие боли, онемение, чувство жжения, парестезии, судороги с локализацией в области нижних и реже верхних конечностей (преимущественно в дистальных отделах по типу «носков и перчаток», захватывая со временем все более проксимальные отделы).

Следует отметить, что больные ДН предъявляют жалобы на появление указанных выше симптомов преимущественно в ночное время и в состоянии покоя, что является дифференциально-диагностическим признаком данного осложнения диабета, в то время как при диабетической ангиопатии нижних конечностей болевой синдром возникает в течение дня, особенно при физической нагрузке.

С практической точки зрения важным является разделение симп-

томов ДН на позитивные и негативные. К **позитивным симптомам** относят боль, чувство жжения, парестезию, аллодинию (вид дизестезии, при котором обычное неболевое раздражение, например, легкое прикосновение, воспринимается пациентом как выраженный болевой раздражитель). **Негативными симптомами** являются чувство онемения и снижение чувствительности (температурной, болевой, тактильной, вибрационной, проприоцептивной). Больные с позитивными симптомами гораздо чаще обращаются к врачу, и, соответственно, диагноз ДН им ставят раньше, чем пациентам, у которых преобладают негативные симптомы. Еще раз следует подчеркнуть, что именно снижение чувствительности предрасполагает к развитию синдрома диабетической стопы и существенно повышает риск ампутации нижних конечностей в будущем. Поэтому врач должен активно выявлять негативные симптомы у пациентов с СД с целью своевременной диагностики ДН и раннего назначения патогенетической терапии (на достаточно длительное время), что позволяет приостановить прогрессирование нейропатии.

Диагностика

Следует помнить, что ДН – это всегда диагноз исключения. Только исключив другие возможные причины поражения периферических нервов у больных СД, мы можем установить диагноз ДН. К сожалению, многие врачи диагностируют ДН лишь при наличии двух факторов – признаков нейропатии и СД. Дифференциальную диагностику ДН следует проводить с поражением периферических нервов при инфекционных заболеваниях, алкоголизме, гипотиреозе, почечной недостаточности, недостаточности витаминов (прежде всего фолиевой кислоты, витамина В₁₂), интоксикации лекарственными препаратами, солями тяжелых металлов (свинцом, ртутью, мышьяком), генетических заболеваниях, поражении сосудов, злокачественных заболеваниях и др.

Диагноз ДН устанавливают на основании характерных клинических проявлений, данных невроло-

гического обследования (снижение рефлексов, температурной, болевой, тактильной, вибрационной чувствительности), результатов электрофизиологических методов исследования (снижение скорости нервной проводимости), ЭКГ (изменение интервала RR, парасимпатической и симпатической составляющей спектрального анализа при суточном мониторинге сердечного ритма).

Для объективизации субъективных жалоб пациента и оценки степени выраженности клинических проявлений ДН (как при первичной диагностике заболевания, так и для его мониторинга) были разработаны специальные опросники и шкалы: шкала неврологических симптомов (Neuropathy Symptom Score, NSS), общая шкала неврологических симптомов (Total Symptoms Score, TSS), Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI), нейропатический дисфункциональный счет (Neuropathic Disability Score, NDS), шкала нейропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS) и шкала нейропатических нарушений со стороны нижних конечностей (Neuropathy Impairment Score Low Limbs, NISLL), Гамбургский опросник боли (Hamburg Pain Adjective List, HPAL). Наиболее часто используемыми и легко воспроизводимыми являются шкалы TSS и NSS, оценивающие выраженность таких симптомов, как онемение, жжение, наличие парестезий, болей в конечностях, а также продолжительность и время их возникновения.

Достаточно простыми в осуществлении и в то же время высокоинформативными в плане диагностики ДН являются методы определения чувствительности: температурной, болевой (игла с затупленным концом), тактильной (10-граммовый монофиламент), вибрационной (калиброванный неврологический камертон). У пациентов с ДН обнаруживают резкое повышение порога чувствительности.

Профилактика

С целью профилактики развития ДН больным СД рекомендуют добиться компенсации заболевания и

в дальнейшем постоянно поддерживать нормогликемию, контролировать показатели артериального давления (АД) и липидного профиля, отказаться от курения и злоупотребления алкоголем. В исследовании по контролю диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT, 1993) было показано, что жесткий контроль гликемии снижает риск развития ДН на 60%.

Основные принципы терапии

Современный алгоритм лечения ДН включает: поддержание нормогликемии, патогенетическую и симптоматическую терапию, физиотерапевтические методы, обучение пациента.

Гипергликемия является основным звеном в этиопатогенезе ДН, она не только лежит в основе развития этого осложнения, но и способствует его прогрессированию. Поддержание гликемии на целевом уровне в течение длительного периода времени даже у больных с выраженными проявлениями нейропатии приводит к замедлению или остановке прогрессирования повреждения периферических нервов. До настоящего времени не получены убедительные доказательства, указывающие на преимущество какого-либо вида сахароснижающей терапии в лечении ДН. Поэтому первостепенной задачей является достижение и поддержание компенсации СД с использованием диеты и всего арсенала сахароснижающих лекарственных средств.

Неотъемлемый компонент лечения ДН – обучение больных правилам ухода за ногами с целью профилактики и раннего выявления диабетических язв стопы. Следует обращать внимание пациентов на необходимость регулярного самостоятельного осмотра стоп и обуви, использования увлажняющих кремов, правильный выбор носков и обуви, аккуратность при приеме тепловых процедур и проведении педикюра и т.д.

С точки зрения патогенеза ДН практически единственная хорошо обоснованная возможность медикаментозного лечения заключается в

назначении препаратов α-липоевой (тиоктовой) кислоты. Множественные фармакологические эффекты тиоктовой кислоты проявляются в оптимизации процессов клеточного энергообразования, углеводного, липидного, белкового обмена. Как кофермент энзимного комплекса митохондрий α-липоевая кислота участвует в работе цикла Кребса и окислительном декарбоксилировании аминокислот с разветвленной цепью, способствует утилизации лактата с образованием пирувата, препятствуя ацидозу. Положительное влияние тиоктовой кислоты на обмен углеводов проявляется в снижении интенсивности глюконеогенеза и кетогенеза, гликозилирования белков, активации процессов окисления глюкозы, уменьшении гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (предположительно за счет восстановления глутатиона). α-Липоевая кислота увеличивает активность супероксиддисмутазы, связывает свободные радикалы, подавляет неэнзиматическое гликозилирование белков, улучшает эндоневральный кровоток и скорость распространения возбуждения в периферических нервах, улучшает трофику нервных волокон и др.

Все эти эффекты клинически проявляются в виде уменьшения интенсивности и частоты как позитивных, так и негативных симптомов ДН (боль, жжение, онемение, парестезии, нарушение чувствительности и др.).

Эффективность и безопасность α-липоевой кислоты в сравнении с плацебо доказана в многочисленных рандомизированных экспериментальных и клинических исследованиях (ALADIN I-III, ORPIL, DEKAN, SYDNEY). При этом было показано оптимальное соотношение эффективность/безопасность α-липоевой кислоты для дозы 600 мг/сут. внутривенно.

За более чем 20-летний период применения препаратов α-липоевой кислоты доказана целесообразность назначения их не только и не столько для купирования клинических проявлений, сколько с целью замедления прогрессирования заболевания. Поэтому длительность курса терапии препаратом α-липоевой кислоты должна составлять как минимум

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=1511)

Показатель	M±m
Возраст, годы	54,3±0,4
ИМТ, кг\м ²	27,9±0,14
Тип СД:	
1 тип, n (%)	423 (28)
2 тип, n (%)	1088 (72)
Длительность СД с момента установки диагноза, годы	10,1±0,18
Длительность ДПН с момента установки диагноза, годы	6,3±0,14
Уровень АД, мм рт.ст.	
АД сист.	142,8±0,54
АД диаст.	86,6±0,27
Удельный вес пациентов с АГ, n (%)	982 (65)
Макро- и микрососудистые осложнения СД:	
нефропатия, n (%)	491 (32,5)
ретинопатия, n (%)	899 (59,5)
инфаркт миокарда, n (%)	85 (5,6)
ОНМК, n (%)	166 (11,0)
Язвенные поражения нижних конечностей на момент осмотра, n (%)	189 (12,5)
имелись в анамнезе, n (%)	269 (17,8)
Шкала невропатического дисфункционального счета (NDS), балл	8,9±0,2

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

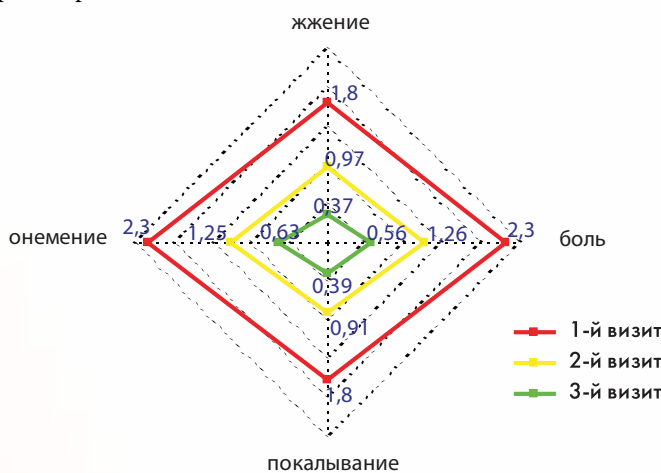


Рисунок 1. Динамика показателей ДПН при лечении α-липоевой кислотой (препарат Берлитион®) по шкале TSS

1,5–2 мес., а при выраженной ДН – до 6 мес. и более, поскольку при этом тормозится прогрессирование патологического процесса в периферических нервах. Рекомендуемая доза α-липоевой кислоты для лечения ДН составляет 600 мг/сут. внутривенно капельно (на курс 10–15 инфузий) и/или 600–1200 мг/сут. перорально (1–2 раза в сутки по 600 мг).

Целесообразность оценки эффективности и безопасности применения препаратов α-липоевой кислоты в широкой клинической практике у

пациентов с СД послужило причиной проведения мультицентрового observational проспективного рандомизированного исследования START (Study of Tioctic Acid in Real clinical practice for Treatment of diabetic neuropathy). Препаратом выбора стал Берлитион® – первый препарат α-липоевой кислоты на фармацевтическом рынке Украины, которому отдают предпочтение большинство украинских врачей и который применяется с 1998 г. Наличие нескольких лекарственных форм Берлитиона®

Таблица 2. Динамика выраженности ДПН при лечении α -липовой кислотой (препарат Берлитион®) (n=1511)

Оценочная шкала	1	2	3	4	5	6
	1-й визит (до лечения)	2-й визит (через 2 недели)	3-й визит (через 2 месяца)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Шкала неврологических симптомов (NSS)	5,35±0,06	2,99±0,05	1,31±0,03	<0,05	<0,05	<0,05
Редукция симптомов по шкале NSS (% от исходного)	–	44,1	75,3	<0,05	<0,05	<0,05
Общая шкала неврологических симптомов (TSS)	7,82±0,09	4,3±0,08	1,94±0,06	<0,05	<0,05	<0,05
Редукция симптомов по шкале TSS (% от исходного)	–	45,00	75,10	<0,05	<0,05	<0,05

(ампулы 300 и 600 мг для приготовления раствора для инъекций, капсулы 300 и 600 мг, таблетки 300 и 600 мг) делают его очень удобным для проведения ступенчатой терапии.

В исследовании START α -липовую кислоту назначали пациентам по общепринятой схеме:

- 600 ЕД в 200 мл 0,9% NaCl в течение 30–45 мин. внутривенно капельно (1 раз в сутки, на курс – 10–15 инфузий);
- далее по 600 мг/сут. перорально не менее 2 мес.

Контрольный осмотр пациентов проводили до начала лечения, через 2–3 нед. и через 2 мес. Эффективность терапии оценивали по динамике показателей шкал TSS и NSS, то есть по выраженности симптомов нейропатии. Также оценивали динамику уровня гликемии. Оценка безопасности лечения включала регистрацию системных побочных эффектов и определение локальной переносимости.

Результаты многоцентрового украинского исследования START

В исследовании, проводившемся в 62 медицинских центрах Украины, приняли участие 1511 пациентов с СД и диабетической полинейропатией (ДПН), в том числе 730 женщин и 781 мужчина. Средний возраст пациентов – 54,3±0,4 года. Большинство (72%) составляли больные СД 2 типа, 28% – СД 1 типа. Средняя продолжительность диабета у участников исследования START превысила 10 лет, длительность ДПН составила 6,3 года. Поэтому неудивительно, что у значительного количества пациентов отмечались микро- и макрососудистые осложнения диабета к моменту включения в исследование, в том числе нефропатия – у 32,5%, ретинопатия – у 59,5%, инфаркт миокарда в анамнезе – у 5,6%, острые нарушения мозгового кровообращения – у 11%. Язвенные поражения нижних конечностей на момент осмотра выявлены у 12,5% больных, в анамнезе – у 17,8%. Артериальная

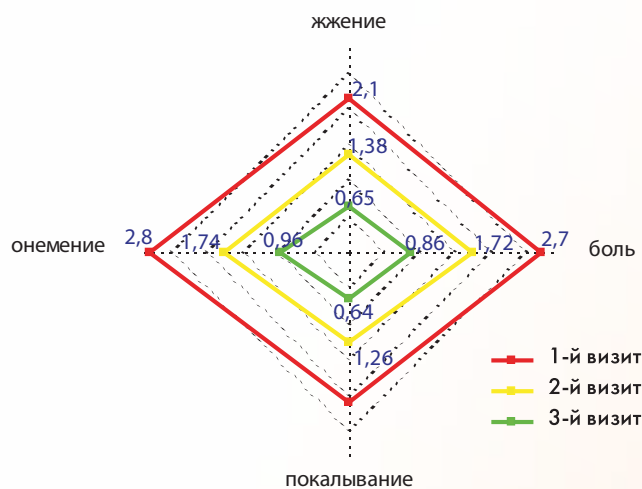


Рисунок 2. Динамика показателей ДПН при лечении α -липовой кислотой (препарат Берлитион®) по шкале TSS у пациентов с язвенными поражениями нижних конечностей

Таблица 3. Характеристика пациентов, имеющих язвенные поражения нижних конечностей в анамнезе (n=269)

Показатель	M±m
Возраст, годы	61,1±0,8
ИМТ, кг/м ²	28,5±0,4
Тип СД:	
1 тип, n (%)	54 (20)
2 тип, n (%)	215 (80)
Длительность СД с момента установки диагноза, годы	14,7±0,54*
Длительность ДПН с момента установки диагноза, годы	9,5±0,38*
Уровень АД, мм рт.ст.	
АД сист.	151,7±1,5*
АД диаст.	90,1±0,7
Удельный вес пациентов с АГ, n (%)	220 (82)*
Макро- и микрососудистые осложнения СД:	
нефропатия, n (%)	134 (49,1)*
ретинопатия, n (%)	200 (74,5)*
инфаркт миокарда, n (%)	39 (14,5)*
ОНМК, n (%)	26 (9,8)
Шкала невропатического дисфункционального счета (NDS), балл	11,8±0,4*

* Имеется достоверная разница (p<0,05) с показателями общей группы.

гипертензия (АГ) отмечена у 65%. Средний балл по шкале NDS составил 8,9 (табл. 1), по TSS и NSS – 7,82 и 5,35 балла соответственно (табл. 2), что свидетельствовало о выраженной ДПН. Наиболее выраженными симптомами ДПН были боль и онемение – 2,3 балла по TSS.

В результате применения Берлитиона уже через 2–3 нед. терапии было отмечено статистически достоверное снижение выраженности основных симптомов ДПН по шкалам NSS и TSS. К концу периода наблюдения была отмечена еще более существенная динамика – показате-

ли достоверно снизились не только по сравнению с исходным уровнем, но и с результатами, полученными через 2 нед. терапии. В целом выраженность клинических проявлений нейропатии по шкалам NSS и TSS уменьшилась более чем на 70% (табл. 2), при этом существенные

Таблица 4. Динамика выраженности ДПН при лечении α-липоевой кислотой (препарат Берлитион®) у пациентов с язвенными поражениями нижних конечностей (n=269)

Оценочная шкала	1	2	3	4	5	6
	1-й визит (до лечения)	2-й визит (через 2 недели)	3-й визит (через 2 месяца)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Шкала неврологических симптомов (NSS)	6,4±0,2*	3,94±0,16*	2,16±0,12*	<0,05	<0,05	<0,05
Редукция симптомов по шкале NSS (% от исходного)	–	38,5	66,2	<0,05	<0,05	<0,05
Общая шкала неврологических симптомов (TSS)	9,66±0,25*	6,05±0,23*	3,1±0,19*	<0,05	<0,05	<0,05
Редукция симптомов по шкале TSS (% от исходного)	–	37,3	67,9	<0,05	<0,05	<0,05

Таблица 5. Характеристика пациентов с СД 1 и 2 типа

	1 тип n=423	2 тип n=1088
Показатель	M±m	M±m
Возраст, годы	38,6±0,6	60,3±0,3*
ИМТ, кг/м ²	24,4±0,2	29,3±0,16*
Длительность диабета с момента установки диагноза, годы	11,8±0,4	9,5±0,2*
Длительность ДПН с момента установки диагноза, годы	7,3±0,32	5,8±0,14*
Уровень АД, мм рт.ст.		
АД сист.	130,0±0,9	147,6±0,6*
АД диаст.	81,3±0,5	88,5±0,3*
Удельный вес пациентов с АГ, n (%)	154 (36,4)	823 (75,6)*
Макро- и микрососудистые осложнения СД:		
нефропатия, n (%)	178 (42,1)	313 (28,8)*
ретинопатия, n (%)	262 (62,5)	635 (58,4)*
инфаркт миокарда, n (%)	2 (0,5)	84 (7,7)*
ОНМК, n (%)	5 (1,2)	159 (14,6)*
Шкала невропатического дисфункционального счета (NDS), балл	8,5±0,4	8,5±0,22

* Имеется достоверная разница (p<0,05) с показателями общей группы.

Таблица 6. Динамика выраженности ДПН при лечении α-липоевой кислотой (препарат Берлитион®) у пациентов с СД 1 типа (n=423)

Оценочная шкала	1	2	3	4	5	6
	1-й визит (до лечения)	2-й визит (через 2 недели)	3-й визит (через 2 месяца)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Шкала неврологических симптомов (NSS)	5,05±0,12	2,73±0,1	1,13±0,06	<0,05	<0,05	<0,05
Редукция симптомов по шкале NSS (% от исходного)	–	45,9	77,6	<0,05	<0,05	<0,05
Общая шкала неврологических симптомов (TSS)	7,27±0,19	3,8±0,15	1,67±0,08	<0,05	<0,05	<0,05
Редукция симптомов по шкале TSS (% от исходного)	–	47,8	77,0	<0,05	<0,05	<0,05

PK-ЛС-5 №021381 от 25.05.2015

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «29» января 2016 г. № 000357

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Берлитион® 600 капсулы

Торговое название

Берлитион® 600 капсулы

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Капсулы 600 мг

Состав

1 капсула содержит активное вещество - тиоктовой кислоты 600 мг *вспомогательные вещества*: твердый жир, триглицериды со средней длиной цепи, *оболочка*: 70 % раствор сорбитола, некристаллизующийся (в пересчете на безводное вещество), 85 % глицерин (в пересчете на безводное вещество), желатин, титана диоксид (E 171), карминовый лак (E 120).

Описание

Матки желатиновые капсулы продолговатой формы, розового цвета. Содержимое - пастообразная масса желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Прочие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушения обмена веществ. Различные прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и обмена веществ. Тиоктовая кислота Код АТХ A16AX01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

У человека тиоктовая кислота после перорального приема всасывается быстро. Вследствие выраженного эффекта первого прохождения через печень, абсолютная биодоступность (в сравн. с в/в введением) принятой внутрь тиоктовой кислоты составляет прибл. 20 %. Из-за быстрого распределения в тканях период поступления тиоктовой кислоты из плазмы у человека составляет приблизительно 25 минут.

Относительная биодоступность тиоктовой кислоты при пероральном приеме ее твердых лекарственных форм составляет в соотношении с растворами для приема внутрь больше, чем 60 %. Максимальное содержание в плазме, составляющее прибл. 4 мкг/мл, достигается через прибл. 0,5 ч после перорального приема 600 мг тиоктовой кислоты. В экспериментах на животных (крысы, собаки) с помощью радиоактивной метки удалось выявить преимущественно ренальную путь выведения (80-90%), а именно, в форме метаболитов. У человека в моче также выделяется лишь незначительные количества выделенного интактного вещества. Биотрансформация происходит, в основном, путем окислительного укорочения боковой цепи (бета-окисление) и/или путем S-метилирования соответствующих тиолов.

Тиоктовая кислота реагирует *in vitro* с комплексами ионов металлов (напр., с цинком). Тиоктовая кислота с молекулами сахара вступает в труднорастворимые комплексные соединения.

Фармакодинамика

Тиоктовая кислота является витаминоподобным, но эндогенным веществом, выполняющим функцию кофактора в окислительном декарилировании альфа-кетокислот. Вызванная сахарным диабетом гипергликемия приводит к отложению глюкозы на матричных протеинах кровеносных сосудов и образованию конечных продуктов прогрессирующего гликирования («Advanced Glycosylation End Products»). Этот процесс приводит к уменьшению эластичности кровотока и к эндотелиальной гипоксипишемии, что связано с повышенной выработкой свободных кислородных радикалов, которые повреждают периферические нервы. В периферических нервах также было установлено обилие антиоксидантов, например, глутатиона. Экспериментальные исследования показывают, что тиоктовая кислота участвует в данных биохимических процессах, уменьшая образование конечных продуктов гликирования, улучшая эндотелиальную гипоксипишемии, что связано с повышенной выработкой свободных радикалов. Она также действует как антиоксидант в отношении свободных радикалов в нервах, пораженных диабетом. Данные эффекты, наблюдаемые

в ходе эксперимента, предполагают то, что при помощи тиоктовой кислоты можно улучшить функциональность периферических нервов. Это касается нарушенной чувствительности при диабетической полинейропатии, которые могут проявляться в виде дисестезии и парестезии (например, жжение, боль, чувство онемения или ползания мурашек). Клинические исследования демонстрируют благоприятное воздействие тиоктовой кислоты при симптоматическом лечении диабетической полинейропатии, сопровождающейся такими типичными симптомами, как жжение, парестезии, онемение онемения и боли.

Показания к применению

- парестезии при диабетической полинейропатии

Способ применения и дозы

Дозировка

Суточная доза составляет 1 капсулу препарата Берлитион® 600 капсулы (соответствует 600 мг тиоктовой кислоты), которую принимают однократно, приблизительно за 30 минут до первого приема пищи.

При сильно выраженной парестезии можно начать провести инфузионную терапию тиоктовой кислотой. Дети и подростки Берлитион® 600 капсулы не следует принимать детям и подросткам

Способ применения

Берлитион® 600 капсулы следует принимать натощак, проглатывая целиком и запивая достаточным количеством жидкости. Одновременный прием пищи может затруднить всасывание. Поэтому пациентам, для которых характерно длительное время опорожнения желудка, особенно важно, чтобы лекарство принималось за полчаса до завтрака. Так как в случае диабетической полинейропатии речь идет о хроническом заболевании, может возникнуть необходимость длительной терапии. Основой лечения при диабетической полинейропатии является оптимальный контроль за течением диабета.

Побочные действия

Часто ($\geq 1/100$ - < 1/10)

- головноежение

- тошнота

Очень редко (< 1/10000)

- аллергические реакции, такие как кожные высыпания, крапивница и зуд

- гипогликемия

- диспепсия, головная боль, гипертония

- нарушения зрения

- рвота, боли в желудке и в кишечнике, диарея

- в связи с улучшением усвоения глюкозы возможно снижение уровня глюкозы в крови. Сообщалось о жадобах, свидетельствующих о гипогликемическом состоянии, таких как головокружение, потливость, головная боль и нарушение зрения.

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ

- Препарат Берлитион® 600 капсулы не предназначен для лечения у детей и подростков до 18 лет, поскольку опыт клинического применения в этой популяции отсутствует

- период лактации

Лекарственные взаимодействия

При одновременном приеме Берлитион® 600 капсулы имеет место снижение эффекта цинка. Тиоктовая кислота является агентом, хелатирующим металлы, и поэтому исходя из принципиальных соображений - ее не рекомендуют начинать одновременно с соединениями металлов (например, препараты железа, магнезия, молочные продукты, из-за содержания в них кальция). При приеме полной суточной дозы Берлитион® 600 капсулы за 30 минут до завтрака препараты железа и магнезия можно принимать в обед или вечером.

Может усиливаться сахаропонижающее действие инсулина и пероральных гипогликемических средств. Поэтому показан тщательный контроль сахара крови, особенно на начальном этапе терапии тиоктовой кислотой. В отдельных случаях, во избежание явлений гипогликемии, может возникнуть необходимость уменьшения дозы инсулина или дозы перорального гипогликемического средства.

Указание

Регулярный прием алкогольных напитков представляет собой существенный фактор риска возникновения и прогрессирования клинической картины нейропатии и может препятствовать успеху лечения Берлитион® 600 капсулы. Поэтому пациентам с диабетической полинейропатией рекомендуется отказ от приема алкоголя, насколько это возможно. Это также относится к периодам между курсами терапии.

Особые указания

Препарат Берлитион® 600 капсулы содержит сорбит. Пациентам с редким наследственным заболеванием - нарушением переносимости фруктозы данный препарат принимать не следует.

Беременность и лактация

Беременность

В исследованиях на животных не установлено никаких прямых или косвенных вредных воздействий препарата в плане токсичности в отношении органов репродукции. Препарат Берлитион® 600 капсулы во время беременности может применяться только после тщательной оценки соотношения пользы и риска.

Лактация

О возможном переходе тиоктовой кислоты или ее метаболитов в материнское молоко у человека ничего не известно. Необходимо решить, следует ли прервать грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии Берлитион® 600 капсулы, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользу от терапии для женщин.

Фертильность

Исследования токсичности в отношении органов репродукции не обнаружили никаких данных, касающихся влияния на фертильность.

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

Препарат Берлитион® 600 капсулы не влияет или оказывает незначительное воздействие на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию механизмов.

Передозировка

При передозировке могут появиться тошнота, рвота и головные боли.

При приеме - случайном или с суицидальной целью - пероральной дозы от 10 до 40 г тиоктовой кислоты в сочетании с алкоголем наблюдалась тяжелая интоксикация, и в некоторых случаях - с летальным исходом. Клиническая картина интоксикации сингала может выражаться в психомоторном возбуждении или помрачении сознания и в дальнейшем протекает типично - с приступами генерализованных судорог и развитием лактацидоза. Кроме того, в качестве последствий интоксикации тиоктовой кислотой в высоких дозах, описывались гипогликемия, шок, рабдомиолиз, гемолиз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови, угнетение костного мозга и полиорганная недостаточность. *Терапевтические мероприятия при интоксикации* При одном лишь подозрении на интоксикацию препаратом Берлитион® 600 капсулы (например, > 10 капсул по 600 мг у взрослых и > 50 мг/кг массы тела у детей) показаны незамедлительное направление в больницу и проведение мероприятий в соответствии с общепринятыми принципами лечения в случаях интоксикации (например, вызывание рвоты, промывание желудка, активированный уголь и т.д.). Лечение приступов генерализованных судорог, лактацидоза и всех других последствий интоксикации, представляющих угрозу для жизни, должно соответствовать современным принципам интенсивной терапии и проводиться симптоматически. В настоящее время уверенности в пользе применения - в рамках форсированной элиминации тиоктовой кислоты - гемодиализа, методов гемоперфузии или гемофильтрации нет.

Форма выпуска и упаковка

По 15 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из ПВХ пленки (капшированной ПВХ) и фольги алюминиевой.

По 1 или 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не использовать по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Владелец регистрационного удостоверения

BERLIN-CHEMIE AG (МЕНАРИНИ ГРУПП)

Гашинер Вег 125

12489 Берлин, Германия

Упаковка

Каталент Германия Шорндорф ГмбХ, Германия

Адрес организации, принимающей на территории

Республики Казахстан, претензии от потребителей

по качеству продукции (товара):

Представительство АО «Берлин-Хемп АГ» в РК:

г. Алматы, ул. Луганского, 54, кот. 2

Номер телефона: +7 727 2446183, 2446184, 2446185

номер факса: +7 727 2446180

адрес электронной почты:

Kazakhstan@berlin-chemie.com

Дата начала подготовки промо материала 06.10.2016

Таблица 7. Динамика выраженности ДПН при лечении α-липоевой кислотой (препарат Берлитион®) у пациентов с СД 2 типа (n=1088)

Оценочная шкала	1	2	3	4	5	6
	1-й визит (до лечения)	2-й визит (через 2 недели)	3-й визит (через 2 месяца)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Шкала неврологических симптомов (NSS)	5,47±0,08*	3,1±0,06*	1,35±0,04*	<0,05	<0,05	<0,05
Редукция симптомов по шкале NSS (% от исходного)	–	43,3	75,3	<0,05	<0,05	<0,05
Общая шкала неврологических симптомов (TSS)	7,97±0,05*	4,42±0,09*	1,96±0,06*	<0,05	<0,05	<0,05
Редукция симптомов по шкале TSS (% от исходного)	–	44,5	75,4	<0,05	<0,05	<0,05

* Имеется достоверная разница (p<0,05) с показателями пациентов с СД 1 типа.

изменения отмечены в отношении всех основных позитивных симптомов – боли, онемения, жжения, покалывания (рис. 1).

Уровень гликемии натощак исходно составлял 9,5 ммоль/л, на 3-м визите (через 2 мес. терапии) – 7,5 ммоль/л (на 21% ниже). Это связано как с более качественным гликемическим контролем и соответствующей коррекцией терапии, так и с позитивным влиянием на утилизацию глюкозы Берлитиона.

Также проведен субанализ в подгруппах в зависимости от наличия язвенных поражений нижних конечностей и типа диабета. Отмечено, что язвенные поражения нижних конечностей отмечались у лиц более старшего возраста (в среднем – 61,1 года) с достоверно (p<0,05) большей продолжительностью диабета (14,7 года) и ДПН (9,5 года) в сравнении с общей когортой. У них достоверно (p<0,05) чаще выявляли АГ, а также макро- и микрососудистые осложнения диабета (табл. 3). Таким образом, в целом подгруппу с язвенными поражениями нижних конечностей составляли пациенты с более тяжелым течением заболевания, однако и у них были получены очень хорошие результаты при применении α-липоевой кислоты как минимум в течение 2 мес. – снижение выраженности симптомов приблизительно в 3 раза по шкалам NSS и TSS (табл. 4,

рис. 2), хотя в конце 2-месячного курса у них оставалась более выраженная симптоматика ДПН, чем у пациентов общей когорты. Возможно, применение α-липоевой кислоты у пациентов с нейропатической или нейроишемической формой синдрома диабетической стопы требует более длительной терапии – до 4–6 мес. Подтверждение данного факта требует дальнейшего изучения.

Подгруппы пациентов с СД 1 и 2 типа отличались по возрасту (средний возраст – 38,6 и 60,3 года соответственно), длительность СД и ДПН имели достоверно большие значения у больных с СД 1 типа. ИМТ был достоверно выше у пациентов с СД 2 типа. Микрососудистые осложнения чаще отмечались при СД 1 типа, в то время как макрососудистые и АГ – при СД 2 типа (табл. 5). Выраженность симптомов нейропатии была достоверно выше в группе с СД 2 типа, хотя длительность диабета и нейропатии была достоверно ниже в сравнении с пациентами с СД 1 типа (табл. 6, 7). Этот факт можно связать с поздней манифестацией СД 2 типа, дополнительными факторами могут выступать инсулинорезистентность, дислипидемия, присутствующие у пациентов с СД 2 типа с повышенным ИМТ.

Эффективность α-липоевой кислоты была высокой в обеих группах

с небольшим преимуществом у пациентов с СД 1 типа (табл. 6, 7).

Таким образом, результаты исследования START позволили сделать следующие основные выводы:

- α-липоевая кислота (Берлитион®) является эффективным патогенетическим средством для лечения ДПН (обеспечивает уменьшение выраженности симптомов нейропатии (показателей по шкалам NSS и TSS) приблизительно на 75% при курсе лечения не менее 2 мес.);
- препарат Берлитион® характеризуется высоким профилем безопасности – не было зафиксировано ни одного случая тяжелых нежелательных реакций, 18 случаев (1,2%) болезненного введения были связаны с нарушением техники и скорости введения.

Данные результаты представляются очень важными для врачей-эндокринологов, поскольку расширяют возможности эффективной терапии ДПН, проводимой с позиций доказательной медицины.

Дальнейший подробный анализ в подгруппах позволит выявить новые факты относительно особенностей течения ДН у пациентов с СД 1 и 2 типа. ■

Подготовила Наталья Мищенко

Впервые опубликовано в журнале «Здоров'я України», апрель, 2010 г., стр. 23–25.

Glucagon increases energy expenditure independently of brown adipose tissue activation in humans

V. Salem^{1,†}, C. Izzì-Engbeaya^{1,†}, C. Coello², D.B. Thomas³, E.S. Chambers¹, A.N. Cominos¹, A. Buckley¹, Z. Win⁴, A. Al-Nahhas⁴, E.A. Rabiner^{2,7}, R.N. Gunn^{2,5}, H. Budge⁶, M.E. Symonds⁶, S.R. Bloom¹, T.M. Tan¹ & W.S. Dhillo¹

¹ Section of Investigative Medicine, Hammersmith Hospital, Imperial College London, London, UK

² Imanova Centre for Imaging Sciences, Hammersmith Hospital, London, UK

³ Department of Computing, Imperial College London, London, UK

⁴ Department of Radiology, Imperial College NHS Healthcare Trust, London, UK

⁵ Division of Brain Sciences, Imperial College London, London, UK

⁶ Early Life Research Group, Academic Division of Child Health, Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Queen's Medical Centre, University Hospital, The University of Nottingham, Nottingham, UK

⁷ Centre for Neuroimaging Sciences, King's College, London, UK

Aims: To investigate, for a given energy expenditure (EE) rise, the differential effects of glucagon infusion and cold exposure on brown adipose tissue (BAT) activation in humans.

Methods: Indirect calorimetry and supraclavicular thermography was performed in 11 healthy male volunteers before and after: cold exposure; glucagon infusion (at 23 °C); and vehicle infusion (at 23 °C). All volunteers underwent ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography (PET)/CT scanning with cold exposure. Subjects with cold-induced BAT activation on ¹⁸F-FDG PET/CT (n=8) underwent a randomly allocated second ¹⁸F-FDG PET/CT scan (at 23 °C), either with glucagon infusion (n=4) or vehicle infusion (n=4).

Results: We observed that EE increased by 14% after cold exposure and by 15% after glucagon infusion (50 ng/kg/min; p<0,05 vs control for both). Cold exposure produced an increase in neck temperature (+0,44 °C; p<0,001 vs control), but glucagon infusion did not alter neck temperature. In subjects with a cold-induced increase in the metabolic activity of supraclavicular BAT on ¹⁸F-FDG PET/CT, a significant rise in the metabolic activity of BAT after glucagon infusion was not detected. Cold exposure increased sympathetic activation, as measured by circulating norepinephrine levels, but glucagon infusion did not.

Conclusions: Glucagon increases EE by a similar magnitude compared with cold activation, but independently of BAT thermogenesis. This finding is of importance for the development of safe treatments for obesity through upregulation of EE.

Keywords: energy expenditure, ¹⁸F-FDG PET/CT, glucagon, human brown adipose tissue, thermal imaging.

Introduction

Obesity results from an excess of caloric intake relative to energy expenditure (EE). There are now 600 million adults who are obese [body mass index (BMI) >30 kg/m²] worldwide. Obesity is causally linked to the development of type 2 diabetes, cardiovascular disease, some cancers [1] and early mortality. Lifestyle strategies for weight loss are based on calorie restriction, alongside increasing EE via exercise, but these efforts are difficult to sustain in the long term. Currently licensed drugs, generally aimed at either reducing intestinal fat absorption (such as intestinal lipase

inhibitors) or inhibiting appetite (such as phentermine), have limited weight loss efficacy on their own. Anti-obesity agents which elevate EE by stimulating the sympathetic nervous system have produced dangerous side effects, particularly cardiovascular morbidity [2–4]. There is a great unmet need for drugs that can safely inhibit appetite and increase EE.

One possible solution is a pharmacological agent that acts as a co-agonist of both glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucagon receptors, harnessing the anorectic and glucose-lowering effects of the former with increased EE

via the latter [5, 6]. Glucagon infusion acutely increases EE in humans [7, 8], but the mechanism by which this occurs is not known. Rodents can increase their EE via activation of brown adipose tissue (BAT), which consumes fuel for thermogenesis using uncoupling protein-1 (UCP-1), and do so in response to both cold exposure and caloric excess [9]. UCP-1-positive BAT deposits that can be activated by a variety of stimuli, most potently cold exposure, have been recently described in adult humans, particularly in the supraclavicular neck region [10–12].

Isolated brown fat cells from rats

[†] These authors contributed equally to this work.

[The copyright line for this article was changed on 29th February after original online publication.]

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

have been shown to respond thermogenically to glucagon [13] and glucagon administration to rodents increases BAT mass and activity [14]. Glucagon knockout mice have reduced thermogenic responses to cold exposure and pharmacological adrenergic stimulation, which is restored by glucagon replacement [15], although the participation of BAT in the thermogenic response to glucagon administration is not firmly established [16]; therefore, glucagon may increase EE in humans via activation of BAT, but studies investigating this are lacking.

We carried out a series of experiments to investigate, for the first time, whether the increased EE resulting from acute glucagon administration was mediated by BAT activation in adult humans.

Materials and Methods

Subjects

A total of 11 healthy men (mean age 26,1 years, range 20,8–39,8 years, mean BMI 22,5 kg/m², range 20,5–25,2 kg/m²) were recruited through advertisement and assessed as healthy during a screening visit with a medical history, routine blood tests and ECG. Exclusion criteria were smoking, substance abuse, eating disorders, regular medication and medical or psychiatric illness. The study was approved by the London Central Ethics and Research Committee (13/LO/0925), registered with ClinicalTrials.gov (NCT01935791) and performed in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from subjects before enrolment in the study.

Study Visits

Cold exposure and glucagon infusion have both been shown to acutely elevate EE in humans but have never been directly compared in the same cohort. We performed this comparison in 11 healthy young men. Each subject underwent measurement of resting metabolic rate (RMR) using an indirect calorimeter (Gas Exchange Monitor; GEM Nutrition, Daresbury, UK) at the start and end of three separate interventions: cold exposure, glucagon infusion in a warm room and vehicle infusion in a warm room. During these visits, we

also used infra-red thermography of the neck, which has recently been reported to be a reliable method of measuring BAT thermogenesis [17, 18]. The calorimetry/thermal imaging visits were randomly assigned and are summarized below:

- Calorimetry and thermal imaging wearing a cooling vest (Polar Products®, Stow, OH, USA) [19] with a 55-min intravenous (i.v.) vehicle (Gelofusine®; B. Braun, Sheffield, UK) infusion (cold visit).
- Calorimetry and thermal imaging in a warm room (ambient temperature 22–25°C) with a 55-min i.v. vehicle infusion (control, vehicle visit).
- Calorimetry and thermal imaging in a warm room (ambient temperature 22–25°C) with a 55-min i.v. glucagon infusion at 50 ng/kg/min (Novo Nordisk, Gatwick, UK; glucagon visit).

¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography (PET)/CT scanning is the most widely accepted method of identifying metabolically active BAT. All 11 subjects attended an initial «cold» ¹⁸F-FDG PET/CT scan study visit (described below), to ascertain if they were BAT-positive or BAT-negative.

Eight of the 11 subjects were confirmed as having supra-clavicular BAT deposits on their initial ¹⁸F-FDG PET/CT scan, based on standardized uptake value (SUV) characteristics previously defined [20]. This BAT-positive cohort then participated in a 5th study day, when a second ¹⁸F-FDG PET/CT scan was performed, randomized to either: ¹⁸F-FDG PET/CT with a 55-min glucagon infusion at 50 ng/kg/min at 23°C (n=4) or ¹⁸F-FDG PET/CT with a 55-min vehicle infusion at 23°C (n=4).

The study design is summarized in Figure 1 and timelines are detailed in Figure S1A–C. Subjects fasted and drank only water from 22:00 hours the night before each study visit. They ate the same meals the day before every study visit, abstained from alcohol, caffeine and avoided strenuous exercise for 24 h before each visit. Each visit was separated by at least 3 days. On arrival, peripheral venous cannulae were insert-

ed in both forearms (one for infusion and one for blood sampling). Volunteers were blinded to the contents of the i.v. infusions. RMR was measured at the start and end of each thermal imaging visit using an indirect calorimeter (Gas Exchange Monitor; GEM Nutrition). At the start of each study visit the calorimeter was calibrated with «zero» (0,00% O₂ and 0,00% CO₂) and «span» (20,00% O₂ and 1,00% CO₂) gases (BOC, Guildford, UK). Human glucagon was purchased from Novo Nordisk (UK); 1 mg was diluted into 50 ml Gelofusine and the flow rate through the Alaris® syringe pump was adjusted to a maintenance i.v. delivery rate of 50 ng/kg/min. This dose was chosen based on previous work in our department to produce an acute rise in EE comparable with other studies examining the effects of cold exposure on EE and BAT activity [21]. To ensure plateau plasma levels were quickly attained when glucagon was delivered, infusions were ramped at 4 × maintenance rate (MR) for the first 5 min, 2 × MR for the next 5 min and 1 × MR for the remainder of the 55-min infusion. The Polar Products cooling vest used in this experiment has been previously confirmed to successfully induce cold-activated BAT without needing to change the ambient temperature of the experimental room [19]. The waistcoat-shaped vest was worn by the participants directly over a thin cotton hospital gown. Cold water (maintained at 8°C by attaching to a temperature-controlled tank) was continuously pumped through the vest. The subjects felt cold but none of them reported (or were observed to be) shivering (this was checked every 15 min).

Thermal Imaging Protocol

Volunteers wore a pair of light cotton trousers only. On the cold visit day the cooling jacket was wrapped around the volunteer's torso leaving the supraclavicular regions uncovered. After a 30-min acclimation period, baseline thermal images were recorded for 10 min using a Flir T440bx infrared camera (Flir Systems, West Malling, UK) mounted on a tripod placed 1 m from the subject. The subjects always sat fully upright in the same chair, with head and arm rests maintained in the same positions. Volunteers were asked

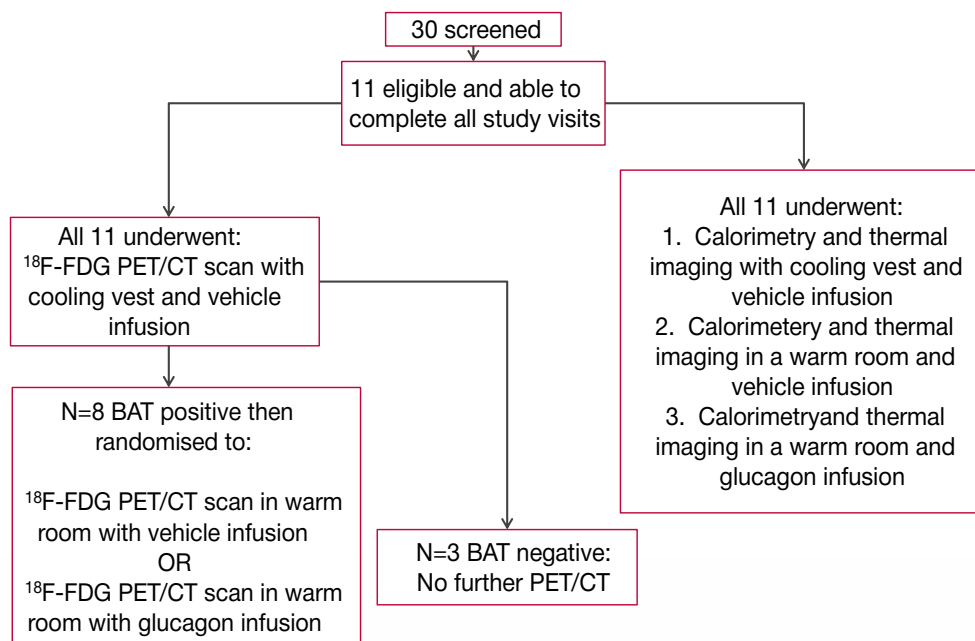


Figure 1. Study visit summary. BAT, brown adipose tissue; ^{18}F -FDG, ^{18}F -fluorodeoxyglucose; PET, positron emission tomography

to remain as still as possible, with their shoulders held unrotated against the back of the chair to minimize movement within the image frames during thermal recordings. Immediately after the baseline thermal imaging session, subjects were placed under the hood of the calorimeter for the baseline RMR recording (for 15 min).

At $t = -10$ min the infusion (vehicle or glucagon) was started and, on the cold visit day, cold water was pumped through the vest to begin the cooling process. The infusions were stopped at $t = 45$ min and the cold vest maintained for a further 45 min. Thermal imaging recordings were taken at baseline (Run A), just after the start of the intervention (Run B), and the final run (Run C) coincided with the end of infusion or cold vest exposure. Immediately after, a final RMR measurement with the hood calorimeter was also recorded (Figure S1A, B). Blood samples were taken at $t = -55, -10, 0, 10, 15, 30, 45$ and 60 min (see below).

^{18}F -FDG PET/CT Protocol

On arrival, peripheral venous cannulae were inserted in both forearms. Volunteers wore light cotton trousers. After 30 min acclimation, at $t = -75$ min, the cooling vest was put on and cold water circulated through for 60 min before the start of the scan. The vest was later

draped over the volunteers' legs whilst in the scanner. On the second visit (vehicle or glucagon infusion) no cooling step was taken. At $t = -10$ min the volunteers entered the scanner and the infusion was started (ramped for the first 10 min, as previously described). Before the PET scan, an anatomical CT scan of neck and thorax was performed. At $t = 0$ min, 180 MBq of ^{18}F -FDG was injected i.v. and a 60-min dynamic emission scan was performed, with an axial field of view from mandible to mid-thorax (Figure S1C). Blood samples were taken at $t = -55, -10, 0, 1, 3, 5, 10, 15, 30, 50$ and 60 min.

Blood Sampling

Samples for analysis of plasma glucagon were collected in lithium heparin tubes containing 0.15 ml aprotinin (Trasylol; Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) and immediately underwent centrifugation, after which plasma was promptly separated and stored at -20°C until analysis using a radioimmunoassay [22]. Glucagon and glucose was measured at all time points and catecholamines (plasma epinephrine and norepinephrine) were measured on the start and end samples, by the Department of Chemical Pathology, Imperial College Healthcare National Health Service Trust. Human fibroblast growth factor (FGF)-21 levels in the start and

end samples were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (Merck Millipore, Darmstadt, Germany).

Image Analysis

For each subject, the second visit CT scan was non-linearly registered and warped to the first visit CT scan using a multi-resolution free-form deformation technique, measuring the mutual information as a similarity measure between CTs. The three-dimensional warp field estimate was subsequently applied to the dynamic PET of the second visit. The adipose tissue region of interest (ROI) was defined using tissue density on CT ($-150 < \text{Hounsfield Units} < -5$). A BAT ROI was then defined as adipose tissue with an SUV of ≥ 2 on the cold scan. Time-activity curves for BAT were generated by applying the ROIs to the dynamic PET data from both visits. Arterial plasma radioactivity was estimated using a whole-blood time-activity curve derived from an aorta ROI scaled by the plasma to blood ratio derived from the discrete blood samples. Using the graphical Patlak model, estimates of the metabolic rate of FDG were calculated. Finally, the metabolic rate of glucose [MR(gluc)] was calculated by dividing the metabolic rate of FDG by the lump constant (lump constant = 1.14) in adipose tissue, [23] and multiplying

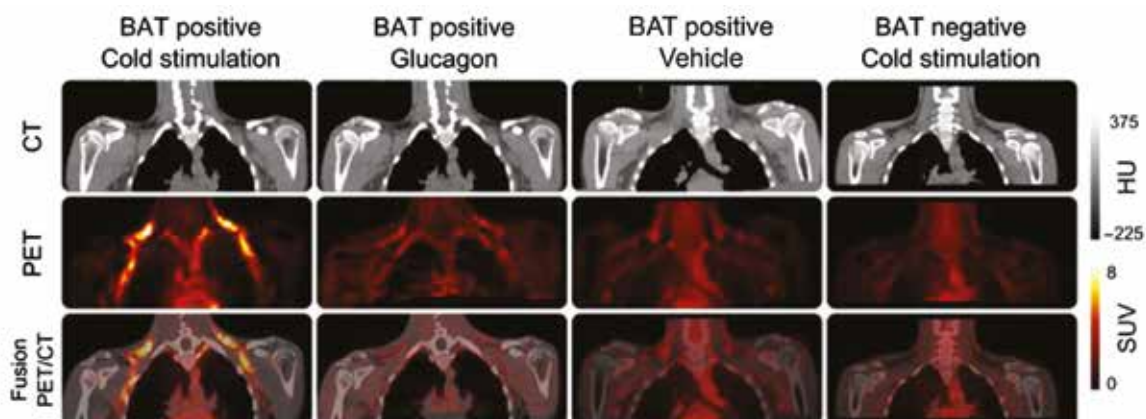


Figure 2. Example positron emission tomography (PET)/CT images. Example CT (top row), PET (middle row) and fusion PET/CT (bottom row) images. Column 1 is a subject who displays brown adipose tissue (BAT) activation during cold stimulation (one of the BAT positive cohort). Column 2 is of the same subject as Column 1, but when he received glucagon infusion on his second scan. Column 3 is a different subject who also displayed BAT activation on cold exposure, but showing his scan in response to vehicle in a warm room. Column 4 shows images from a volunteer who did not demonstrate BAT activation during cold stimulation (one of the BAT negative cohort). PET images are average activity between 30 and 60 min normalized to injected dose and body weight. HU, Hounsfield units; SUV, standardized uptake value

by the concentration of glucose in (A) the plasma. Representative images are shown in Figure 2.

Thermal recordings taken with Flir Tools Plus software (Flir Systems) were saved as stills every 30 s. Supraclavicular ROIs, defined by a triangle limited by the acromioclavicular joint, cricoid prominence and the sternoclavicular joint, were drawn on the first image using Thermacam Pro software (Flir Systems) and repositioned on all subsequent stills from that run. Data from each ROI were exported into Excel, where each cell recorded a camera pixel temperature reading, and a macro was created to calculate the mean temperature of the top 10% hottest pixels. Visual comparison of which pixels within the thermal image ROI were being included in the temperature analysis (by highlighting those falling into the top 10% of pixel temperatures) confirmed in all cases that the hottest areas in the supraclavicular ROI formed a contiguous cluster located on skin overlying a depot of BAT (Figure 3). As

a comparator (control) region, we also measured the temperature changes in an ROI defined over the deltoid region for every thermal image.

The deltoid ROI (an area known to be devoid of underlying BAT) was defined as a right-angled triangle extending from the acromioclavicular joint to the lateral extremity of the deltoid.

Statistical Analysis

Based on previous studies of the hormonal and cold exposure effects on human BAT activity [24, 25], we calculated that, for an equivalent rise in EE, a sample size of 4 per group (glucagon versus control) would have 95% power to detect a significant difference between the effects of cold exposure and glucagon using ^{18}F -FDG PET/CT in confirmed BAT-positive volunteers. Because of safety considerations, as PET/CT scans expose healthy patients in this study to ionising radiation, we limited this study to males only and to the smallest possible sample size to answer our initial question about the differential effects of cold ex-

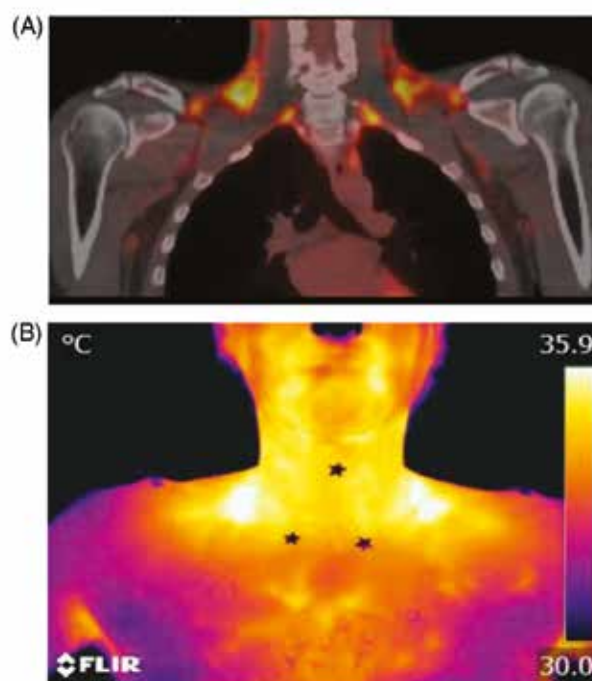


Figure 3. Examples of positron emission tomography (PET)/CT and thermal images from the same subject at the end of a cooling visit. (A) Fused ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET/CT image (yellow areas represent increased metabolic activity) of a brown adipose tissue (BAT)-positive subject during cold stimulation. (B) Thermal image taken at the end of the same cold exposure from the same subject. The stars on the thermal image were used to define the anatomical landmarks used, which defined the region of interest for temperature analysis

posure and glucagon administration on human BAT activity for a given rise in EE.

All data were analysed using GraphPad Prism 6 software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA). Results are presented as means \pm standard error of the mean. One-way repeated measures anova with Tukey's test was used to com-

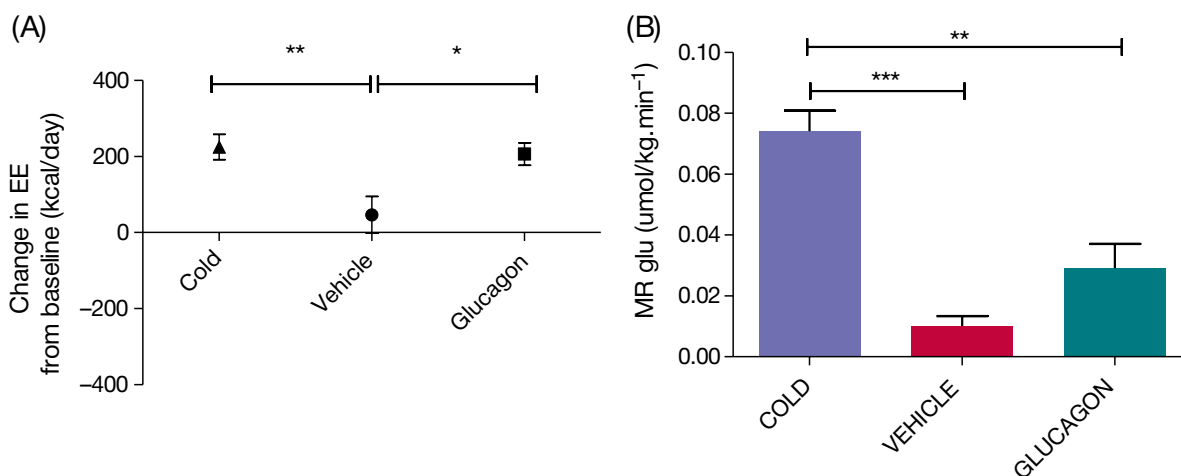


Figure 4. Effects of cold exposure, vehicle infusion and glucagon infusion in a warm room on (A) energy expenditure (EE) and (B) metabolic rate of glucose uptake [MR(gluc)] in brown adipose tissue (BAT) during ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography (PET)/CT. RMR was measured with an indirect calorimeter at the start and end of each intervention and the mean change from baseline are shown in (A). Baseline resting EEs were as follows 1279 ± 59 kcal/day (cold), 1353 ± 52 kcal/day (vehicle) and 1315 ± 39 kcal/day (glucagon), and were not significantly different from one another. Data are presented for all 11 volunteers (separated into BAT-positive and BAT-negative cohorts in Figure S4). (B) Shows MR(gluc) in BAT during ^{18}F -FDG PET/CT determined under the same experimental conditions: cold exposure (blue bar), vehicle only (ambient temperature 23°C) (red bar) and glucagon infusion (green bar). Results are expressed as means \pm standard error of the mean, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

pare differences between the three intervention groups. A p value $< 0,05$ was considered to indicate statistical significance.

Results

Cold Exposure and Glucagon Infusion Produce a Similar Acute Rise in Energy Expenditure in Adult Humans

Cold exposure with a cooling vest and 50 ng/kg/min glucagon infusion cause a similar rise in RMR (~ 14 and 15% from baseline, respectively) compared with vehicle: $193,0 \pm 27,2$ kcal/day with cold, $41,1 \pm 70$ kcal/day with vehicle and $230,8 \pm 30,1$ kcal/day with glucagon (Figure 4A). The baseline respiratory quotients (respiratory quotient: VCO_2/VO_2) in each group were not significantly different from one another [$0,797 \pm 0,016$ (cold); $0,788 \pm 0,017$ (vehicle); and $0,765 \pm 0,021$ (glucagon)] but rose significantly with glucagon infusion [change from baseline in respiratory quotient by end of intervention: $-0,012 \pm 0,009$ (cold), $-0,003 \pm 0,001$ (vehicle), and $+0,055 \pm 0,016$ (glucagon, $p < 0,01$)], which was indicative of the expected rise in rate of carbohydrate oxidation with glucagon, in line with its glucose-liberating effects and hence the relative substrate availabilities of glucose versus free fatty acid, and consistent with our previous data [7, 8]. Plasma

levels of glucagon rose only during the glucagon infusion, which is shown in Figure S2 alongside plasma glucose and insulin levels. Previous studies have suggested that glucagon stimulates FGF-21 secretion in humans [26] and that FGF-21 stimulates BAT. We found a non-significant rise in circulating FGF-21 levels in our cohort in response to glucagon infusion, also detailed in Figure S2.

Circulating norepinephrine levels rose significantly with cold exposure but not with vehicle or glucagon infusion [cold $2,33 \pm 0,14$ to $2,84 \pm 0,33$ mmol/l ($p < 0,05$), vehicle $1,95 \pm 0,18$ to $1,74 \pm 0,18$ mmol/l and glucagon infusion $2,19 \pm 0,18$ to $2,02 \pm 0,26$ mmol/l]. Circulating epinephrine levels did not change (data not shown) in any group. Heart rate and blood pressure data are presented in Figure S3. There was a small rise in heart rate with glucagon infusion, consistent with its well-described chronotropic effects. In comparison, cold-induced peripheral vasoconstriction and hence a rise in peripheral vascular resistance may account for the measured rise in mean arterial pressure with cold exposure. In general, these findings support the conclusion that for a similar rise in RMR between glucagon infusion and cold exposure, glucagon infusion induces less sympathetic outflow.

Cold Exposure but not Glucagon Infusion Activates Human BAT Despite a Similar Rise in Energy Expenditure

We tested the hypothesis that the increased EE resulting from acute glucagon administration to adult humans was mediated by BAT activation using both ^{18}F -FDG PET/CT and thermal imaging.

^{18}F -FDG PET/CT. In the eight subjects confirmed as having active supraclavicular BAT deposits, BAT mass ranged from 4,8 to 92,9 g, mean $36,7 \pm 11,1$ g. In our cohort of BAT-positive volunteers, the MR(gluc) in BAT was significantly higher with cold exposure than both vehicle and glucagon infusion. Although there was a small trend in BAT activation after glucagon infusion, there was no statistical difference in BAT MR(gluc) between vehicle and glucagon infusion (Figure 4B): mean BAT [MR(gluc)] with cold exposure $0,074 \pm 0,007$ $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{min}$, vehicle $0,010 \pm 0,003$ $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{min}$ and with glucagon $0,029 \pm 0,008$ $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{min}$. In line with this, a breakdown of the EE rise between the BAT-positive and BAT-negative groups (Figure S4) showed that the rise in EE induced by glucagon in BAT-negative subjects was not less than that in the BAT-positive group, confirming that glucagon has an

effect on RMR independent of BAT activity.

Thermal Imaging. All 11 subjects (eight BAT-positive and three BAT-negative, as defined by their ^{18}F -FDG PET/CT characteristics on cold exposure, described above) also underwent thermography of their neck during the three study visits when calorimetry was performed (Figures 1 and S1A, B). A rise in supraclavicular skin surface temperature has previously been shown to indicate underlying BAT thermogenic activity [17, 27]. In the BAT-positive group of eight, there was a significant temperature rise in the neck with cold exposure, with a mean increase in temperature between Run A (baseline) and Run C (end exposure) of $0,44 \pm 0,08^\circ\text{C}$. In contrast, there was no change in supraclavicular neck temperature with cold exposure in the BAT-negative group (Figure 5A). These findings confirm that thermal imaging was able to identify independently the same individuals who had cold-induced BAT activation as shown by ^{18}F -FDG-PET/CT. In both the BAT-positive and BAT-negative groups, thermal imaging showed no change in neck temperature when subjects received either vehicle (Figure 5B) or glucagon infusion (Figure 5C). As a comparator (control) region, we plotted the temperature changes in an ROI defined over the deltoid region (an area known to be devoid of underlying BAT) for all of the thermal images (Figure S5). All of the conditions (vehicle in a warm room, glucagon in a warm room and cold exposure) were associated with a fall in the skin temperature over the deltoid, as the experimental protocol required them to sit with the torso/shoulders exposed; however, the fall in deltoid temperature in the vehicle and glucagon visits was very similar ($-1,05$ and $-1,09^\circ\text{C}$ respectively) whereas the fall in temperature in response to the cold exposure was much greater ($-1,90^\circ\text{C}$). These data suggest that the rise in BAT-positive supraclavicular temperature with cold expo-

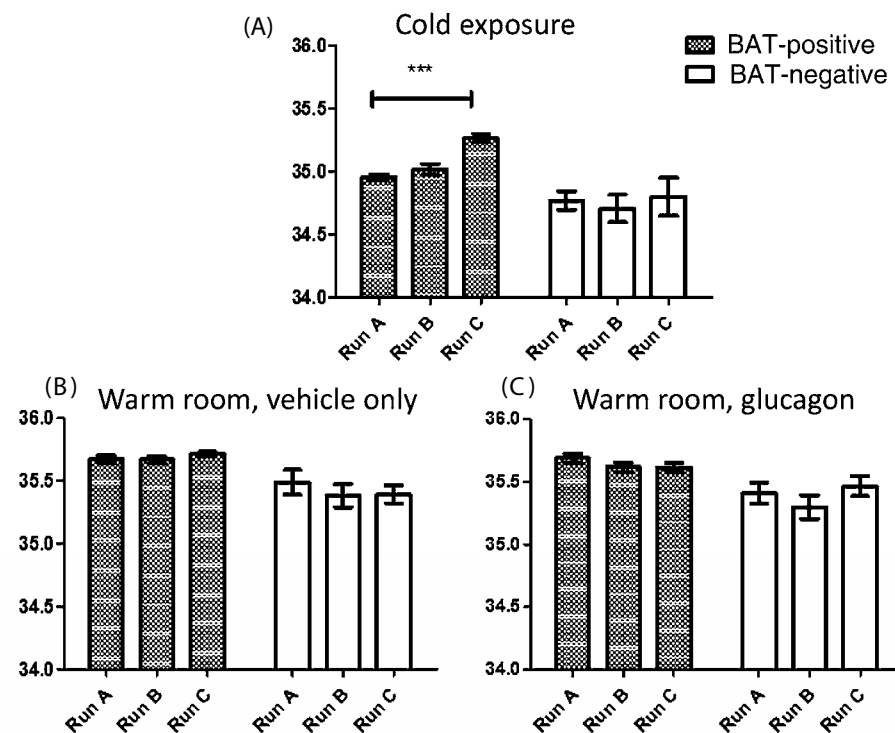


Figure 5. (A–C) Average supraclavicular region of interest temperature ($^\circ\text{C}$). Results are shown for baseline (Run A), mid-intervention (Run B) and end intervention (Run C) for each visit type. Each run represents a 10-min thermal recording, with stills extracted every 30 s and an average reading of the upper 10% pixels calculated. These were then averaged across the cohort of brown adipose tissue (BAT)-positive [as defined on positron emission tomography (PET)/CT; $n=8$, hatched bars] and BAT-negative ($n=3$, white bars). (A) Response to cold exposure (cooling vest). (B) Response to vehicle infusion in a warm room. (C) Response to glucagon infusion in a warm room. Results are expressed as means \pm standard error of the mean, $***p<0,001$

sure is even more pronounced (relative to the drop in skin temperature elsewhere).

Taken together, these data show that cold exposure and glucagon infusion cause a similar rise in EE, but only cold exposure is associated with significant thermogenic activation of BAT in the acute setting.

Discussion

This study is the first to measure the effects of glucagon infusion on BAT activity in humans. We found that glucagon and cold exposure induced a similar acute rise in EE in humans, but in this setting only cold exposure, and not glucagon, induced the activity of supraclavicular BAT in adult humans measured using either ^{18}F -FDG-PET/CT or thermal imaging. We also found that, although cold exposure was capable of increasing sympathetic activation (as determined by steady-state norepinephrine levels), glucagon infusion did not significantly alter circulating norepinephrine levels. These findings support the conclusion that, whilst acute

cold exposure and acute glucagon infusion produce a very similar rise in RMR, the effector mechanisms through which EE is elevated are different. These findings are of importance to drug development based on glucagon receptor agonism, as the dose of glucagon used in the present study increased EE significantly without sympathetic system activation, thus potentially avoiding the deleterious effects on the cardiovascular system that have been encountered with some weight-loss medications.

In 2009, metabolically active BAT in adult humans was described in detail [10, 11]. This has led to a resurgence of interest in the utility of BAT as a tantalizing target for safely increasing EE to aid weight loss. Enhanced BAT activity may also induce favourable effects on glucose homeostasis and circulating lipids [28]. Exposure to cold temperatures is the most potent stimulator of BAT metabolic activity, which has been correlated with the associated rise in EE that occurs in the cold

[although not so in this particular study (Figure S6)]. More recently, the concept of repeated cold exposure as a means of recruiting or upregulating BAT for therapeutic purposes has also been reported [29], although the feasibility of such an approach in a clinical setting remains to be seen. The effector mechanism for cold-induced thermogenesis is the sympathetic nervous system, which richly innervates BAT, via the β_3 adrenoceptor. In line with this, patients with catecholamine-secreting tumours have evidence of increased BAT activity, which abates once the tumour is removed, and thyrotoxic patients show a similar upregulation of BAT activity, as thyroid hormone potentiates β -adrenergic signalling [25, 30]. Conversely, a study very similar to the present study described the effects of non-selective β -adrenergic stimulation by isoprenaline in healthy young men on BAT activity Vosselman et al. [24] found that, although isoprenaline infusion increased EE to the same extent as cold exposure, it did not significantly activate BAT, indicating that other tissues are responsible for generalized β -adrenergic thermogenesis. Indeed, early preclinical trials of β_3 agonists as anti-obesity agents did not progress because of poor efficacy [31]. A more recent study, using newer and more highly specific β_3 agonists (licensed for other conditions), however, suggests that pharmacological manipulation of BAT remains a viable option. Cypess et al. [32] described significant BAT activation in response to a single dose of the selective β agonist mirabegron, associated with a 200 kcal/day rise in EE, although this was not reported against the degree of measured cold-induced BAT activity in the cohort. More recently, Breeders et al. [33] described the effect of bile acids on human BAT activation, reporting a small but significant rise in BAT SUV_{max} from $1,0 \pm 0,4$ to $1,6 \pm 0,4$, compared with $7,2 \pm 5,4$ in acute cold exposure. They therefore concluded that the maximum achievable BAT activation in these subjects far exceeded the effects of chenodeoxycholic acid, but that more potent bile acid BAT activators may have traction as anti-obesity drugs.

^{18}F -FDG-PET/CT, the imaging method chosen for all of these BAT

studies, is the currently accepted «gold standard» method for measuring BAT volume and activity. In rodent studies, thermographic measurement of BAT activity has been validated against biochemical markers of BAT thermogenesis, such as UCP-1 upregulation [34]. In human studies, Jang et al. [17] reported that a temperature difference between the neck and sternum of $0,9^\circ C$ had a positive predictive value of 85% for the presence of supraclavicular BAT, Symonds et al. [18] recorded rises of $0,5^\circ C$ in supraclavicular temperature in children after mild cold exposure, and Boon et al. [27] reported a $0,4^\circ C$ cold-induced supraclavicular skin temperature rise, which positively correlated with ^{18}F -FDG-PET/CT quantification of underlying BAT. In the present study all eight subjects who had BAT activation after cold exposure as determined by ^{18}F -FDG-PET/CT also showed a rise in neck temperature, as determined by thermal imaging during cold exposure, although the correlation between PET-quantified BAT mass and cold-induced neck temperature rise was not significant in the present cohort (data not shown). We also observed that the rise in neck temperature occurs within the first 10 min after cold exposure and remains elevated for the duration of the exposure. By contrast, the subjects with an absence of cold-activated BAT activity on their PET/CT scan displayed no change or a fall in neck temperature under cold conditions. In all cases, both saline and glucagon infusions (in a warm room) produced no rise in neck temperature on thermal imaging, supporting the conclusion that glucagon produces at best only a very modest effect on BAT activity in this experimental setting.

To further check the validity of our thermal findings, we manually overlaid all thermal images on the corresponding PET/CT images. In all eight BAT-positive subjects, the 10% hottest pixels from the thermal image (that were used for our data analysis) consistently formed a contiguous cluster overlying the largest depot of BAT defined on that subject's corresponding PET/CT. Furthermore, when we analysed the temperature change in the pixels that overlaid BAT on the corresponding PET/CT, the same temperature rise

was found as produced by the (blinded) whole ROI analysis, confirming that analysis of the entire ROI accurately reflected skin temperature changes directly overlying a confirmed BAT depot. In the three BAT-negative subjects, the 10% hottest pixels were more sparsely distributed across the entire ROI. These findings support the use of thermal imaging to investigate BAT activity by directly measuring the output of the uncoupling process, namely heat. Development of such novel methods for quantifying and measuring the function of human BAT is important, as the restoration or upregulation of BAT activity in humans may provide a non-surgical means of treating obesity. Indeed, although ^{18}F -FDG PET/CT is still generally regarded as the gold standard for measuring BAT activity, the technique is expensive, exposes research participants to ionizing radiation and may not be the best measure of BAT metabolism as circulating glucose is used as a substrate for BAT thermogenesis only after internal fatty acid stores and then circulating free fatty acids have been used. Ouellet et al. have reported on the utility of using other PET tracers, such as ^{11}C -acetate (to determine tissue oxidative activity) and the fatty acid ^{18}F -fluoro-thiaheptadecanoic acid (^{18}F FTHA) to measure non-esterified fatty acid uptake in human BAT [35]. Others have focused on other methods of imaging without the need for exposure to ionising radiation, such as fat-fraction MRI to quantify BAT mass coupled with functional MRI to investigate BAT activation, measuring blood flow as a marker of thermogenesis [29].

The present work has important therapeutic implications. Modern estimates suggest that BAT activity could account for 5% of the basal metabolic rate in humans [36], although its maximum inducible potential remains unknown. Two previous studies have reported on the addition of chronic glucagon receptor agonism to the anti-diabetic properties of GLP-1 receptor agonism in diet-induced obese mice [5, 6]. Co-agonism of glucagon and GLP-1 receptors induced superior body weight loss and improvements in glucose homeostasis than the GLP-1 receptor agonist alone, and caused a significant

rise in EE. These findings have led to intense interest in the concept of balanced co-agonism of both the glucagon and GLP-1 receptors to achieve superior weight loss as a result of the additional EE effects of glucagon receptor activation. We confirmed the applicability of this finding to humans, showing that glucagon acutely increases EE in humans [7], and the present study builds on our understanding of the mechanism by which it does so.

The dose of glucagon used in the present experiment was based on our previous knowledge of the dose required to significantly increase EE in humans. We have previously shown that a dose of 50 ng/kg/min (i.e. 14 pmol/kg/min) i.v. glucagon over 45 min increased resting EE significantly: by a mean of 146,99 kcal/day in healthy overweight individuals [7]. This dose, administered over 55 min in the present study (notably on a leaner and younger cohort) produced a 206,8±29,6 kcal/day rise in EE. In another recent publication, we showed that a dose of 2,8 pmol/kg/min i.v. glucagon over 130 min (i.e. a fifth of the dose used in the present study but over twice the time) produced a non-significant rise in EE of 66,8 kcal/day in overweight volunteers (n=13) [8]. The plateau plasma levels measured in this experiment following glucagon infusion (~300 pM) are also consistent with those previous reports, although higher than those typically expected when fasting (~50 pM); however, this would not be unexpected in the setting of a pharmacological (weight-loss) agent containing a glucagon agonist element. Notably, we have chosen to present our EE data in units of kcal/day, thereby extrapolating our acute measurement of EE rise with glucagon to the 24-h period. Whilst there is strong animal data that chronic GLP-1 receptor and glucagon-receptor co-agonism produces long-lasting weight loss effects and increased EE, the effects of chronic glucagon receptor agonism in humans are not known. Thus, whilst a 24-h extrapolated value for the EE effects of glucagon infusion may not necessarily be reflective of what would happen with prolonged glucagon agonism over that period (or longer), it gives a sense

of the potential therapeutic effect of this strategy.

We powered the present study to detect a significant difference between the effects of cold exposure and glucagon using ¹⁸F-FDG PET/CT in confirmed BAT-positive volunteers. With the data presented in this study, we can confidently state that, for the same rise in EE, glucagon has less effect on BAT than cold, although it is not possible to exclude a small effect of glucagon on human BAT activity with this study. Furthermore, although BAT activity was measured on PET/CT during the 55 min i.v. infusion of glucagon when plasma levels had reached a plateau, cold exposure was initiated 1 h before the scan, which may also have mitigated against detecting an effect of glucagon on BAT activity. To reduce the contribution of cold-activated BAT on the placebo or glucagon study days, we maintained the scanner room temperature at 23°C throughout the study. Indeed, it would be interesting to further investigate the interplay between constitutive BAT activity (as occurs in mild cold stress) and its responsiveness to glucagon, which was not answerable with this particular study. As we wished to limit radiation exposure to women of childbearing potential, the data presented are for young, healthy males only. Nevertheless, our findings imply the existence of an as-yet unidentified, and potentially targetable, glucagon-driven pathway to enhanced EE. Other mechanisms by which glucagon may be exerting its thermic effects have still to be explored in humans in greater detail. Futile substrate cycling induced by non-physiological glucagon receptor activation provides a means to increasing the metabolic rate through stimulation of energy-consuming cyclical metabolic pathways, with no net change in product formation, in the liver and other tissues. Tracer studies have indicated a significant effect on glucose cycling in response to glucagon infusion, an effect that occurs predominantly at low insulin levels and is abolished with high-dose insulin infusion. The contribution of this to whole-body EE remains to be adequately explored [37, 38]. Glucagon also has well described

positive inotropic and chronotropic effects on the myocardium, although the small contribution of the heart to total RMR could not account for the rise in EE that we have measured after glucagon infusion [39]. Finally, we have not excluded a small element of BAT activation in humans in response to glucagon administration, and the effects of chronic glucagon receptor activation on BAT mass and function in humans also remain unknown. In line with animal data, this may include upregulation of classical BAT deposits versus the possibility that chronic glucagon receptor agonism may promote WAT transdifferentiation to a more brown-like phenotype. The present study has highlighted these important areas for future research into the hormonal upregulation of human EE as a safe therapeutic option for obesity.

Acknowledgements

The Section of Investigative Medicine is funded by grants from the MRC, BBSRC, National Institute for Health Research (NIHR), an Integrative Mammalian Biology (IMB) Capacity Building Award, an FP7-HEALTH-2009-241592 EuroCHIP grant and is supported by the NIHR Imperial Biomedical Research Centre Funding Scheme. The research was supported by the NIHR/Wellcome Trust CRF at Imperial College Health-care NHS Trust. The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the above-mentioned funders, the NHS, the NIHR or the Department of Health. VS is a NIHR Clinical Lecturer and funded by an Academy of Medical Sciences/Wellcome Trust starter grant, C.I.-E. is the recipient of a Medical Research Council Clinical Research Training Fellowship. S.R.B. is supported by an NIHR Senior Investigator Award and the MRC. T.M.T. is supported by grants from the MRC and the Wellcome Trust. W.S.D. is the holder of an NIHR Career Development Fellowship.

We would like to thank the outstanding technical support staff at Imanova Centre for Imaging Sciences. This manuscript is dedicated to Prof. Mohammad Ghatei, pioneer of peptide endocrinology, who sadly passed away during the preparation of this paper.

Conflict of Interest

The authors have nothing to disclose.

V.S., C.I.-E., E.R., R.G., S.R.B., T.T. and W.S.D. designed the experiment; V.S., C.I.-E., C.C., A.C., and A.B. carried out the experiments; V.S., C.I.-E., C.C., D.T., Z.W., N.A.N., E.R. and R.G. performed the image analysis and performed the statistical analyses. V.S., C.I.-E. and W.S.D. wrote the manuscript. All authors contributed to editing the final manuscript and had final approval of the submitted article. W.S.D. is the guarantor of this work, had full access to all the data, and takes full responsibility for the integrity of data and the accuracy of data analysis.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Figure S1. (A) Timeline for calorimetry and thermal imaging visit, cooling vest with vehicle infusion. (B) Timeline for calorimetry and thermal imaging visit, warm room with vehicle or glucagon infusion. (C) Timeline for PET/CT visit.

Figure S2. (A) Plasma glucagon levels. (B) Plasma glucose levels. (C) Plasma insulin levels. (D) Change in fibroblast growth factor-21 levels between start and end of intervention.

Figure S3. (A) Mean pulse rate (measured every 15 min) of all 11 subjects during exposure to the cooling vest (blue bar), vehicle infusion in a warm room (red bar) and glucagon infusion in a warm room (green bar). (B) Change in mean arterial pressure [estimated from diastolic (DBP) and systolic (SBP) measurements as $DBP + 1/3 (SBP-DBP)$] between the start and end of the experi-

mental exposures of cooling vest, vehicle and glucagon infusions.

Figure S4. Effects of cold exposure and glucagon infusion in a warm room on energy expenditure separated into brown adipose tissue (BAT)-positive (n=8) and BAT-negative (n=3) groups.

Figure S5. Average deltoid (control) region of interest temperature (°C) (A-C) and neck (brown adipose tissue-positive) region of interest temperature (°C) (D-F).

Figure S6. Scatter plots for brown adipose tissue (BAT) activity and energy expenditure (EE) rise. (A) BAT metabolic activity [MR(gluc)] ($\mu\text{mol/kg/min}$) averaged across the cold PET/CT scan against the percentage rise in cold-induced EE (as measured on the calorimetry day, under the same conditions of cold exposure). (B) BAT MR(gluc) against glucagon-induced rise in EE. ■

References

1. Haslam D.W., James W.P. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197–1209.
2. Apovian C.M., Aronne L.J., Bessesen D.H. et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 342–362.
3. Kang J.G., Park C.Y. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. *Diabetes Metab J* 2012; 36: 13–25.
4. Ioannides-Demos L.L., Piccenna L., McNeil J.J. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *J Obesity* 2011; 2011: 179674.
5. Pocai A., Carrington P.E., Adams J.R. et al. Glucagon-like peptide 1/glucagon receptor dual agonism reverses obesity in mice. *Diabetes* 2009; 58: 2258–2266.
6. Day J.W., Ottaway N., Patterson J.T. et al. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. *Nat Chem Biol* 2009; 5: 749–757.
7. Tan T.M., Field B.C., McCullough K.A. et al. Coadministration of glucagon-like peptide-1 during glucagon infusion in humans results in increased energy expenditure and amelioration of hyperglycemia. *Diabetes* 2013; 62: 1131–1138.
8. Cegla J., Troke R.C., Jones B. et al. Coinfusion of low-dose GLP-1 and glucagon in man results in a reduction in food intake. *Diabetes* 2014; 63: 3711–3720.
9. Rothwell N.J., Stock M.J. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Obesity Res* 1997; 5: 650–656.
10. Cypess A.M., Lehman S., Williams G. et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 1509–1517.
11. Virtanen K.A., Lidell M.E., Orava J. et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009; 360: 1518–1525.
12. Van der Lans A.A., Hoeks J., Brans B. et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest* 2013; 123: 3395–3403.
13. Howland R.J., Bond K.D. Modulation by insulin and glucagon of noradrenaline-induced activation of isolated brown adipocytes from the rat. *Eur J Biochem* 1987; 169: 155–166.
14. Billington C.J., Bartness T.J., Briggs J., Levine A.S., Morley J.E. Glucagon stimulation of brown adipose tissue growth and thermogenesis. *Am J Physiol* 1987; 252 (1 Pt 2): R160–R165.
15. Kinoshita K., Ozaki N., Takagi Y., Murata Y., Oshida Y., Hayashi Y. Glucagon is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue. *Endocrinology* 2014; 155: 3484–3492.
16. Dicker A., Zhao J., Cannon B., Nedergaard J. Apparent thermogenic effect of injected glucagon is not due to a direct effect on brown fat cells. *Am J Physiol* 1998; 275 (5 Pt 2): R1674–R1682.
17. Jang C., Jalapu S., Thuzar M. et al. Infrared thermography in the detection of brown adipose tissue in humans. *Physiol Rep* 2014; 2: e12167.
18. Symonds M.E., Henderson K., Elvidge L et al. Thermal imaging to assess age-related changes of skin temperature within the supraclavicular region co-locating with brown adipose tissue in healthy children. *J Pediatr* 2012; 161: 892–898.
19. Cypess A.M., Chen Y.C., Sze C et al. Cold but not sympathomimetics activates human brown adipose tissue in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 10001–10005.

First published in magazine «Diabetes, Obesity and Metabolism», Volume 18, No.1, January 2016, p. 72–81.

Эффективность Глюкофажа XR в лечении СД 2 типа



А.Ж. Ильмалиева, Г.К. Молдабек, Ж.А. Аканов
Клиника внутренних болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Во всем мире наблюдается стремительная распространенность сахарного диабета. На сегодняшний день по данным IDF (Международная Диабетическая Федерация), на 2016 год число больных сахарным диабетом достигало 415 млн. [1]. Ожидаемый прирост к 2040 году 642 млн. человек (55%). По данным регистра, в Казахстане по состоянию на 30.06.2016 г. зарегистрировано 281 294 пациента, из них взрослых – 278 716, детей и подростков – 2578. СД 1 типа зарегистрирован у 16 400 и СД 2 типа – у 264 636 человек. В среднем прирост за 6 мес. текущего года составил 3,8%. Из общего числа больных 93% составляют лица с СД 2 типа. За последние десять лет число больных СД увеличилось на 133% (с 116 691 больного с СД в 2005 г. до 272 629 человек в 2015 г.). Сахарный диабет в Казахстане введен в ранг социально значимых заболеваний, требующих системного решения и мер государственного реагирования. Прямые затраты на сахарный диабет в Казахстане, по данным Международной Диабетической Федерации (МДФ), составляют 817,41 долларов США на 1 человека в год.

Выбор препарата при лечении пациентов с СД 2 типа в настоящее время является одним из самых важных задач современной медицины. При этом необходимо помнить об особенностях организма пациентов, о возможности развития побочных эффектов. Метформин (Глюкофаж) – это лекарственный препарат, эффективность и целесообразность назначения которого в качестве первой линии терапии у пациентов с СД 2 типа доказана множеством исследований. Он не только снижает гликемию натощак, но и обеспечивают улучшение гликемического профиля в целом. Этот эффект обусловлен повышением чувствительности печеночных клеток к инсулину, подавлением процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени. А также снижает концентрацию липидов плазмы и образование ингибитора тканевого плазминогена-1, тем самым повышая фибринолитическую активность крови.

Исследование United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) стало первым, в котором было показано улучшение клинических исходов у пациентов с СД на фоне приема метформина. В нем приняли участие 5102 пациента, которые наблюдались более 20 лет. Согласно полученным результатам, у лиц с избыточной массой тела метформин снижал риск развития ассоциированных с диабетом клинических исходов на 32%, число смертей, связанных с диабетом, – на 42% и общую смертность – на 36% [2]. Даже спустя 10 лет после завершения основного этапа исследования у пациентов, получавших метформин, риск развития ассоциированных с диабетом клинических исходов был ниже на 21%, инфаркта миокарда – на 33%, смерти от любых причин – на 27% [3]. Метформин в виде монотерапии снижает уровень HbA1c на 1–1,5%. Применение обычного метформина ограничивается его высокой

кратностью приема (2–3 раза в день) и высокой частотой желудочно-кишечных побочных эффектов, которые встречаются у 25% пациентов, что затрудняет подбор адекватной дозы. В консенсусе экспертов American Diabetes Association (ADA) и European Association for the Study of Diabetes (EASD) отражены эти трудности и даны рекомендации по минимизации плохого комплайенса при стандартной терапии метформином. Вопросы комплайенса имеют значение при всех хронических заболеваниях, и плохая приверженность к лечению является предметом особой обеспокоенности при лечении пациентов с сахарным диабетом в связи с большим количеством принимаемых препаратов. Применение инновационной формы пролонгированного действия Глюкофажа XR может способствовать оптимизации лечения среди многих пациентов, получающих традиционную лекарственную форму.

Новая лекарственная форма метформина пролонгированного действия – Глюкофаж XR, создана с использованием технологии диффузионной системы GelShield, особенностью которой является наличие двойного гелевого гидрофильного матрикса. Внешний плотный аморфный полимер, не содержащий метформин, окружает расположенные в нем гранулы внутреннего полимера, содержащие метформин [2]. Уникальная система диффузии через гелевый барьер GelShield обеспечивает контролируемое замедленное высвобождение метформина из таблетки и замедленный пассаж самой таблетки по ЖКТ. При проглатывании таблетка Глюкофажа XR набухает и превращается в гелеобразную массу. Высвобождаясь из внутреннего полимера, метформин диффундирует через внешний полимерный матрикс, поступая в ЖКТ для абсорбции. Если при применении стандартной формы 90% метформина высвобождаются в течение 30 мин, то при лечении Глюкофажем XR аналогичная его доля высвобождается за 10 часов.

Высокая эффективность и лучшая переносимость препарата Глюкофаж XR были подтверждены в ряде клинических исследований с участием большого числа пациентов с СД 2 типа. Целью двойного слепого исследования, проведенного S. Schwartz и соавт. [3], было изучение эффективности, переносимости и безопасности новой пероральной формы метформина с пролонгированным высвобождением (Глюкофаж XR) по сравнению с метформином обычного высвобождения при применении пациентами с СД 2 типа на протяжении 24 недель. Взрослые больные СД 2 типа (впервые выявленным; получающие немедикаментозное лечение или терапию пероральными сахароснижающими препаратами) рандомизировались к одному из трех режимов терапии метформином пролонгированного действия (Глюкофаж XR 1500 мг/сут. в 1 прием, 1500 мг/сут. в 2 приема,



Рисунок 1. Структура таблетки метформина пролонгированного высвобождения

2000 мг/сут. в 2 приема) или стандартному метформину (1500 мг/сут. в 2 приема).

Во всех группах через 12 недель отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение среднего уровня HbA1c. При этом в двух группах, получавших Глюкофаж XR по 1500 мг/сут., среднее снижение концентрации HbA1c (-0,73 и -0,74%) не отличалось достоверно от такового в группе стандартного метформина (-0,70%), при том что у пациентов, получавших терапию метформином пролонгированного действия в дозе 2000 мг/сут., наблюдалось более выраженное снижение уровня HbA1c (-1,06%).

В целом частота нежелательных явлений была сходной во всех группах, но в группах, получавших метформин с пролонгированным высвобождением, число пациентов, досрочно прекративших лечение из-за возникновения тошноты в начальном периоде, было меньшим, чем в группе метформина со стандартным высвобождением. Таким образом, терапия метформином пролонгированного действия Глюкофаж XR 1 или 2 раза в день была так же безопасна и эффективна, как и терапия стандартным метформином 2 раза в день, обеспечивая снижение уровня гликемии на протяжении 24 недель лечения.

К. Fujioka и соавт. провели два двойных слепых рандомизи-

рованных клинических исследования по изучению метформина пролонгированного действия Глюкофаж XR по сравнению с плацебо [9]. В одном исследовании 240 пациентов с СД 2 типа, декомпенсированным на фоне диеты и физических нагрузок, были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы терапии метформином пролонгированного действия в дозе 1000 мг или плацебо 1 раз в день. Пациентам с уровнем HbA1c $\geq 7\%$ и $< 8\%$ после 12 недель терапии метформин с замедленным высвобождением (суммарная суточная доза составила 1500 мг) назначался еще на 12 недель. Второе исследование проводилось с целью определения оптимальной дозы метформина пролонгированного действия Глюкофаж XR, в него входили 742 пациента с СД2, декомпенсированным на фоне диеты, рандомизированных в группы плацебо или метформина пролонгированного действия в дозах 500, 1000, 1500 или 2000 мг 1 раз в день или 1000 мг 2 раза в день в течение 16 недель.

Частота возникновения диареи или тошноты/рвоты по данным этих двух исследований была примерно на 50% ниже, чем в другом 14-недельном плацебо-контролируемом исследовании ($n=451$), проведенном с целью определения оптимальной дозы метформина с быстрым высвобождением для пациентов с СД2, декомпенсированным на фоне ди-

еты [9]. Доля пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании из-за НЯ со стороны ЖКТ, на фоне терапии препаратом Глюкофаж XR была существенно ниже, чем при применении стандартного метформина (1,8% против 5,9%). При изучении различных дозировок метформина пролонгированного действия показана дозозависимость эффектов этой формы препарата при приеме 1 раз в день, причем максимальное действие было достигнуто при применении доз 1500 и 2000 мг/сут.

Динамика снижения уровня HbA1c в группе больных, получавших метформин пролонгированного действия по 1000 мг дважды в день (-1,2%), была сходной с таковой в группе пациентов, получавших 2000 мг препарата за 1 прием (-1,0%). Полученные результаты подтверждают данные, согласно которым сахароснижающий эффект метформина пролонгированного действия Глюкофаж XR при приеме 1 раз в день сравним с таковым стандартного метформина, назначаемого в несколько приемов на протяжении дня. Не было установлено четкой дозозависимости в отношении возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ при назначении метформина с пролонгированным высвобождением в дозах от 1000 до 2000 мг [9].

В дальнейшем К. Fujioka и соавт. провели двойное слепое рандомизированное исследование, в котором изучалась эффективность перевода больных СД2 с обычного метформина на терапию метформином пролонгированного действия [9]. Пациенты получали стандартный метформин по 500 мг 2 раза в день на протяжении двух недель вводного периода, а затем 217 были рандомизированы к продолжению терапии этим препаратом или переводу на метформин пролонгированного действия Глюкофаж XR в дозе 1000–1500 мг 1 раз в день. В задачи данного исследования не входило сравнение переносимости препаратов, однако было показано, что на фоне применения метформина пролонгированного

действия частота возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ была на 10% ниже по сравнению с приемом аналогичной дозы стандартного метформина.

Целью этого исследования является определение эффективности Глюкофажа XR у пациентов с СД 2 типа.

Дизайн исследования

Это было исследование, в котором принимали участие пациенты с СД2, наблюдающихся амбулаторно в ГП №18. В исследование были включены пациенты, которые принимали метформин немедленного высвобождения (Сиофор) и замедленного высвобождения (Глюкофаж XR) в виде монотерапии. Критерии исключения: не были включены пациенты, которые имели симптомы плохого контроля диабета, признаки патологии печени и почек, злоупотребляли алкоголем и беременные.

Оценку эффективности лечения проводили в начале исследования и через 3 месяца на фоне приема метформина.

Методы исследования

Нами были исследованы 20 пациентов (основная группа), получавших метформин 3В (Глюкофаж XR) в возрасте 43±9,1 года, и 30 пациентов (группа сравнения), получавших метформин НВ (Сиофор) – 45±8,3 года. Преобладали женщины (n=32), средняя длительность СД – 3,5±0,5 года. Пациенты обеих групп до начала исследования получали терапию метформином в монотерапии. У пациентов определяли антропометрические показатели – массу тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, соотношение окружности талии и окружности бедер (СТБ). Индекс массы тела рассчитывали путем деления массы тела (кг) на рост (м²). Антропометрические измерения проводили в положении стоя, без верхней одежды. Соотношение окружности талии и окружности бедер измеряли два раза, и для анализа применяли среднюю величину; показатели определяли на обнаженном теле на уровне пупка и гребня подвздошной кости соответственно, в сре-

Таблица 1. Клинические и лабораторные данные до и после лечения в основной группе

Показатели	Исходные значения	Через 90 дней	P-значение
ИМТ, кг/м ²	30,21±4,76	28,5±5,04	0,71
СТБ, см	101,4±10,2	100,23±9,31	0,22
HbA1c, %	7,5±1,06	7,3±1,22	0,35
ХЛ ЛПВП, ммоль/л	3,4±0,95	3,01±0,21	0,27
ХЛ ЛПНП, ммоль/л	1,01±0,12	1,25±0,54	0,18



Рисунок 2. Клинические и лабораторные данные до и после лечения в основной группе

дине вдоха с точностью до 0,5 см. СТБ определяли как среднее двух повторных измерений.

Анкеты для оценки удовлетворенности препаратом в конце исследования пациенты заполняли сами. Анкета состоит из четырех вопросов (Как вы чувствуете себя на фоне терапии метформином XR? Считаете ли вы, что диарея, тошнота и рвота являются симптомами, которые ограничивают применение метформина? Считаете ли вы, что прием метформина XR сопряжен с повышением приверженности?).

Побочные эффекты оценивали в начале и в конце исследования.

Образцы крови брали в утреннее время натощак. После центрифугирования в течение 15 минут при 2500 g и комнатной температуре (19°C) образцы плазмы и сыворотки хранили при температуре -70°C до проведения тестов. Уровни HbA1c (%), холестерина ЛПВП (ммоль/л), холестерина ЛПНП (ммоль/л) и общего холестерина (ммоль/л) определяли ферментативным методом с помощью автоматического анализатора (Cobas Mira-Roche).

Вначале пациенты принимали по 500 мг (1 таблетка) метформина XR во время ужина, затем дозу титровали до достижения максимального эффекта. Суточная доза метформина XR составила 1000 мг и Сиофора 1500±500 мг в день.

Результаты

По результатам исследования, через 3 месяца наблюдения у пациентов основной группы отмечается снижение ИМТ на 1,71 кг/м², СТБ на 1,2 см, но статистически недостоверно. В результатах лабораторных показателей также не отмечалось существенных различий.

Данные представлены в таблице 1 и рисунке 2.

По результатам исследования, через 3 месяца наблюдения у пациентов группы сравнения также отмечается снижение ИМТ на 1,63 кг/м², СТБ на 1,4 см, что тоже статистически недостоверно. В результатах лабораторных показателей

Таблица 2. Клинические и лабораторные данные до и после лечения в группе сравнения

Показатели	Исходные значения	Через 90 дней	P-значение
ИМТ, кг/м ²	31,13±3,82	29,5±5,12	0,84
СТБ, см	102,67±9,74	101,23±9,89	0,29
HbA1c, %	7,1±1,32	7,0±1,03	0,41
ХЛ ЛПВП, ммоль/л	3,2±0,91	3,1±0,31	0,31
ХЛ ЛПНП, ммоль/л	1,10±0,35	1,21±0,47	0,24



Рисунок 3. Клинические и лабораторные данные до и после лечения в группе сравнения

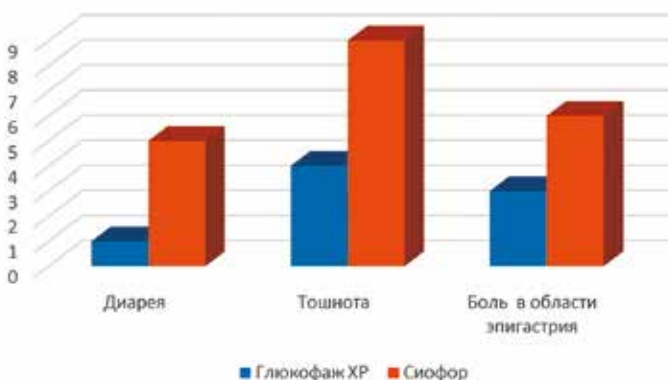


Рисунок 4. Данные по переносимости препаратов сравнения

также не отмечалось существенных различий. Данные представлены в таблице 2 и на рисунке 3.

Данные заполненных опросников свидетельствовали о том, что по завершении 3-месячной терапии метформином XR 12 пациентов (60%) не имели симптомов, остальные сообщали о диарее (n=1), тошноте (n=4) и эпигастральной боли (n=3). На фоне терапии Сиофором у 20 пациентов (66,6%) диарея (n=5), тошнота (n=9) и эпигастральная боль (n=6) (рис. 3)

Применение метформина пролонгированного высвобождения

(Глюкофаж XR) оказывает нейтральное влияние на сердечно-сосудистые факторы риска. Не отмечали значимых изменений гликемии, липидного спектра и антропометрических показателей. В то же время препарат обеспечивает лучшую переносимость, уменьшает нежелательные явления со стороны ЖКТ, что способствует повышению приверженности пациентов с СД 2 типа лечению Глюкофажем XR.

Таким образом, по результатам исследования показано, что применение метформина 3В обеспечивает лучший контроль гли-

кемического профиля при меньшей средней суточной дозе, чем метформин НВ.

Экономический анализ применения метформина замедленного высвобождения

Говоря о необходимости выбора эффективных лекарственных препаратов при назначении длительной терапии пациентам с хроническими заболеваниями, стоит учесть как клинические эффекты терапии, так и эффективность с позиции затрат для пациента и системы здравоохранения. Клинико-экономический подход при выборе препарата позволяет взглянуть на ситуацию выбора терапии при СД 2 типа шире, а именно в терминах «прямых» и «непрямых» затрат, долгосрочных рисков осложнений и их влияния на финансовые потребности системы здравоохранения.

Клинико-экономический подход (в литературе также «фармакоэкономический») предлагает перейти от подсчетов номинальной стоимости упаковки или одной лекарственной формы к стоимости достижения долгосрочного результата, выраженного, в данном случае, отсутствием прогрессии заболевания и недопущением развития осложнений. Также важным в таком случае является учет всех типов затрат, связанных с терапией.

Так, например, затраты при развитии микро- и макрососудистых осложнений, нефропатий и ретинопатии зачастую не рассматривают пристально при планировании бюджета и расчете финансирования больных с СД 2 типа. Однако, согласно мировой практике и имеющимся данным в РК, затраты при декомпенсации больных и развитии осложнений составляют большую часть. Некомплаентность, отсутствие контроля гликированного гемоглобина (HbA1c как диагностического и прогностического фактора) приводят к переходу

Таблица 3. Изменение рисков осложнений и их частота в популяции больных СД 2 типа

Событие	Снижение риска при уменьшении уровня HbA1c на 1%	Событий на 1000 пациенто-лет
Смерть, связанная с диабетом	21%	23,5
Смерть по другой причине	14%	8,3
Инсульт	12%	7,4
Инфаркт миокарда	14%	30
Сердечная недостаточность	16%	4,4
Ампутация	43%	4
Микрососудистые осложнения	37%	22,8
Катаракта	19%	6,9

(Продемонстрировано для пациентов со средним возрастом 54 года, продолжительностью течения заболевания 7,5–12,5 лет, года и уровнем HbA1c 7% – <8%. Источник данных: Stratton I.M., Adler A.L., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R.: Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321: 405–412, 2000).

на более дорогостоящую терапию (2 и более препаратов базовой терапии или/и назначение инсулинов), а также к развитию осложнений, что в еще большей степени увеличивает затраты.

В связи с этим, целью данного анализа было установить предотвращенные затраты системы здравоохранения РК в долгосрочной перспективе при замене метформина немедленного высвобождения (НВ) на метформин замедленного высвобождения (пролонгированное высвобождение, Глюкофаж XR) при отсутствии должного контроля заболевания или некомплаентности пациентов.

Donelly L.A. et al. 2009 провели наблюдательное ретроспективное исследование, в котором изучали практику терапии пациентов метформином ЗВ и НВ с 1 января 1993 по 31 декабря 2006 в регистре пациентов DARTS (всего 10 909 пациентов) [12]. В данном исследовании было продемонстрировано снижение уровня гликированного гемоглобина при переходе пациентов с метформина НВ на метфор-

мин ЗВ с 9,10% до 8,40%, соответственно. Важно учесть, что изменение уровня гемоглобина является клиническим эффектом и влияет на риск возникновения осложнений опосредованно и на достаточно длительных промежутках наблюдения.

Тем не менее, в исследовании UKPDS 35 авторы проанализировали риски для 3642 пациентов и показали зависимость риска осложнений от изменения уровня гликированного гемоглобина. Данные представлены в таблице 3. Как видно, относительные риски (в %) осложнений в значительной степени зависят от контроля HbA1c на 1% и в расчете на 1000 пациенто-лет (например, 1000 пациентов с СД 2 типа наблюдаемых в течение 1 года), что обуславливает действительно высокую частоту нежелательных явлений в популяции пациентов с СД 2 типа.

В рамках данного анализа необходимо оценить популяцию больных СД 2 типа в Республике Казахстан, для которых данные анализа будут применимы. Большая часть пациентов с сахарным

ГЛЮКОФАЖ® XR

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства Здравоохранения
и социального Развития
Республики Казахстан
от «17» июня 2016 г.
№2413

Торговое название

Глюкофаж® XR

Международное непатентованное название

Метформин

Лекарственная форма

Таблетки пролонгированного действия 500 мг

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – метформина гидрохлорид 500 мг, вспомогательные вещества: натрия карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза 100000 cP (гидроксипропилметилцеллюлоза), гипромеллоза 5 cP (гидроксипропилметилцеллюлоза), целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

Описание

Таблетки капсуловидной формы, двояковыпуклые, от белого до почти белого цвета, с гравировкой «500» на одной стороне таблетки.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения сахарного диабета. Сахароснижающие препараты для перорального приема. Бигуаниды. Метформин. Код АТХ A10BA02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Всасывание перорального приема дозы в форме таблетки пролонгированного действия, всасывание метформина замедленно по сравнению с таблеткой с обычным высвобождением метформина. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) составляет 7 часов. В то же время TC_{max} для таблетки с быстрым высвобождением составляет 2,5 часа.

После однократного приема внутрь 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) аналогична наблюдаемой после приема 1000 мг метформина в форме таблеток с обычным высвобождением два раза в сутки.

Колебания максимальной концентрации метформина (C_{max}) и AUC у отдельных пациентов в случае приема метформина в форме таблеток пролонгированного действия сравнимы с теми же показателями, как и в случае приема таблеток с обычным профилем высвобождения.

При приеме натошак таблеток с пролонгированным высвобождением показатель AUC уменьшается на 30%, а C_{max} и T_{max} остаются неизменными. Всасывание таблеток метформина пролонгированного высвобождения не изменяется в зависимости от приема пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия.

Распределение

Связывание метформина с белками плазмы крови незначительное. Метформин распределяется в эритроцитах. Максимальный уровень в крови ниже, чем в плазме и достигается приблизительно в то же самое время. Средний объем распределения (Vd) составляет 63–276 л.

Метаболизм

Метформин в неизменном виде выводится с мочой. Метаболиты этого вещества у человека не выявлены.

Выведение

Почечный клиренс метформина составляет более 400 мл/мин., что указывает на выведение метформи-

на с помощью клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема внутрь период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часов.

При нарушении функции почек почечный клиренс понижается пропорционально клиренсу креатинина, и таким образом, период полувыведения увеличивается, что приводит к повышению уровня метформина в плазме крови.

Фармакодинамика

Метформин – бигуанид с антигипергликемическим эффектом, снижающий как базальный, так и постпрандиальный уровни глюкозы в плазме крови. Он не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемию.

Метформин имеет 3 механизма действия: снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза; улучшает захват и утилизацию периферической глюкозы в мышцах за счет повышения чувствительности к инсулину;

задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует синтез внутриклеточного гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Он также улучшает способность всех типов мембранных транспортеров глюкозы (GLUT).

Основные негликемические эффекты метформина заключаются в стабилизации или умеренном снижении веса.

У людей, независимо от своего действия на гликемию, метформин улучшает липидный метаболизм. Это было продемонстрировано при использовании терапевтических доз метформина в среднесрочных и долгосрочных клинических исследованиях: метформин снижает концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов.

Показания к применению

- лечение сахарного диабета 2-го типа, в особенности, у пациентов с избыточной массой тела, когда только диетотерапия и физические упражнения не обеспечивают достаточный контроль гликемии.
- Глюкофаж® XR может применяться в виде монотерапии, или в комбинации с другими пероральными противодиабетическими средствами или с инсулином.

Способ применения и дозы

Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными противодиабетическими средствами:

- Обычная начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки.
- Через 10–15 дней от начала терапии необходимо корректировать дозу препарата на основании результатов измерения глюкозы крови. Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости.
- Максимальная суточная доза – 4 таблетки Глюкофаж® XR 500 мг в сутки.
- В зависимости от содержания глюкозы в плазме крови, через каждые 10–15 дней дозу медленно увеличивают на 500 мг до максимальной суточной дозы 2000 мг в сутки во время ужина.
- Если контроль содержания глюкозы не достигается при максимальной суточной дозе, принимаемой 1 раз в день, то можно рассмотреть возможность разделения этой дозы на несколько приемов в день по следующей схеме: Глюкофаж® XR пролонгированного действия 500 мг: 2 таблетки во время завтрака и 2 таблетки во время ужина. Если необходимого уровня гликемии не достигнуто, пациенты могут быть переведены на стандартный метформин в максимальной рекомендованной дозе 3000 мг/сут.
- Пациентам, получавшим метформин в таблетках, стартовая доза препарата Глюкофаж® XR должна быть эквивалентна суточной дозе метформина в таблетках с немедленным высвобождением.
- Большим, получающим метформин в дозе более 2000 мг в день, переходить на Глюкофаж® XR пролонгированного действия не рекомендуется.
- В случае планирования перехода с приема друго-

го противодиабетического средства: необходимо прекратить прием другого средства и начать прием препарата Глюкофаж® XR в дозе, указанной выше.

Комбинация с инсулином

Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови Глюкофаж® XR и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза Глюкофаж® XR составляет 500 мг один раз в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения глюкозы в крови.

Пациенты пожилого возраста:

Из-за возможного снижения почечной функции у лиц пожилого возраста, дозу препарата Глюкофаж® XR необходимо подбирать на основании параметров функции почек. Необходимо проводить регулярную оценку функции почек.

Пациенты с нарушениями функции почек:

Метформин можно применять у пациентов с умеренной почечной недостаточностью, стадия 3a (клиренс креатинина (КлКр) 45–59 мл/мин. или расчетная скорость клубочковой фильтрации (pCKF) 45–59 мл/мин./1,73 м²) только при отсутствии других состояний, которые могут повысить риск развития лактатацидоза и со следующей коррекцией дозы: начальная доза составляет 500 или 750 мг метформина гидрохлорида 1 раз в сутки. Максимальная доза составляет 1000 мг/сут. Следует проводить тщательный мониторинг функции почек (каждые 3–6 мес.).

Если КлКр или pCKF снижается до <45 мл/мин. или <45 мл/мин./1,73 м² соответственно, необходимо немедленно прекратить прием метформина.

Пациенты детского возраста

В связи с отсутствием доступных данных, Глюкофаж® XR не должен использоваться у детей.

Побочные действия

При сборе постмаркетинговых данных и в контролируемых клинических исследованиях нежелательные явления, наблюдавшиеся у пациентов, получавших Глюкофаж® XR, были сходны по природе и тяжести с явлениями, наблюдавшимися у пациентов, получавших Глюкофаж® XR с немедленным высвобождением. В начале лечения наиболее частыми побочными реакциями являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, которые в большинстве случаев проходят самопроизвольно.

В ходе лечения препаратом Глюкофаж® XR могут наблюдаться следующие неблагоприятные реакции. Частота таких реакций классифицируется следующим образом: *очень частые* ($\geq 1/10$), *частые* ($\geq 1/100$, <1/10), *нечастые* ($\geq 1/1000$, <1/100), *редкие* ($\geq 1/10\ 000$, <1/1000), *очень редкие* (<1/10 000).

Побочные эффекты для каждой частотной группы представлены в порядке понижения их серьезности. **Нарушения со стороны обмена веществ и расстройств питания**

Очень редко:

- лактатацидоз

- при продолжительном применении метформина может снижаться абсорбция витамина В₁₂, что сопровождается снижением его уровня в сыворотке. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто:

- нарушение вкуса

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто:

- расстройства ЖКТ, такие как тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Чаще всего эти нежелательные реакции возникают в начале лечения и, как правило, проходят спонтанно. Медленное повышение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко:

- отмечались единичные случаи отклонений в функциональных печеночных пробах или гепатита, которые проходили после приостановления применения метформина.

Расстройства со стороны кожи и подкожной ткани
Очень редко:

- кожные реакции, такие как эритема, зуд, крапивница.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях:

После начала лечения препаратом Глюкофаж® XR необходимо сообщать обо всех подозрительных побочных явлениях. Это позволит непрерывно контролировать профиль соотношения польза/риск данного лекарственного средства.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома;
- умеренная (стадия 3b) и тяжелая почечная недостаточность или дисфункция почек (КлКр <45 мл/мин. или скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <45 мл/мин./1,73 м²);
- острые состояния, которые могут приводить к нарушению функции почек: дегидратация, тяжелая инфекция, шок;
- острые или хронические заболевания, которые сопровождаются гипоксией тканей: декомпенсированная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- печеночная недостаточность;
- острая алкогольная интоксикация, алкоголизм.

Лекарственные взаимодействия

Нерекомендуемые комбинации

Алкоголь: риск развития лактатацидоза усиливается при острой алкогольной интоксикации, особенно в случае голодания или недостаточного питания и печеночной недостаточности. Во время приема препарата следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих спирт.

Йодсодержащие контрастные средства:

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных средств может привести к почечной недостаточности, результатом которой является кумуляция метформина и повышенный риск лактатацидоза.

У пациентов с рСКФ >60 мл/мин./1,73 м² применение метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования с применением йодсодержащих контрастных средств и возобновлять не ранее, чем через 48 часов после исследования и только после того, как функция почек была повторно проанализирована и не было выявлено последующих ухудшений.

У пациентов с нарушениями функции почек умеренной степени тяжести (рСКФ 45–60 мл/мин./1,73 м²) прием метформина необходимо прекратить за 48 часов до применения йодсодержащих контрастных средств и возобновлять не ранее, чем через 48 часов после исследования и только после того, как функция почек была повторно проанализирована и не было выявлено последующих ухудшений.

Комбинации, требующие осторожности

Лекарственные препараты, которым присуще гипергликемическое действие, (глюкокортикоиды (системного и местного действия) и симпатомиметики): может потребоваться более частое определение глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости, следует скорректировать дозировку метформина с соответствующим лекарственным препаратом до отмены последнего.

Диуретики, особенно, петлевые диуретики могут повышать риск возникновения лактатацидоза вследствие их потенциального отрицательного влияния на функцию почек.

Особые указания

Лактатацидоз

Лактатацидоз является очень редким, но серьезным метаболическим осложнением с высокой смертностью при отсутствии неотложного лечения, которое может развиваться вследствие накопления метформина. Отмеченные случаи лактатацидоза у пациентов, получавших метформин, развивались преимущественно у пациентов с сахарным диабетом и выраженной почечной недостаточностью или с острым ухудшением функции почек. Следует соблюдать осторожность в ситуациях, когда может быть нарушена функция почек, например, в случае дегидратации (тяжелая диарея, рвота) или назначения антигипертензивной, диуретической терапии, или терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). При указанных острых состояниях терапию метформин необходимо временно приостановить.

Нужно учитывать и другие сопутствующие факторы риска, такие как плохо контролируемый диабет, кетоз, продолжительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с гипоксией (такое как декомпенсированная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда).

Диагноз лактатацидоза должен рассматриваться в случае появления неспецифических симптомов, таких как мышечные спазмы, боль в животе, и/или тяжелая астения. Необходимо проинформировать пациентов о том, что они должны сообщать о появлении этих симптомов своему лечащему врачу, особенно в случае, если у пациентов ранее отмечалась хорошая переносимость метформина. При подозрении на лактатацидоз следует прекратить лечение препаратом Глюкофаж® XR. Возобновление применения препарата Глюкофаж® XR должно быть рассмотрено на индивидуальной основе только после учета соотношения польза/риск и функции почек.

Диагноз

Лактатацидоз характеризуется появлением ацидотической одышки, болью в животе и гипотермией с последующей комой. Диагностическими лабораторными показателями являются снижение pH крови, уровень лактата в плазме свыше 5 ммоль/л, увеличение анионного интервала и соотношения лактат/пируват. При подозрении на лактатацидоз следует немедленно госпитализировать пациента. Врачи должны уведомить пациентов о риске и симптомах лактатацидоза.

Врачи должны уведомить пациентов о риске и симптомах лактатацидоза.

Функция почек

Поскольку метформин выделяется почками, перед началом и регулярно во время лечения препаратом Глюкофаж® XR необходимо проверять клиренс креатинина (путем определения уровня креатинина в сыворотке крови с помощью формулы Кокрофта-Голта):

- не менее чем 1 раз в год у пациентов с нормальной функцией почек;
- не менее чем 2–4 раза в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы.

В случае, если КлКр <45 мл/мин. (рСКФ <45 мл/мин./1,73 м²), применение метформина противопоказано.

Снижение функции почек у пациентов пожилого возраста встречается часто и протекает бессимптомно. Рекомендуется соблюдать особую осторожность в случаях, когда функция почек может быть нарушена, например, в случае дегидратации, начала антигипертензивной терапии, приема диуретиков или нестероидных противовоспалительных препаратов.

В этих случаях также рекомендуется проверить функцию почек до начала лечения метформином.

Функция сердца

Пациенты с сердечной недостаточностью более предрасположены риску гипоксии и почечной недостаточности. У пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью метформин можно применять только при регулярном мониторинге функции сердца и почек.

Пациентам с острой и нестабильной сердечной недостаточностью Глюкофаж® XR противопоказан.

Хирургические вмешательства

Применение препарата Глюкофаж® XR следует прекратить за 48 часов до плановых хирургических вмешательств, проводимых под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Прием можно возобновить не ранее, чем через 48 часов после хирургических вмешательств или после возобновления приема пищи, а также после проведения повторной оценки функции почек.

Другие меры предосторожности

Пациентам требуется соблюдать диету с правильным распределением употребления углеводов в течение дня. Лицам с избыточной массой тела следует придерживаться низкокалорийной диеты.

Необходимо регулярно проводить лабораторные анализы для мониторинга течения болезни. Применение препарата Глюкофаж® XR не может вызвать гипогликемию, но пациентам следует рекомендовать проявлять осторожность при приеме его в комбинации с инсулином, производными сульфонилмочевины или меглитинидами.

Беременность и период лактации

Неконтролируемый диабет в период беременности (в том числе и гестационный) ассоциирован с повышенным риском врожденных патологий и перинатальной смертностью.

Ограниченные данные по применению метформина

у беременных не указывают на повышение риска врожденных нарушений.

При планировании и во время беременности не рекомендуется применять метформин. Для поддержания уровней глюкозы крови по возможности максимально близких к норме следует применять инсулин, чтобы снизить риск возникновения нарушений развития плода.

Метформин проникает в грудное молоко. Никаких нежелательных эффектов у новорожденных/младенцев, вскормленных грудным молоком, не наблюдалось. Однако ввиду ограниченного количества данных не рекомендуется кормить грудью во время лечения препаратом Глюкофаж® XR. Необходимо принять решение относительно прерывания кормления грудью с учетом пользы грудного вскармливания и потенциального риска побочных реакций для ребенка.

Репродуктивная функция

Метформин не влиял на репродуктивную функцию самцов и самок крыс при его применении в дозах 600 мг/кг/сутки, что приблизительно втрое превышает максимальную суточную рекомендуемую дозу для человека, рассчитываемую с учетом площади поверхности тела.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Монотерапия препаратом Глюкофаж® XR не вызывает гипогликемии и поэтому не влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Однако пациенты должны помнить о возможности возникновения гипогликемии при применении препарата Глюкофаж® XR в комбинации с другими противодиабетическими лекарственными средствами (производные сульфонилмочевины, инсулин или меглитиниды).

Передозировка

При применении препарата Глюкофаж® XR в дозе 85 г развитие гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактатацидоза. Значительная передозировка метформином или сопутствующие риски могут приводить к развитию лактатацидоза. Лактатацидоз является неотложным медицинским состоянием, которое требует госпитализации.

Лечение: наиболее эффективным мероприятием по выведению из организма лактата и метформина является гемодиализ. Проводят также симптоматическое лечение.

Форма выпуска и упаковка

По 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из ПВХ/алюминиевой фольги, по 2 или 4 контурной ячейковой упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить 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

Мерк Сантэ с.а.с., Франция
2 rue du Pressoir Vert, 45400 Semoy, France/
2 rue дю Прессуар Вер 45400 Семуа, Франция

Владелец регистрационного удостоверения

Мерк Сантэ с.а.с., Франция
37 Rue Saint Romain 69379 Lyon Cedex 08, France/
37 rue Сен Ромен 69379 Лион Седекс, Франция

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

Представительство компании «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрия) в Казахстане
г. Алматы, ул. Шашкина 44
Номер телефона: +7 (727) 244-40-04
Номер факса: +7 (727) 244-40-05
Адрес электронной почты: DSO-KZ@takeda.com



Таблица 4.

Осложнение	Предотвращенные случаи при замене метформина НВ на ЗВ (XR) на 133 112 пациенто-лет	Стоимость 1 пролеченного случая, установленная Приказом МЗ РК 2013 г., тенге	Потери системы здравоохранения, связанные с осложнениями СД 2 типа за 1 год, тенге
Инсульт	83	62 051	5 150 233
Инфаркт миокарда	391	183 411	71 713 701
Слепота	393	36 300	14 265 900
Стенокардия	391	106 509	41 645 019
ИБС	643	67 503,3	43 404 634,76
Сердечная недостаточность	66	71 743	4 735 038
Ампутация	160	41 499	6 639 840
Микрососудистые осложнения	786	61 423	48 278 478
Катаракта	122	57 238	6 983 036
Смерть от диабета	460	–	–
Смерть по другой причине	108	–	–
Суммарно	–	–	242 815 879,76
В среднем на 1 пациенто-год	–	–	–

(Рассчитано на основе частоты событий на 1000 пациенто-лет при изменении уровня HbA1c на 0,7%, т.е. с 9,1% до 8,4%. Стоимость одного случая по КЗГ, согласно приказу МЗ РК №11 от 8 января 2013 г., рассчитана на основе базовой ставки и коэффициента затратно-экономности без дополнительных коэффициентов).

диабетом (264 636 человек) имеют или имели в назначении метформин, так как это МНН признано «золотым стандартом» первой линии терапии, кроме того, дальнейшие назначаемые комбинации зачастую содержат в составе метформин при добавлении препаратов других МНН.

Согласно анализу рынка, потребление противодиабетических препаратов IMS за период 07.2015–07.2016 в Республике Казахстан около 53% всех потребляемых ССД (средних суточных доз) приходится на метформин в целом, и только 2,6–2,7% на метформин пролонгированного действия. Таким образом, мы оцениваем популяцию больных с СД 2 типа, принимавших метформин немедленного высвобождения около 50,3% от всех пациентов с СД 2 типа, т.е. около 133 112 человек. Применяя эти исходные данные к относительным популяционным рискам при смене терапии метформином НВ

на метформин ЗВ, возможно оценить потери системы здравоохранения, представленные затратами на лечение осложнений (таблица 4).

Необходимо отметить, что оценить более полно затраты представляется невозможным, так как методы определения стоимости не прямых затрат, связанных со смертностью, не являются точными. В таком случае можно говорить о «непрямых» затратах, связанных с недополученными налоговыми отчислениями и вкладом в ВВП трудоспособных больных, затраты близких. Основными причинами смертности от СД 2 типа по данным наблюдений регистра РФ с 2011 года являются именно ИБС, инсульт и инфаркт (совместно – 63%).

Таким образом, в данных расчетах отражены затраты, которые действительно влияют на систему здравоохранения в виде затрат на госпитализацию, сопутствующую фармакотерапию и оказание

медицинских услуг. Суммарно такие затраты оцениваются не менее чем в 242 млн. тенге ежегодно. Стоит упомянуть, что это дополнительные затраты, возникающие вследствие неполного контроля сахарного диабета, декомпенсации больных и при наступлении осложнений.

Важным для самих пациентов в этом смысле является изменение качества их жизни. Сахарный диабет – хроническое заболевание, и пациент, получивший несмертельные осложнения СД 2 типа на протяжении длительного времени (в течение всей жизни) продолжает испытывать отрицательные эффекты как от самого СД 2 типа и необходимости ежедневной терапии, так и от последствий наступивших осложнений.

Для оценки терапии с точки зрения качества жизни пациента международным сообществом в сфере фармакоэкономических, клинко-экономических иссле-

дований и исследований исходов терапии (ISPOR) рекомендованы методы оценки валидированных показателей QALY, DALY. В случае с величиной QALY (quality adjusted life years, годы жизни пациента с поправкой на качество), качество жизни пациентов оценивается на основании валидированных и стандартных опросников (например, опросник EQ-5D). Считается, что абсолютно здоровый человек за 1 год наблюдений может «достигнуть» 1 QALY, а, например, за 20 лет – 20 QALY [15,

16]. В найденном, сходном по целям, исследовании применения замедленных форм метформина (ЗВ) в Российской Федерации для пациентов, получающих терапию Глюкофаж XR и терапию другими «генерическими» метформинами немедленного действия, обнаруженные показатели QALY на прогнозируемый период 20 лет составили лишь 5,29 QALY (Глюкофаж XR) и 4,64 QALY («генерические» препараты) [13]. Очевидно, что этот низкий уровень качества жизни у пациентов с СД

2 типа низок и, согласно публикации, на эту цифру влияет именно частота и риск развития осложнений.

Таким образом, показано, что размер ежегодных дополнительных потерь системы здравоохранения Казахстана в случае отсутствия контроля СД 2 типа у пациентов, принимающих метформин НВ – более 242 млн. тенге. Также замена метформина НВ на замедленную форму высвобождения оказывает положительный эффект для комплаентности лечения, контроля уровня HbA1c и, в долгосрочной перспективе, для качества жизни пациента путем снижения риска и частоты осложнений. ■

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas 6th edition, 2014 update©. International Diabetes Federation, 2014.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 854–865.
3. Мельникова О.Г. Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS) – результаты 30-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахар. диабет.* – 2008. – №4. – С. 90–91.
4. Schwartz S., Fonseca V., Berner B. et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29, N4. – P. 759–764.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск. *Сахарный диабет* 2015; 18 (1S): 1–112.
6. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S. Gastrointestinal tolerability of extended release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2004 Apr; 20 (4): 565–72.
7. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 721–29.
8. Schwartz S., Fonseca V., Berner B., et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (4): 759–64.
9. Fujioka K., Brazg R.L., Raz I., et al. Efficacy, doseresponse relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two doubleblind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 28–39.
10. Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M., Mills D.J., Rohlf J.L. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebocontrolled, dose-response trial. *Am J Med* 1997; 103: 491–97.
11. Howlett H., Davidson J. New prolonged release metformin improves gastrointestinal tolerability. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004; 4: 273–77.
12. Donnelly L.A., Morris A.D., Pearson E.R. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes Obes Metab.* 2009 Apr; 11 (4): 338–42.
13. Куликов А.Ю., Новиков И.В., Фармакоэкономический анализ использования метформина замедленного высвобождения в терапии сахарного диабета 2 типа.
14. Материалы доклада Кабыкеновой Р.К. «Сахарный диабет и его осложнения в Казахстане – Фармакоэкономический анализ».
15. Bagust A., Beale S. Modelling Euro-Qol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ* 2005 Mar; 14 (3): 217–30.
16. Clarke P., Gray A., Holman R. Estimating utility values for health state of type 2 diabetic patients using EQ-5D (UKPDS 62) *Med Decision Making.* 2002 Jul–Aug; 22 (4).

Физическая нагрузка и качество жизни при сахарном диабете 2 типа



А.В. Петров – к.м.н., Д.В. Шокарева, С.Ю. Панова, Л.Г. Стронгин, А.В. Разумовский
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Нижний Новгород

В статье приводятся данные о том, что повышение уровня повседневной физической нагрузки положительно влияет на качество жизни больного сахарным диабетом 2-го типа.

Цель. Изучить эффективность обучения пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне оптимизации физической активности и улучшения качества жизни пациентов.

Материалы и методы. 77 пациентов с сахарным диабетом 2 типа рандомизированы на две группы: 1-я – стандартное обучение; 2-я – пациенты с повышением физической активности. Исходно и через 6 месяцев оценивались метаболические показатели, качество жизни (опросник SF-12v2), переносимость физических нагрузок – теста шестиминутной ходьбы, физическая активность – опросника IPAQ и шагомера.

Результаты. Качество жизни пациентов связано с переносимостью нагрузок, менее значимая связь отмечалась с повседневной активностью. Обучение пациентов с фокусированием на физическую активность способствовало ее повышению, улучшению дистанции теста шестиминутной ходьбы и качества жизни. Повышение качества жизни отмечалось у тех пациентов, которые повысили свою физическую активность. Ожирение, ИБС, уровень HbA1c не влияли на успех обучения.

Заключение. Обучение пациентов с акцентом на повышение физической активности способно повысить качество жизни и переносимость физической нагрузки в различных группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, школа диабета, качество жизни, физическая активность.

A.V. Petrov, D.V. Shokareva, S.Yu. Panova, L.G. Strongin, A.V. Razumovskiy

The physical load and quality of life under diabetes mellitus type II

The article presents data concerning issue that increasing of level of everyday physical load effects positively on quality of life of patient with diabetes mellitus type II.

The objective. To study effectiveness of training of patients with diabetes mellitus type II against the background of physical activity and enhancement of quality of life of patients.

Materials and methods. The sampling of 77 patients with diabetes mellitus type II was randomized in two groups: the first group (standard training) and the second group (patients with increasing of physical activity). The metabolic indices, quality of life (questionnaire SF-12v2), tolerance to physical loads (six minutes walk test), physical activity (questionnaire IPAQ and pedometer) were evaluated initially and after 6 months.

Results and discussion. The quality of life of patients is related to tolerance of loads. The less significant relationship was observed with everyday activity. The training of patients focusing on physical activity promoted its increasing, amelioration of distance of six minutes walk test and quality of life. The increasing of quality of life were observed in patients who increased their physical activity. The obesity, ischemic heart disease and level of HbA1c had no effect on training.

Conclusion. The training of patients with emphasis on increasing of physical activity can increase quality of life and tolerance of physical activity in different groups of patients with diabetes mellitus type II.

Keywords: diabetes mellitus type II, school of diabetes, quality of life, physical activity.

По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения, сахарный диабет (СД) является проблемой всех возрастов и стран. Качество жизни служит важным показателем здоровья. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) имеют худшие показатели качества жизни, чем люди без хронических болезней [1]. Улучшение качества жизни и обеспечение благополучного прогноза является главной целью лечения больных с СД [2]. В свою очередь, качество жизни оказывает значительное влияние на прогноз заболевания [3]. В связи с этим, в настоящее время большая роль в лечении диабета уделяется его влиянию на качество жизни [4]. Остаются открытыми следующие вопросы: На какие стороны качества жизни диабет оказыва-

ет наиболее неблагоприятное влияние? Как качество жизни связано с различными схемами лечения диабета? Какие группы пациентов имеют лучшие показатели качества жизни и почему [5]?

Важнейшим элементом эффективного лечения диабета является терапевтическое обучение (ТО) пациентов [6]. Обучение улучшает не только контроль заболевания, но и качество жизни пациентов [7]. Несмотря на всю важность обучения, согласно результатам международного исследования DAWN2, проводившегося в 17 странах, включая Россию, только 38,2% россиян с СД2 участвовали в программах терапевтического обучения [8]. Более широкое внедрение в практику программ ТО больных сахарным диабетом потенциально может существенно повысить продолжительность и качество жизни пациентов [4].

При этом важным компонентом обучения, влияющим на качество жизни, является физическая активность (ФА). Низкий уровень физической активности связан с низким уровнем качества жизни [5]. Остается открытым вопрос – может ли повышение физической активности при обучении пациентов улучшить показатели качества жизни, способствовать выявлению групп пациентов, где эти изменения могут быть достигнуты?

Цель исследования

Изучить эффективность обучения пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне оптимизации физической активности и улучшения качества жизни пациентов.

Материалы и методы

Группу пациентов для исследования формировали из числа больных СД2, проходивших обучение и обследование в школе диабета, в амбулаторных условиях, на базе районного отделения организации пациентов РООИ Нижегородская диабетическая лига и Городской клинической больницы №13 Нижнего Новгорода.

В исследование включены 77

пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Из них 39 пациентов обучались в школе диабета (ШД). Школа проводилась согласно структурированным программам Эндокринологического научного центра РАМН. 38 пациентов обучались в ШД с уклоном на физическую активность. Занятия в ШД, дополнительно к традиционной программе, включали физические упражнения и обучение пациентов пользоваться шагомером. Перед проведением занятий в школах каждый пациент проходил клиническое обследование согласно формализованному опроснику, проводилось измерение роста, массы тела, окружности талии, артериального давления. Всем больным определяли уровень гликированного гемоглобина, микроальбуминурию, липидный спектр, креатинин; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [9]. Определялся уровень физической активности на основании опросника «International Physical Activity Questionnaire» – (IPAQ) [10], дистанция теста 6-минутной ходьбы, оценка физической активности с помощью шагомера (OMRON HG-152).

Тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) в работе использовался как индикатор переносимости физических нагрузок, связанный с общим состоянием здоровья, сопутствующими заболеваниями и хроническими осложнениями диабета [11]. Опросник IPAQ (короткая форма) использовали для оценки уровня повседневной физической активности, которая включает в себя ходьбу, нагрузку умеренной интенсивности и интенсивную нагрузку [10]. Применение шагомеров обеспечило объективное измерение уровня повседневной физической активности, а также оценку ее динамики. Примечательно, что достоверность полученных результатов при использовании шагомера зависит от правильного их ношения пациентами. В среднем они могут считаться более объективными показателями, чем традиционные инструменты самоотчета (записи,

дневники, опросники) [12].

По результатам опросника IPAQ, пациенты были разделены на три уровня физической активности, согласно инструкциям по его оценке:

Низкий уровень ФА – наименьший уровень ФА. Включает в себя людей, которые не подходят к критериям других двух категорий.

Средний уровень ФА. Критерии включения в эту категорию:

- 3 и более дня в неделю интенсивной ФА продолжительностью не менее 20 мин. или
- 5 и более дней в неделю умеренной ФА или ходьбы продолжительностью не менее 30 мин. или
- 5 и более дней в неделю нагрузок любой интенсивности с достижением уровня метаболических затрат 600 метаболических единиц в неделю (MET's/нед.)

Высокий уровень ФА. Критерии включения в эту категорию:

- 3 и более дня в неделю интенсивной ФА с достижением уровня метаболических затрат 1500 MET's/нед. или
- 7 дней в неделю нагрузок любой интенсивности с достижением уровня метаболических затрат 3000 MET's/нед.

Оценивалось также качество жизни пациентов. Для этого использовали опросник Short Form 12 Health Survey, версия 2 (SF-12 v.2) по 8 шкалам – физическое функционирование (PF), ролевое физическое функционирование (RP), боль (BP), общее здоровье (GH), жизнестойкость (VT), социальное функционирование (SF), ролевое эмоциональное функционирование (RE) и ментальное здоровье (MH); а также две интегральных шкалы – суммарного физического компонента (PCS) и суммарного ментального компонента (MCS) [13].

Через 3 и 6 месяцев после обучения осуществлялись повторные визиты, на которых пациент также проходил клиническое обследование, контролировался уровень гликированного гемоглобина, про-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов групп стандартного обучения и повышенной физической активности

Показатели	Стандартное обучение	Повышенная ФА	р
Возраст (лет)	64 (7,0)	63 (6,0)	0,9
Стаж диабета (лет)	5 (6,4)	5 (6,0)	1,0
HbA1c (%)	7,3 (1,42)	7,1 (1,52)	0,6
Креатинин (мкмоль/л)	86,0 (13,74)	80,0 (17,60)	0,1
ИМТ (кг/м ²)	32 (6,4)	31 (6,9)	0,3
ОТ (см)	102 (13,1)	100 (14,0)	0,6
ТШХ (м)	399,3 (70,96)	412,0 (87,50)	0,5
ФА по опроснику IPAQ (MET's/нед.)	1100 (799,5)	1170 (769,0)	0,7
Физический компонент качества жизни PCS (баллы)	37,2 (9,39)	38,6 (7,26)	0,4
Психический компонент качества жизни MCS (баллы)	45,0 (8,30)	40,7 (7,85)	0,02
ИБС, %	44%	42%	0,9
Периферическая диабетическая полинейропатия, %	28%	18%	0,3

изводилась оценка физической активности, а также оценка качества жизни пациентов.

Для статистической обработки применялся пакет программ Statistica 7.0. При анализе результатов для оценки достоверности различий между группами использовался U-критерий Манна-Уитни для количественных показателей и Хи-квадрат Пирсона для качественных. Все показатели в настоящей работе приведены в формате M (SD), если не приведены другие форматы данных.

Средний возраст пациентов составил 63 (6,5) года, средний уровень гликированного гемоглобина составил 7,2 (1,46)%, 73% пациентов (56 чел.) имели HbA1c ниже целевого. Женщин из числа пациентов было существенно больше – 69 человек (90%), чем мужчин – 8 человек (10%). Диабетическая периферическая полинейропатия диагностирована у 59 человек (77%), диабетическая ретинопатия различных стадий – у 15 пациентов (19%), диабетическая нефропатия – у 4 пациентов (5%). Гипертоническая болезнь в анамнезе выявлена у 66 человек (86%), ИБС – у 33 пациентов (43%), у 10 (13%) из них – инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – у 5 человек (6%). Характеристика групп

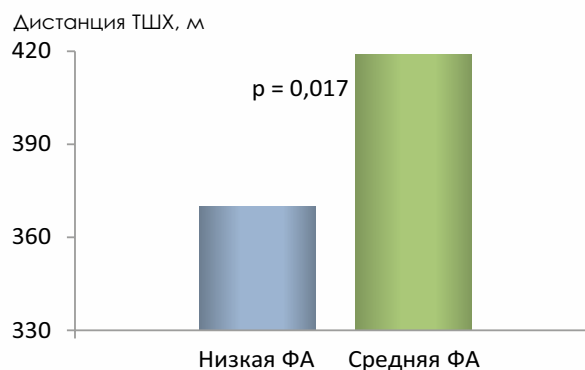


Рисунок 1. Распределение дистанции ТШХ по группам ФА

пациентов, включенных в исследование, приведена в табл. 1.

На момент исследования, не было статистически значимых различий между группами по возрасту, стажу сахарного диабета 2 типа, ИМТ, окружности талии, уровню гликированного гемоглобина, показателям липидного спектра, креатинину, показателю толерантности к физическим нагрузкам (тест 6-минутной ходьбы), уровню физической активности (MET's/нед.), а также показателю физического здоровья (PCS).

Выявлено различие ($p=0,02$) по показателю психического здоровья (MCS), в группе стандартного обучения он был несколько выше.

Результаты и обсуждение

Все пациенты на основании показателей опросника IPAQ были

распределены на группы по уровню физической активности (затраты MET's/нед.). При этом было установлено, что в группу низкой физической активности входят 21 человек, что соответствует 27,3%, в группу средней физической активности – 55 чел. (71,4%), в группу высокой физической активности входил только 1 пациент (1,3%) – в дальнейшем в анализе эта группа не учитывалась. При сравнении групп низкой и средней физической активности выявлено, что они достоверно ($p=0,017$) отличались по дистанции ТШХ. Для низкой ФА этот показатель составил 370 (90,1) м, для среднего уровня ФА – 419 (71,9) м, то есть у пациентов, относящихся к среднему уровню ФА, отмечалась лучшая толерантность к физической нагрузке (рис. 1).

У людей со средним уровнем ФА показатель физического компонента качества жизни оказался достоверно выше, чем у пациентов с низким уровнем ФА. Психический компонент качества жизни не отличался между группами (рис. 2, 3).

Снижение физического компонента качества жизни в группе низкой активности, прежде всего, связано с уменьшением показателей физического функционирования (PF) и ролевого физического функционирования (RP), а также болью (BP). В то же время показатели психического здоровья достоверно различались в группах только по показателю ментального здоровья – МН (табл. 2).

При корреляционном анализе компонентов качества жизни и переносимости физической нагрузки, а также повседневной физической активности, по результатам теста IPAQ и шагомеру, установлено, что толерантность к физической нагрузке коррелирует со всеми компонентами качества жизни, включая эмоционально-психические (табл. 3). Среднее количество шагов в день (по учету показателей шагомера) оказалось связано с физическим функционированием, ролевым физическим функционированием и, в меньшей степени, с болью, жизнестойкостью,

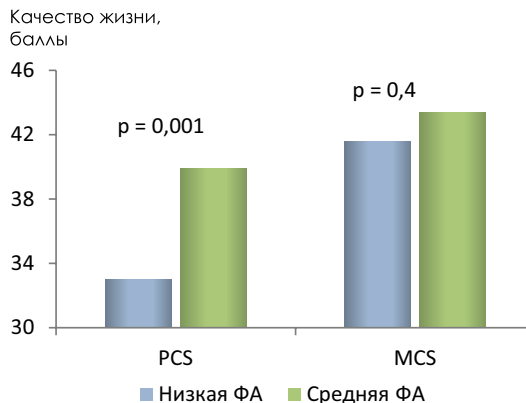


Рисунок 2. Распределение показателей КЖ по группам ФА

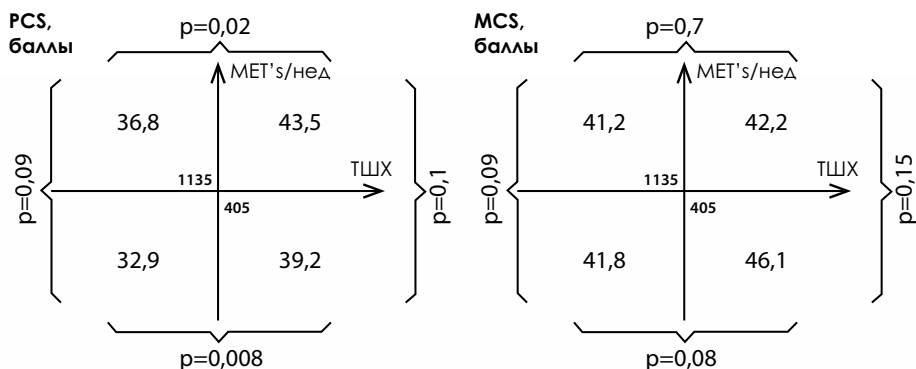


Рисунок 3. Распределение показателей КЖ в зависимости от уровня повседневной ФА и переносимости ФН

ролевым эмоциональным функционированием (RE) и психическим здоровьем (MH). Не установлено связи с общим самочувствием (GH) и социальным функционированием (SF). Повседневный уровень физической активности по опроснику оказался слабо связан с физическим функционированием (PF) и ролью физической активности (RP), с остальными показателями связи не выявилось.

Полученные данные свидетельствуют о преимущественном влиянии на качество жизни толерантности к физическим нагрузкам. Повседнев-

ный уровень физической активности оказался в меньшей степени связан с его показателями, причем среднее количество шагов в день по данным шагомера оказалось лучшим индикатором. Плохие результаты ТШХ были ассоциированы не только с меньшими значениями физического функционирования, но и худшим эмоциональным статусом, социальной активностью пациента.

Оценивая взаимосвязь толерантности к физической нагрузке, уровня повседневной физической активности с качеством жизни, пациенты

Таблица 2. Распределение компонентов КЖ по группам ФА (баллы)

	Низкая ФА	Средняя ФА	p
PF	29 (32,9)	57 (31,1)	0,0007
RP	35 (24,6)	53 (24,5)	0,005
BP	55 (24,5)	65 (17,0)	0,03
GH	23 (19,1)	30 (27,4)	0,31
VT	42 (21,4)	50 (25,7)	0,22
SF	58 (27,8)	65 (25,2)	0,29
RE	54 (22,8)	57 (18,3)	0,49
MH	46 (18,6)	60 (19,8)	0,009

Таблица 3. Связь компонентов КЖ, переносимости ФН и повседневного уровня ФА

Показатели	ТШХ		Среднее количество шагов в день		IPAQ MET's/нед.	
	Spearman R	p	Spearman R	p	Spearman R	p
PF	0,546	<0,0001	0,503	0,0004	0,392	0,0004
RP	0,455	<0,0001	0,459	0,001	0,280	0,014
BP	0,368	0,001	0,281	0,059	0,086	0,455
GH	0,275	0,016	0,056	0,712	0,153	0,184
VT	0,311	0,006	0,299	0,043	0,127	0,272
SF	0,281	0,013	-0,050	0,740	-0,006	0,961
RE	0,260	0,022	0,390	0,007	0,001	0,993
MH	0,364	0,001	0,354	0,016	0,193	0,093

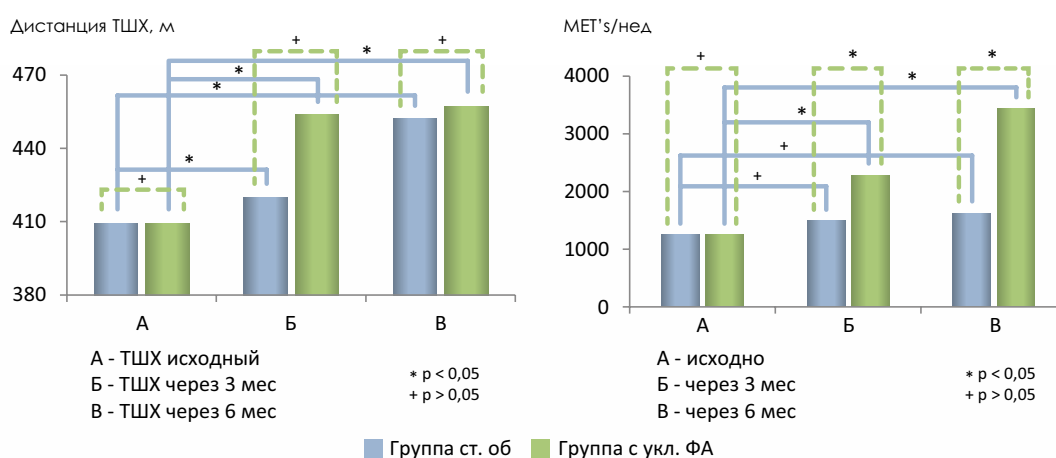


Рисунок 4. Влияние обучения на переносимость физических нагрузок и уровень повседневной активности пациентов

были разделены на 4 группы по медианам значения дистанции ТШХ и количеству затрат MET's/нед. Оказалось, что у пациентов с хорошей переносимостью нагрузки, даже при низкой физической активности часто наблюдались относительно высокие значения физического компонента КЖ. С психическим компонентом КЖ такой закономерности не установлено.

Обучение пациентов в группе интенсивной физической активности достоверно повысило ежедневную физическую активность пациентов, в отличие от стандартного обучения, причем положительный эффект обучения сохранялся на протяжении 6 месяцев. Переносимость физических нагрузок возросла при обеих формах обучения (рис. 4.).

Оценка влияния обучения на качество жизни пациентов (рис. 5) выявила, что стандартное обучение не влияло на повышение физиче-

ского компонента качества жизни (PCS) через 3 и 6 месяцев наблюдения. В группе же повышенной физической активности отмечено повышение этого компонента качества жизни к шестому, но не к третьему месяцу наблюдения. В целом не выявлено стойких изменений физического компонента качества жизни, как при стандартном обучении, так и при интенсификации физической активности.

Психический компонент качества жизни (MCS) в группе стандартного обучения через 3 и 6 месяцев практически не изменился, тогда как в группе интенсификации физической активности через 3 и 6 месяцев он был достоверно ($p=0,003$ и $p=0,03$ соответственно) выше, чем исходно. Учитывая, что именно в этой группе наблюдалось также повышение повседневной физической активности, можно предполагать наличие взаимосвязи этих показателей.

При корреляционном анализе в группе активного обучения, в которой существенно возросла физическая активность, выявлена достоверная положительная связь между увеличением физической активности и улучшением качества жизни по шкале PCS опросника ($R=0,43$ $p=0,014$). Для психического компонента качества жизни, а также для группы стандартного обучения, значимых взаимосвязей не выявлено.

При оценке эффективности обучения пациентов, особенно в отношении интенсификации физической активности, существенным вопросом является наличие у них сопутствующей патологии, которая потенциально может ограничить их возможности следовать рекомендациям. Для уточнения роли этого фактора был проведен анализ влияния обучения в подгруппах пациентов с ИБС и пациентов с ожирением.

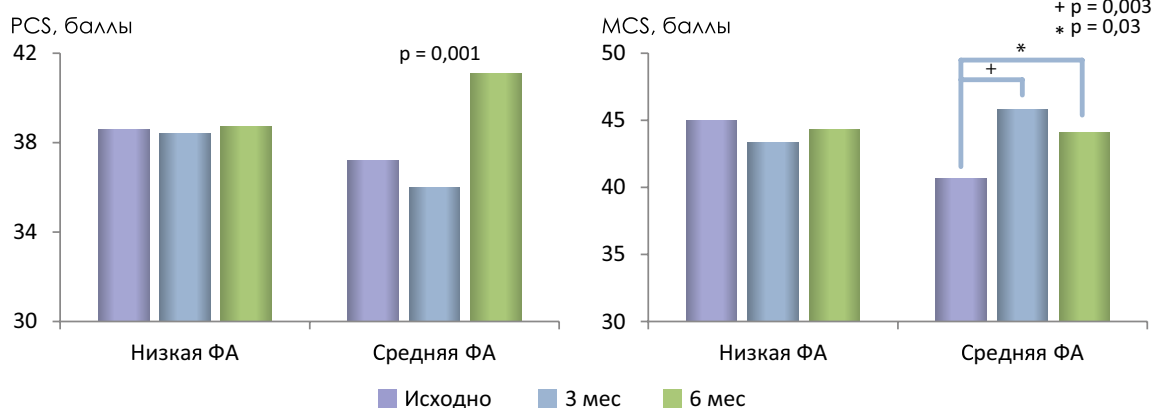


Рисунок 5. Влияние обучения на качество жизни пациентов

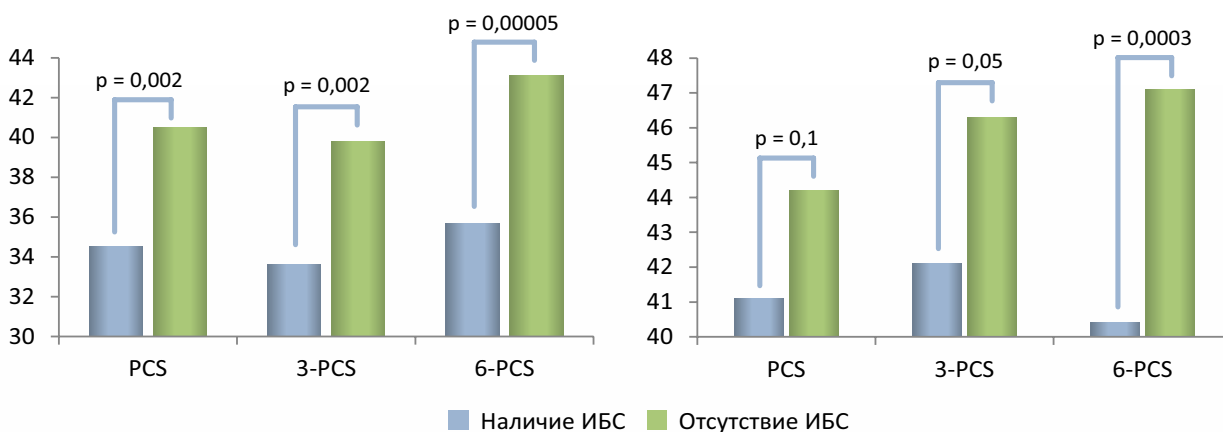


Рисунок 6. Влияние ИБС на качество жизни пациентов

Таблица 4. Влияние ИБС на динамику качества жизни пациентов

	Наличие ИБС	Отсутствие ИБС	Р
Изменение баллов PCS через 3 месяца	-0,8	-0,9	0,94
Изменение баллов MCS через 3 месяца	+1,7	+1,4	0,90
Изменение баллов PCS через 6 месяцев	+1,4	+2,3	0,63
Изменение баллов MCS через 6 месяцев	+0,1	+2,0	0,40

Таблица 5. Влияние факторов здоровья на исходное КЖ и его динамику

Показатели	НЬА1с<7%	НЬА1с>7%	р	ИМТ<30	ИМТ>30	р	ДПНП нет	ДПНП есть	р
PCS, баллы	39,2	36,3	0,13	39,0	36,9	0,26	40,2	37,2	0,19
MCS, баллы	43,3	42,3	0,60	42,0	43,7	0,39	43,6	42,7	0,70
3 мес. dPCS, баллы	-1,6	0,1	0,39	-0,1	-1,6	0,42	-2,9	-0,2	0,20
3 мес. dMCS, баллы	1,4	1,7	0,93	0,8	2,3	0,53	-0,8	2,4	0,25
6 мес. dPCS, баллы	1,6	2,3	0,71	0,8	3,0	0,22	0,9	2,2	0,52
6 мес. dMCS, баллы	0,9	1,5	0,76	2,1	0,3	0,41	0,4	1,4	0,70

У пациентов с ИБС физический компонент качества жизни был ниже, чем у пациентов, не страдающих этим заболеванием. Различия сохранялись на протяжении всего периода наблюдения (рис. 6). На начало исследования имелась тенденция к тому, что пациенты с ИБС

отличались более низкими показателями психического компонента КЖ, к 3 и 6 месяцам наблюдения. Эти различия через 3 и 6 месяцев после обучения приобрели достоверный характер, хотя влияние ИБС на динамику изменения психического или физического компонен-

тов КЖ доказано не было (табл. 4).

Влияние уровня гликированного гемоглобина, наличия или отсутствия ожирения, а также диабетической полинейропатии нижних конечностей на исходное КЖ, а также на его динамику установлено не было (табл. 5).

Выводы

Качество жизни пациентов в значительной степени связано как с переносимостью физических нагрузок, так и уровнем повседневной физической активности. При этом группа пациентов с низкой физической активностью и плохой переносимостью нагрузок характеризовалась наиболее низкими показателями качества жизни в отношении физического компонента.

Применение программы обучения с активным вовлечением

пациентов с СД в физическую активность с помощью простого комплекса физических упражнений, применения шагомеров позволяет существенно повысить повседневную физическую активность пациентов и переносимость ими физических нагрузок. В группе активного обучения также отмечалось улучшение показателей качества жизни, связанное с оптимизацией физической активности, что свидетельствует о хорошем реабилитационном потенциале дан-

ного метода обучения для улучшения здоровья пациентов.

Повышение качества жизни в результате обучения пациентов с СД наблюдалось вне зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина, наличия ожирения, ИБС и диабетической полинейропатии нижних конечностей, что позволяет рассчитывать на значимую эффективность применения данной методики у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. ■

Список литературы

1. Rubin R.R., Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999 May-Jun; 15 (3): 205–18.
2. Боднар П.Н., Михальчишин Г.П. Современные подходы к терапии сахарного диабета 2 типа. *Внутренняя медицина.* – №3 (3). – 2007.
3. Шишкова Ю.А., Суркова Е.В., Мотовилин О.Г., Майоров А.Ю. Качество жизни при сахарном диабете: определение понятия, современные подходы к оценке, инструменты для исследования. *Сахарный диабет.* – №3. – 2011. – С. 70–75.
4. Павлова М.Г. Обучение и самоконтроль в комплексном лечении сахарного диабета. *Международный эндокринологический журнал.* – 5 (11). – 2007.
5. Glasgow R.E., Ruggiero L., Eakin E.G., Dryfoos J., Chobanian L. Quality of life and associated characteristics in a large national sample of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 1997 Apr; 20 (4): 562–7.
6. 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; 18 (1S): 1–112
7. Martha M. Funnell, Tammy L. Brown, Belinda P. Childs, Linda B. Haas, Gwen M. Hoseney, Brian Jensen, Melinda Maryniuk, Mark Peyrot, John D. Piette, Diane Reader, Linda M. Siminerio, Katie Weinger, Michael A. Weiss. National Standards for Diabetes Self-Management Education. *Diabetes Care* January, 2011. Vol. 34. No. Supplement 1. S89–S96.
8. Nicolucci A., Kovacs Burns K., Holt R.L., Comaschi M., Hermanns N., Ishii H., Kokoszka A., Pouwer F., Skovlund S.E., Stuckey H., Tarkun L., Vallis M., Wens J., Peyrot M.; DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2TM): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabet Med.* 2013 Jul; 30 (7): 767–77.
9. Levey A.S., Coresh J., Greene T., Marsh J., Stevens L.A., Kusek J.W., Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values. *Clin Chem.* 2007 Apr; 53 (4): 766–72. Epub. 2007 Mar 1.
10. Craig C.L., Marshall A.L., Sjostrom M., Bauman A.E., Booth M.L., Ainsworth B.E., Pratt M., Ekelund U., Yngve A., Sallis J.F., Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *MedSci Sports Exerc.* 2003 Aug; 35 (8): 1381–95.
11. Du H., Newton P., Salamonson Y., Carrieri-Kohlman V., Davidson P. A review of the six-minute walk test: its implication as a self-administered assessment tool. *European journal of cardiovascular nursing.* 2009; 8 (1): 2–8.
12. David R. Bassett Jr, Dinesh John. Use of pedometers and accelerometers in clinical populations: validity and reliability issues. *Physical Therapy Reviews.* – 2010. – V. 15. – N 3: 135–142.
13. Michalos A.C. *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research.* Springer, 2014. ISBN: 978-94-007-0752-8.

Впервые опубликовано в журнале «Лечение и профилактика», №2 (18), 2016 г., стр. 70–76.

УДК 616.379-085;615.356

Оценка эффективности терапии бенфотиамином («Мильгамма Моно 300®») у больных сахарным диабетом 2 типа



Ж.С. Альбекова¹ – к.м.н., ассистент, А.В. Базарова¹ – к.м.н., доцент, В.Н. Зеленская¹ – к.м.н., доцент, С.Ю. Князькова² – врач-эндокринолог высшей категории
¹ АО «МУА», г. Астана
² МЦ «Эндокринных заболеваний», г. Астана

В данной статье рассмотрены данные больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа). При первичном осмотре выявлено осложнение – диабетическая полинейропатия (ДП). Проанализированы характерные особенности клинических проявлений и стадий в зависимости от компенсации и длительности течения СД. Выявлена и обоснована необходимость комплексного лечения (противодиабетическое лечение) совместно с препаратом «Мильгамма Моно 300®». На основе проведенного исследования авторами препарат «Мильгамма Моно 300®» доказал свою эффективность при различных стадиях ДП.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, сахарный диабет 2 типа, мильгамма моно.

Во всем мире происходит неуклонный рост числа больных сахарным диабетом (СД), названный экспертами Всемирной организации здравоохранения «эпидемией неинфекционного заболевания». Достижения современной медицинской науки в лечении СД выводят в настоящее время в качестве основной медико-социальной проблемы на первый план поздние осложнения сахарного диабета, к которым относится и дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия (ДПН).

В качестве факторов риска развития ДПН рассматриваются длительность СД, возраст и рост больных, наличие гипогликемических ком в анамнезе, уровень HbA1c, состояние липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды различной плотности), артериальная гипертензия, курение, злоупотребление алкоголем [2, 8, 9, 10]. Следует отметить, что в отношении значимости каждого из отдельных возможных факторов риска развития ДПН в литературе идет дискуссия.

Достижение нормогликемии яв-

ляется основным направлением в профилактике ДПН. Так в ходе исследования DCCT было продемонстрировано значительное снижение частоты развития ДПН (на 64%), частоты выявления нарушений проводимости по нервным волокнам (на 44%) и развития автономной дисфункции (на 53%) на фоне лечения [1, 2, 5]. Следует помнить про наличие некоего «гликемического порога», преодоление которого запускает каскад патологических реакций и ведет к развитию и прогрессированию ДПН [3]. Важна не только степень гипергликемии, но и ее длительность. Поддержание нормогликемии в течение длительного времени у больных с выраженными проявлениями ДПН приводит к задержке прогрессирования повреждения периферических нервов, что чрезвычайно ценно, но не способствует быстрой ликвидации ее проявлений [4, 7]. В связи с этим, для повышения качества жизни пациентов требуется дополнительное патогенетическое лечение, особенно при наличии болевого синдрома [4, 5].

Поэтому в клинической практике

необходимо применение таких лекарственных препаратов, как витамины группы В, которые улучшают состояние периферических нервов и микрососудистого русла, существенно замедляя прогрессирование диабетического процесса и, следовательно, отдаляя инвалидизацию и развитие осложнений СД [10].

«Мильгамма Моно 300®» – препарат, содержащий нейротропный витамин группы «В» с высоким содержанием бенфотиамина (300 мг), предназначенный для нормализации обмена веществ и энергии в поврежденной нервной ткани при воспалительных и дегенеративных процессах, а также для восстановления синаптической передачи импульсов по двигательным и чувствительным волокнам.

Бенфотиамин представляет собой жирорастворимый дериват тиамина, который гораздо больше поглощается тканями по сравнению с его водорастворимой формой, то есть обладает высокой биодоступностью. Он подавляет образование конечных продуктов избыточного гликозилирова-

ния и обеспечивает защиту нервной ткани от воздействия продуктов нарушенного обмена, тем самым, блокируя механизмы клеточных повреждений при сахарном диабете [10].

В настоящей работе мы поставили задачу провести анализ эффективности препарата «Мильгамма Моно 300®» в комплексной терапии больных с диабетической полинейропатией. Из числа пациентов, проходивших лечение в нашем эндокринологическом медицинском центре, была отобрана группа больных СД и наличием такого осложнения, как диабетическая полинейропатия (в субклинической и клинической стадии), которым в комплексе с сахароснижающей терапией назначался препарат «Мильгамма Моно 300®».

Материалы и методы

Цель исследования: оценить эффективность Бенфотиамин в терапии диабетической дистальной симметричной полинейропатии.

Работа основана на изучении 35 больных с СД 2 типа, обследованных в МЦ «Эндокринологических заболеваний» г. Астана в течение 6 недель.

Диагноз ДПН устанавливался на основании данных анамнеза, клинического обследования, результатов лабораторных методов диагностики. Больным проводился опрос для выявления типичных нейропатических жалоб, а также исследование температурной, вибрационной, тактильной, болевой чувствительности. Затем оценивалась эффективность лечения препаратом у пациентов с субклинической и клинической стадией полинейропатии. Критериями включения пациентов в исследование являлись: установленный диагноз СД 2 типа от менее 1 года до длительности более 20 лет; наличие клинических проявлений дистальной диабетической полинейропатии; наличие нарушений вибрационной, температурной, тактильной и болевой чувствительности при исследовании нижних конечностей у больных СД; отсутствие патогенетической терапии минимально в течение 6-ти месяцев до включения в исследование.

Критериями исключения являлись: пациенты моложе 40 и старше 70-ти лет; наличие соматических заболеваний, которые могут вызывать развитие полинейропатии (вит. В₁₂-дефицитная анемия, паранеопластические процессы, регулярное употребление алкоголя и др.); пациенты с наличием осложненных форм диабетической полинейропатии (язвенные дефекты, нетравматические ампутации в анамнезе).

Таблица. Характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	М±т
Возраст (лет)	52,71±7,7
Длительность диабета (лет)	5,77±3,43
НbA1, %	8,1±1,6

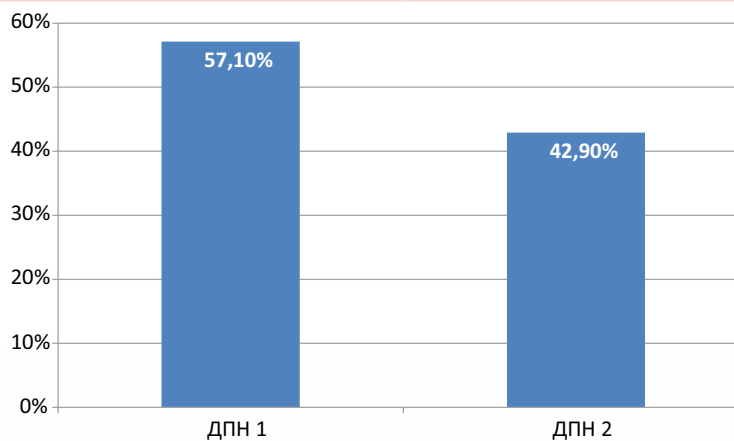


Рисунок. Распространенность ДПН

После исходного обследования (1-й визит) больные были рандомизированы на 2 группы. Больные 1-й и 2-й группы получали препарат Мильгамма Моно 300 по 1 таблетке в сутки. Больные повторно обследовались через 6 недель (2-й визит). Продолжительность исследования составила 6 недель.

Оценивались длительность и тяжесть СД и нейропатии, показатели компенсации (НbA1), исследование температурной, вибрационной, тактильной, болевой чувствительности, сопутствующая терапия.

Для статистической обработки применялись стандартные описательные методы. Достоверность различий между группами определялась с помощью t-критерия Стьюдента (для параметрических показателей) и метода хи-квадрат (для непараметрических). Для расчетов использовались статистические функции программы SPSS.

Результаты и их обсуждение

Все пациенты получали сахароснижающие препараты в качестве терапии. В нашей группе было мужчин 17 (48,6%) и женщин 18 (51,4%). С субклинической

стадией полинейропатии (ДПН 1) было 57,1%, с клинической стадией (ДПН 2) 42,9% (рис.). Учитывая средний стаж сахарного диабета, у основной части пациентов жалоб не было, изменения выявлялись при осмотре различных видов чувствительности.

Для группы пациентов при ДПН 1 стаж диабета составлял 3,6±2,3 года. При ДПН 2 стаж диабета составлял 8,6±2,3 года, причем в данной группе у пациентов были жалобы и выраженные нейропатические изменения во время осмотра.

Уровень НbA1с в группе ДПН 1 составил 7,07±0,9%, в группе ДПН 2 средний уровень составил 9,5±1,45%.

Оценка нейропатической симптоматики (неврологического дефицита)

У всех обследованных больных при клиническом осмотре оценивалось состояние чувствительности различной модальности (температурной, вибрационной, болевой, тактильной, мышечно-суставной).

Наиболее часто у пациентов при первичном осмотре отмечалось снижение вибрационной

чувствительности – ДПН 1 – 25%, при ДПН 2 – 73,3%. На фоне лечения в течение 6 недель было выявлено значительное улучшение порога вибрационной чувствительности, однако полного восстановления не наблюдалось. Таким образом, можно предположить, что показатели вибрационной чувствительности будут улучшаться при более длительном применении препарата «Мильгамма Моно 300».

Нарушение болевой чувствительности при ДПН 1 было выявлено у 10% пациентов, у которых отмечалась выраженная гипергликемия на момент осмотра. При ДПН 2 выраженная болевая чувствительность наблюдалась у 26,6% больных, что было связано с отсутствием компенсации СД и наличием других осложнений СД. При повторном обследовании на фоне лечения «Мильгамма Моно 300» через 6 недель болевая чувствительность полностью отсутствовала в группе пациентов с ДПН 1 и сохранялась у 13,3% с ДПН 2. Сохранение сниженного порога чувствительности на фоне терапии связано с длительностью течения заболевания и отсутствием достижения целевых показателей гликемии и компенсации СД.

Терапия препаратом «Мильгамма Моно 300» способствовала улучшению компенсации СД и восстановлению чувствительности у большинства больных, у которых были достигнуты целевые показатели гликемии.

Снижение температурной чувствительности наиболее часто вы-

является у пациентов с СД. В группе ДПН 1 при первичном осмотре снижение температурной чувствительности было у 35% больных. На фоне проводимой терапии в течение 6 недель показатели значительно улучшились, однако сохранялось снижение у 20% больных. В группе пациентов с ДПН 2 большинство больных имело выраженное нарушение температурной чувствительности – 93,3%. При лечении препаратом «Мильгамма Моно 300» показатели температурной чувствительности нормализовались у 33,4% больных, что доказывает эффективность применения препарата «Мильгамма Моно 300» и указывает на факт более длительного применения для улучшения данного показателя при СД 2 типа.

Изменения тактильной чувствительности выявлены при ДПН 2 у 26,6% больных. На фоне проводимой терапии в 20% случаев данные изменения сохранялись, причем только у пациентов с длительным течением заболевания. Таким образом, наиболее часто отмечались нарушения поверхностной и вибрационной чувствительности, в то время как тактильной и болевой – относительно редко.

Оценка позитивной нейропатической симптоматики

Как известно, основными жалобами, объективно отражающими наличие клинической стадии ДПН, являются боль, онемение, парестезии и жжение. При 2-ой стадии ДПН позитивная нейропатическая симпто-

матика имела у 93,3%.

Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на онемение в области стоп – 33,3%, стреляющие боли в нижних конечностях – 4%, жжение в области стоп – у 20%, причем выраженность этих ощущений была незначительной.

Лечение препаратом «Мильгамма Моно 300» в течение 6 недель на фоне компенсации СД значительно улучшило качество жизни пациентов в виде купирования болевого синдрома и исчезновения жжения стоп. У 35% больных сохранялись симптомы парестезии и онемения, но они стали менее выраженными.

Выводы

«Мильгамма Моно 300» эффективна при различных стадиях полинейропатии, а также при профилактическом применении, так как положительно влияет на гипергликемическую память.

Длительное применение «Мильгамма Моно 300» снижает клинические проявления при ДПН 2, купирует болевой синдром и улучшает качество жизни пациентов.

«Мильгамма Моно 300» при сочетании с сахароснижающей терапией способствует нормализации гликемии и достижению целевых показателей.

«Мильгамма Моно 300» улучшает проводимость по нервному волокну, следовательно, препарат эффективно влияет на профилактику развития диабетической стопы.

На фоне применения «Мильгамма Моно 300» улучшаются показатели чувствительности, особенно вибрационной и тактильной. ■

Список литературы

1. Guastella V., Mick G. Strategies for the diagnosis and treatment of neuropathic pain secondary to diabetic peripheral sensory polyneuropathy. // *Diabetes Metab.* 2009 Feb; 35 (1). – P. 12–9.
2. Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. // *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
3. Hosseini A., Abdollahi M. // *Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives* // *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013: 168039. Epub 2013 Apr 24.
4. Javed S., Alam U., Malik R.A. // *Burning through the pain: treatments for diabetic neuropathy.* // *Diabetes Obes Metab.* 2015 Dec; 17 (12): 1115–25. Doi: 10.1111/dom.12535. Epub 2015 Sep 10.
5. Javed S., Petropoulos I.N., Alam U., Malik R.A. // *Treatment of painful diabetic neuropathy* // *Ther Adv Chronic Dis.* 2015 Jan; 6 (1): 15–28.
6. Альбекова Ж.С. Распространенность диабетической полинейропатии у пациентов СД 1 типа. Клинико-электрофизиологическое и генетическое исследование. // Автореферат. – 2011 г. – С. 22.
7. Аметов А.С., Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш. // *Эндокринология.* // *Геотард-Медицина*, 2015. – С. 352.
8. Сергиенко В.А. и др. // Влияние длинноцепочечных ω-3 полиненасыщенных высших жирных кислот, бенфотиамина и α-липоевой кислоты на некоторые показатели липидного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа с сердечно-сосудистой автономной нейропатией. // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2013. – №11. – С. 54–58.
9. Строков И.А. // Место нейротропных комплексов в терапии неврологических осложнений сахарного диабета. // *Русский медицинский журнал*, 2013. – N30. – С. 1535–1539.
10. Храмылин В., Демидова И., Игнатова О. Распространенность диабетической полинейропатии при впервые выявленном сахарном диабете типа 2. // *Врач.* – 2009. – N5. – С. 40–43.

Мильгамма[®] Моно 300 Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Бенфотиамин

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития Республики
Казахстан от 19.11.2015 г. № 1271

Торговое название Мильгамма[®] Моно 300

Международное непатентованное название
Бенфотиамин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – бенфотиамин 300 мг,
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кро-
скармеллоза, повидон К30, тальк, глицериды с частично
длинной цепью;
пленочное покрытие: Опадрай белый (Opadry tm white
(07F28588)); гипромеллоза, тальк, титана диоксид (Е 171),
макрогол, натрия сахаринат.

Описание

Таблетки, продолговатой формы, покрытые пленочной
оболочкой белого цвета, с риской с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа

Витамины. Витамин В₁ и его комбинация с витаминами В₆
и В₁₂. Витамин В₁. Бенфотиамин.
Код АТХ А11ДА03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание После всасывания бенфотиамин проходит
через желудок в неизменном виде, так как является
устойчивым к кислотной среде. Бенфотиамин всасывает-
ся в 12-перстной кишке, в отличие от водораствори-
мых производных тиамин, проявляющих кинетику на-
сыщения в тонком кишечнике.

После перорального введения жирорастворимого бен-
фотиамин в кишечнике под действием фосфатаз про-
исходит дефосфорилирование до жирорастворимого
S-бензоилтиамина (СБТ). Он более эффективно погло-
щается, чем водорастворимые производные тиамин и
достигает внутриклеточной среды через циркулирую-
щую кровь.

Распределение S-бензоилтиамина (СБТ), образующийся
в стенке кишечника из бенфотиамин, является хорошо
растворимым в кровяном потоке и распределяется по
органам-мишеням. Наивысшая активность отмечается в
крови, печени и почках, в первую очередь. Тиамин неод-
нородно распределяется по всему кровотоку. 75% обна-
руживается в эритроцитах, 15% – в лейкоцитах и 10% – в
плазме крови, где частично связывается с альбуминами.

Метаболизм При приеме внутрь бенфотиамин быстро
поглощается активностью тиамин в крови, эритроцитах,
спинномозговой жидкости, моче, как у субъектов с нор-
мальным уровнем, так и при недостаточности тиамин в
организме. В организме тиамин и его жирорастворимые
производные преобразуются в тиамин дифосфат (ТДФ),
который является биологически активным метаболитом.

Выведение При потреблении низких доз бенфотиамин
или тиамин, тиамин в неизменном виде выводится с
мочой. Избыточные количества тиамин, превышающие
потребность тканей, быстро очищаются почками и вы-
водятся с мочой в неизменном свободном или фос-
форилированном виде, или как метаболиты. Около 50%
тиамин выводится в неизменном виде. Остаточными
являются несколько метаболитов, среди которых тиамин-
овая кислота, метилтиазол уксусная кислота и пирамин.
Выведение бенфотиамин происходит в три фазы, с на-
чальной короткой альфа-фазой (α-фаза) в 0.15 ч, бета-
периодом полувыведения (β-фаза) в 1 ч и конечной фа-
зой около 2 дней.

В среднем период полувыведения (T_{1/2}) на восьмой день
ежедневного применения составляет 3.8 ± 1.6 ч при вну-
тримышечном введении и 4.1 ± 1.6 ч при пероральном
приеме бенфотиамин. Для тиамин, производного от
бенфотиамин, T_{1/2} альфа-фазы составляет 5 ч, для бета-
фазы – 16 ч. В среднем (T_{1/2}) в плазме составляет 3.6 ч.

Фармакодинамика Бенфотиамин является жирора-
створимым предшественником тиамин В₁ (тиамин) от-

личающимся существенно большей биодоступностью по
сравнению с водорастворимыми солями тиамин.

Биологически активная форма тиамин – тиаминдифос-
фат (ТДФ) – входит в качестве кофермента в различные
мультиэнзимные комплексы, которые участвуют в клю-
чевых процессах углеводного, белкового и жирового
обмена. Известно около 25 ферментативных реакций,
в которых участвует витамин В₁. В частности, тиамин-
зависимые ферменты катализируют декарбоксилиро-
вание пировиноградной, α-кетоглutarовой и других
α-кетокислот в процессе гликолиза, а также регулируют
активность транскетолазы, играющей ключевую роль в
пентозофосфатном пути окисления глюкозы.

Ввиду того, производство энергии в нервных клетках,
главным образом, реализуется путем окислительной
деструкции глюкозы, достаточный запас тиамин необ-
ходим для функции нервной системы. Тиамин участвует
в проведении нервного импульса и «болевого» актив-
ности нерва, модуляции нервно-мышечной передачи в
н-холинорецепторах, регуляции переноса натрия через
нейрональную мембрану, регенерации нервной ткани,
защите мембраны клеток от токсического воздействия
продуктов перекисного окисления, в блокаде гликиро-
вания белков.

При повышенном уровне глюкозы появляется повышен-
ная потребность в тиамине.

В результате дефицита тиамин В₁ происходит накопле-
ние в крови и тканях промежуточных продуктов распада,
таких как пируват, лактат и кетоглutarат, на которые
особенно чувствительно реагируют мышцы, миокард и
центральная нервная система. Бенфотиамин ингибирует
накопление этих токсичных веществ.

Тиамин является фармакологическим антагонистом аце-
тилхолина, который может вызывать нервные пораже-
ния, обусловленные дефицитом тиамин.

Лечение заболеваний, вызванных дефицитом витами-
на В₁, требует замещения тиамин В₁. Использование
бенфотиамин основано, прежде всего на значении этого
биофактора для лечения неврологических состояний и
сердечно-сосудистой недостаточности.

Эффективность бенфотиамин в диабетической и алко-
гольной полинейропатии была зарегистрирована в
исследованиях, где выявлен наиболее выраженный эф-
фект – уменьшение болевого синдрома, статистически
значимое улучшение симптомов нейропатии, моторной
функции.

Показания к применению

Дефицит тиамин В₁, развивающийся при недоста-
точности питания или недоедании (например, болезнь
бери-бери), при длительном парентеральном питании,
гемодиализе, синдроме мальабсорбции, хроническом
алкоголизме (алкогольная токсическая кардиомиопатия,
энцефалопатия Вернике, синдром Корсакова), нейропа-
тия и заболевания сердечно-сосудистой системы, вы-
званные недостаточностью тиамин В₁.

Способ применения и дозы

Взрослым Если не предписано иначе, при лечении кли-
нического дефицита тиамин В₁, препарат принимают
по 1 таблетке в день в течение 3 недель. Последующее
лечение регулируется терапевтическим ответом с до-
зирочкой 150 или 300 мг. В случае отсутствия или не-
достаточного терапевтического ответа после 3 недель
в условиях дефицита тиамин В₁ терапия должна быть
пересмотрена.

Обычная дозировка при профилактике клинического
дефицита тиамин В₁ (например, нейропатии и кардио-
васкулярные нарушения), при невозможности устране-
ния его посредством диеты, является применение Миль-
гамма[®] Моно 300 один раз в день. Продолжительность
применения определяется по терапевтической реакции.
Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая,
запивая небольшим количеством жидкости. Продолжи-
тельность лечения определяется в зависимости от эф-
фективности и реакции организма.

Пожилым пациентам Рекомендуется обычная доза для
взрослых, коррекции дозы не требуется.

Побочные действия

Очень редко (<1/10 000, включая единичные случаи); кра-
пивница, экзантема; тошнота

Противопоказания

Повышенная чувствительность к бенфотиамину/тиамину
или другим ингредиентам препарата; декомпенсирован-
ная сердечная недостаточность, тяжелые нарушения

сердечной проводимости; беременность и период лакта-
ции; детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Тиамин дезактивируется в присутствии 5-фторурацила,
так как последний конкурентным образом ингибирует
фосфорилирование тиамин до тиамин пиродифосфата.
Бенфотиамин несовместим с окисляющими веществами,
хлоридом ртути, йодидом, карбонатом, ацетатом, тани-
новой кислотой, а также фенобарбиталом, рибофлави-
ном, бензилпенициллином, декстрозой и метабисульфидом.
Медь ускоряет разрушение бенфотиамин, кроме
того, последний утрачивает свое действие при значении
рН более 3.

Особые указания

Педиатрия Знания по использованию тиамин В₁ у де-
тей в основном базируются на опыте лечения редких
форм дефицита В₁ (например, инфантильного авитами-
ноза, лагунной формы бери-бери, врожденных наруше-
ний или тиамин-зависимого метаболизма). Для лечения
данных нарушений у детей обязательными являются
высокие дозы тиамин В₁. Рекомендуется лечение с
дозами тиамин до 200 мг/день, иногда до 1000 мг/день.
С учетом вышесказанного, соответствующая доза бен-
фотиамин представляется целесообразной. Тем не ме-
нее, клинического опыта использования бенфотиамин у
детей и подростков нет в наличии. Не были установлены
безопасность и эффективность для детей и подростков
до 18 лет. Таким образом, на современном уровне знаний
использование бенфотиамин у детей и подростков не
рекомендуется.

Беременность и период лактации При беременности и во
время лактации рекомендуется ежедневное применение
1.4-1.6 мг тиамин В₁. В ходе беременности эта доза
может быть пересмотрена в том случае, если у пациента
обнаружится дефицит тиамин В₁. На данный момент
безопасность применения более высоких доз, чем ре-
комендованные, не подтверждена. Препарат Мильгам-
ма[®] Моно 300 противопоказан в период беременности и
кормления грудью.

**Особенности влияния лекарственного средства на спо-
собность управлять транспортом или потенциально
опасными механизмами** Не требуется соблюдения осо-
бых мер предосторожности.

Передозировка

Нет сообщений о случаях передозировки препарата.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из про-
зрачной пленки ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги с ла-
кированным горячего уплотнения. По 3 или 10 контурных
упаковок вместе с инструкцией по медицинскому приме-
нению на государственном и русском языках помещают
в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недо-
ступном для детей месте!

Срок хранения

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

Драгенофарм Аптекер Пюшль ГмБХ, Германия, Титтмо-
нинг

Владелец регистрационного удостоверения

Вёрваг Фарма ГмБХ и Ко. КГ, Кальвер штрассе 7, 71034
Бёблинген, Германия

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

Представительство Вёрваг Фарма ГмБХ и Ко.
КГ в Республике Казахстан и Средней Азии
Республика Казахстан, 050000, г.Алматы,
ул. Богенбай батыра 148, оф. 303
тел./факс: (727) 311-67-79/(727) 311-67-99
e-mail: info@woerwagpharma.kz

Эндогенный гиперкортицизм среди пациентов с ожирением: причина или конкурирующее заболевание



Ж.Е. Белая – д.м.н., А.В. Воронцов – д.м.н., профессор, А.В. Ильин – заведующий лабораторией, А.Ю. Григорьев – д.м.н., Л.Я. Рожинская – д.м.н., профессор
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, г. Москва

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) – редкое эндокринное заболевание, одним из наиболее частых проявлений которого является ожирение. Ввиду высокой распространенности метаболического синдрома и схожести клинических проявлений ЭГ может оставаться недиагностированным. Вместе с тем, своевременная диагностика и эффективное лечение в большинстве случаев позволяют полностью излечить пациента. Описывается клинический случай пациентки К., 58 лет, которая на момент обращения страдала морбидным ожирением, сахарным диабетом, неконтролируемой артериальной гипертензией и дислипидемией. Пациентка обратилась на обследование по поводу случайно выявленных двусторонних новообразований надпочечников. При обследовании была установлена болезнь Иценко–Кушинга, а опухоли надпочечника, с высокой вероятностью, явились следствием длительного анамнеза заболевания. Имеется вероятность, что первые проявления заболевания начались в 30 лет после второй беременности, когда наблюдалась прибавка массы тела и плохоконтролируемая гипертензия. В исходе нейрохирургического лечения и достижения ремиссии заболевания наблюдалась значительная положительная динамика (снижение массы тела на 10 кг, улучшение гликемии), но полной нормализации всех проявлений достичь не удалось ввиду необратимости осложнений или сочетанного характера заболевания в возрасте 58 лет.

Заключение: эндогенный гиперкортицизм может служить причиной развития ожирения и метаболического синдрома или значительно усугублять его течение. В сомнительных случаях прибавки массы тела или при трудноконтролируемых проявлениях метаболического синдрома оправдан скрининг для исключения ЭГ.

Ключевые слова: *эндогенный гиперкортицизм, ожирение, болезнь Иценко-Кушинга, метаболический синдром.*

Z.E. Belaya, A.V. Voronzov, A.V. Iljin, A.U. Grigoriev, L.Ya. Rozhinskaya
Endocrinology Research Centre, Moscow

Endogenous hypercortisolism in the patient with obesity: the cause or a competing disorder

Endogenous hypercortisolism (EH) is a rare endocrine disorder, one of the most frequent manifestations of which is obesity. Due to the high prevalence of the metabolic syndrome and the similarity of the clinical manifestations, EH may remain undiagnosed. However, prompt diagnosis and treatment can effectively promote complete cure of the patient. We describe the clinical case of a patient K., 58 years old, who suffered from morbid obesity, diabetes, uncontrolled hypertension and dyslipidemia. The CT examination revealed bilateral adrenal incidentalomas. The further follow-up let us to establish Cushing's disease. The adrenal tumors in this case may be the results of a long-term stimulation of the adrenal glands by ACTH. There is a possibility that the first manifestation of the disease began at the age of 30 years after the second pregnancy, when she observed weight gain and poorly controlled hypertension. When remission was achieved after neurosurgical treatment, we could observe significant improvements (reduction in body weight of 10 kg, improved glucose levels), but without the full normalization of all complications and symptoms.

Conclusion: EH may cause the development of obesity and metabolic syndrome or significantly exacerbate its course. In cases of doubt, weight gain and poorly controlled manifestations of metabolic syndrome screening is justified to exclude EH.

Keywords: *endogenous hypercortisolism, obesity, Cushing's disease, metabolic syndrome.*

Ожирение – одно из самых распространенных метаболических заболеваний в развитых странах. Пациенты, страдающие ожирением, имеют высокий риск кардиоваскулярных заболеваний [1], некоторых видов онкологии [2], сахарного диабета [3] и преждевременной смерти [4]. Многие больные с ожирением страдают от гипертензии, остеоартроза, желчнокаменной болезни и дислипидемии [5, 6], а также депрессии и психосоциальных проблем [7]. Вместе с тем, ожирение является симптомом множества заболеваний, что должно учитываться врачом до начала лечебных мероприятий. Гипотиреоз, гипогонадизм, синдром гиперинсулинизма, синдром поликистозных яичников, дефицит гормона роста, псев-

догипопаратиреоз и эндогенный гиперкортицизм (ЭГ), как правило, сопровождаются повышением массы тела и в ряде случаев развитием ожирения [8, 9]. Ожирение – наиболее распространенный симптом ЭГ, и в некоторых случаях прибавка массы тела может быть единственным проявлением заболевания на начальной стадии [10, 11]. Много споров возникает о необходимости активного скрининга пациентов с ожирением на ЭГ. Так, в работе Tiryakioglu O. и соавторов при детальном обследовании 150 пациентов с ожирением ЭГ был диагностирован у 14 (9,33%) больных [12]. В другой работе скрининг более 200, а затем более 300 пациентов с ожирением и избыточной массой тела не выявил больных ЭГ [13, 14]. Однако авторы отмечают, что пациенты с ожирением имели более высокие значения уровня кортизола в слюне в вечерние часы по сравнению со здоровым контролем. Состояние ожирения, особенно его морбидные формы, как правило, сопровождается функциональным гиперкортицизмом, что дополнительно затрудняет диагностику [15]. Ввиду сложностей диагностики и, в большинстве случаев, отсутствия настороженности врачей, ЭГ длительное время может оставаться недиагностированным, а возникшие изменения – необратимыми. Цель публикации данного клинического случая: привлечение внимания специалистов к проблеме ЭГ как причине ожирения и метаболического синдрома.

Пациентка К., 58 лет, постоянно проживающая в городе Москве, была направлена для обследования в ЭНЦ в связи со случайно выявленными двусторонними новообразованиями надпочечников при компьютерной томографии брюшной полости.

При поступлении пациентку беспокоило повышение артериального давления (АД) до 240/105 мм рт.ст., кризовое течение гипертонии, общая и мышечная слабость, сонливость, повышение гликемии натощак при самостоятельном измерении до 13 ммоль/л.

История настоящего заболевания: повышение АД отмечает с 30-летнего возраста сразу после второй беременности и родов. Постоянно получала различные гипотензивные препараты, но нормализации АД достичь не удавалось. Пациентка считает себя адаптированной к давлению 160/100 мм рт.ст., но гипертония протекает с частыми кризами с подъемами систолического артериального давления выше 200 мм рт.ст. При обращении больной по месту жительства повышение давления связывали с избыточной массой тела, которая не снижалась, а нарастала после второй беременности. На этом фоне наблюдались нарушения менструального цикла, а затем аменорея. Менструалоподобные реакции наблюдались только на фоне приема препаратов, рекомендованных гинекологом. В 53 года пациентке установлен диагноз «сахарный диабет 2 типа» (СД2), назначена терапия метформином в дозе 1000 мг. При проведении компьютерной томографии брюшной полости и забрюшинного пространства у больной случайно выявлены двусторонние образования надпочечников.

При осмотре в отделении: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и слизистые обычной окраски, не изменены, стрий нет. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Рост = 164 см, масса тела = 111 кг, индекс массы тела (ИМТ) = 41,27 кг/м². На момент госпитализации гликированный гемоглобин – 9,1%, АД в приемном покое и затем в отделении: 190/100 мм рт.ст., несмотря на активную гипотензивную терапию (Лозап, Изоптин, Вазокардин). Высокие цифры АД не сопровождались значительным ухудшением общего состояния пациентки, что говорит о ее относительной адаптации к такому АД и длительном течении гипертонии. По остальным органам и системам патологии при осмотре не выявлено.

При обследовании в стационаре в рутинном клиническом анализе

крови патологии не выявлено, в общем анализе мочи определяется глюкозурия в сочетании с гипергликемией, в биохимическом анализе крови с повышением глюкозы до 11,2 ммоль/л (3,3–6,4 ммоль/л); гипертриглицеридемией 2,6 ммоль/л (0,1–2,2 ммоль/л) и повышением липопротеидов низкой плотности до 3,2 ммоль/л (1,1–3,0 ммоль/л), несмотря на прием симвастатина в дозе 20 мг ежедневно.

Учитывая клиническую картину, в которой на первый план выходят тяжелая плохо контролируемая гипертония, ожирение, сахарный диабет в сочетании с двусторонними новообразованиями надпочечников, в первую очередь проводилось обследование для исключения кортикостеромы, альдостеромы, феохромоцитомы. На фоне отмены гипотензивной терапии в условиях стационара (использовался нифедипин) проводилось необходимое обследование. Результаты гормональных обследований пациентки сведены в таблице 1.

Таким образом, два теста: малая проба с дексаметазоном (отсутствие подавления ниже 50 нмоль/л) и свободный кортизол в моче 1040 нмоль/сут. (60–414) были положительными в отношении ЭГ, в то время как циркадный ритм кортизола не был нарушен при исследовании как крови, так и слюны. В связи с наличием двусторонних новообразований надпочечников у пациентки определяли ритм АКТГ: АКТГ утром 44,5 пг/мл (7,0–66,0); АКТГ вечером 27,5 пг/мл (0–30). Также наблюдалось снижение уровня витамина D до 5,6 нг/мл при нормальном уровне паратгормона – 31,4 пг/мл (15,0–65,0), нормальные ИРФ-1, тиреотропный гормон (ТТГ) и утренний кортизол в сыворотке крови. При повторной мультиспиральной томографии брюшной полости и забрюшинного пространства подтверждены новообразования овоидной формы с четкими ровными контурами, однородной структуры в области правого и левого надпочечников до 10 мм с утолщением латеральной ножки левого надпочечника до

9 мм. В ходе других обследований выявлены конкременты левой почки, признаки калькулезного холецистита, гастрита, снижение МПК, соответствующее остеопении в шейке бедра (Т-критерий -2,2) без низкотравматичных переломов в анамнезе, цереброваскулярная болезнь и тревожно-депрессивный синдром.

В связи с повышением уровня кортизола в суточной моче, отрицательной малой пробой с дексаметазоном и нормальным АКТГ на фоне двусторонних новообразований надпочечников пациентке была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с прицельным анализом хиазмально-селлярной зоны. Результат МРТ исследования представлен на рисунке 1. На МРТ селлярной области на границе адено- и нейрогипофиза и по ходу воронки гипофиза имелось объемное образование кистозной структуры, размерами 12×10×8 мм, распространяющееся супраселлярно до уровня хиазмы. Аденогипофиз оттеснен кпереди, имеет размеры: вертикальный – 6 мм, поперечный – 16 мм, переднезадний – до 3 мм в центральной части, 9 мм в латеральных отделах. Воронка отчетливо не определяется. Согласно заключению специалистов, эндосупраселлярное кистозное объемное образование по своим характеристикам большей степени соответствует кисте кармана Ратке или краниофарингиоме, нежели аденоме гипофиза.

На основании всех результатов обследования было принято решение направить пациентку на нейрохирургическое лечение с **диагнозом:**

Болезнь Иценко-Кушинга. Объемное образование селлярной области. Вторичные двусторонние образования надпочечников.

Симптоматическая артериальная гипертензия. Сахарный диабет смешанного генеза. Морбидное ожирение. Цереброваскулярная болезнь. Остеопения в области шейки бедра. Тревожно-депрессивный синдром.

Таблица 1. Результаты гормонального исследования пациентки К.

Гормон	Результат	Референсный интервал
Первый этап обследования		
Метанефрин в суточной моче	210 мкг/сут.	25–312 мкг/сут.
Норметанефрин в суточной моче	430 мкг/сут.	35–445 мкг/сут.
Альдостерон в сыворотке крови	90 пмоль/л	28–291 пмоль/л
Ренин в сыворотке крови	10,3 мМЕ/мл	2,8–39,9 мМЕ/мл
Альдостерон/ренин соотношение	8,7	
Свободный кортизол в слюне в 23:00	5,9 нмоль/л	0,5–9,4 нмоль/л
Малая проба с дексаметазоном (кортизол)	200 нмоль/л	<50 нмоль/л
В связи с дискордантным результатом определения свободного кортизола в слюне и малой пробы с дексаметазоном пациентке проведены дополнительные тесты для выявления ЭГ		
Свободный кортизол в суточной моче	1040 нмоль/сут.	60–413 нмоль/сут.
Кортизол в сыворотке крови в 23:00	250,9 нмоль/л	46–270 нмоль/л
Остеокальцин	10,2 нг/мл	11,0–43,0 (<8,3) нг/мл

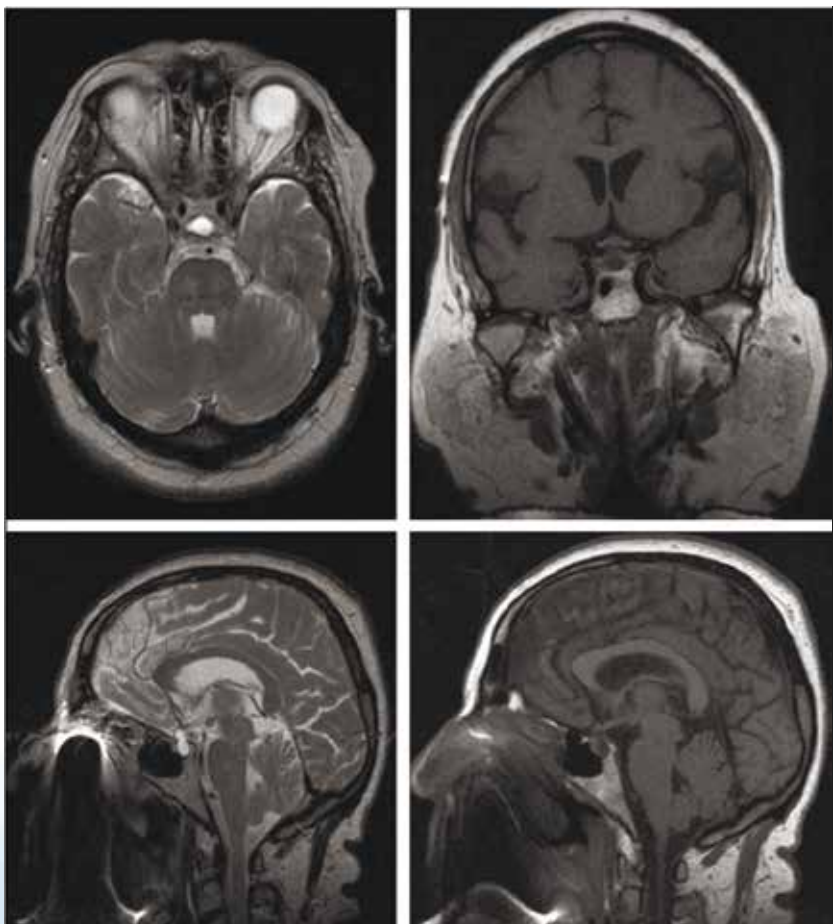


Рисунок 1. Результаты МРТ-исследования пациентки К.

Для подготовки пациентки к хирургическому лечению потребовалась комбинированная гипотензивная терапия (в суточной дозе: Индапамид 1,5 мг, Диувер 5 мг, Эгилок 150 мг, Кардура 4 мг, Лозап 50 мг, Нифекард XL 60 мг); сахароснижающая терапия.

В ходе нейрохирургического вмешательства удалена эндосупраселлярная кортикотропинома, подтвержденная гистологически. В исходе хирургического вмешательства у пациентки развились надпочечниковая недостаточность и транзиторный несахарный диабет. Потребовалось назначение заместительной терапии – Корттеф 30 мг в сутки.

При повторной госпитализации через 12 месяцев наблюдалась положительная динамика (табл. 2). Изменения внешности пациентки представлены на рисунке 2.

Внешность пациентки на момент поступления была характерна для пациентов с ожирением: полное лицо, небольшой румянец. Через год после хирургического вмешательства овал лица несколько изменился, несмотря на то, что пациентка по-прежнему страдает ожирением.

Таким образом, данный клинический случай иллюстрирует сложности диагностики ЭГ. У больной отсутствовали яркие клинические симптомы ЭГ: наблюдалось равномерное распределение подкожно-жировой клетчатки, характерное для морбидного ожирения, не было стрий, трофических нарушений кожи, а также склонности к легкому образованию синяков, румянец на щеках был умеренным и имел оттенок «здорового». На первое место в клинической картине выходили типичные проявления метаболического синдрома: артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, сосудистые осложнения. При лабораторном исследовании был выявлен discordantный результат малой пробы с дексаметазоном и определения свободного кортизола в слюне в вечернее время, что, согласно алгоритму диагностики, требует по-

Таблица 2. Динамика основных показателей пациентки К. через 12 месяцев после трансназальной аденомэктомии

Показатель	Исходно	Через 12 месяцев радикального лечения БИК
Масса тела, кг	111	100
Индекс массы тела, кг/м	41	37
Гликемия при поступлении в венозной крови, ммоль/л	11,2	9,1
Гликированный гемоглобин, %	9,1	7,7
Артериальное давление при поступлении, мм рт.ст.	190/100	145/90
Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/сут.	1040	130
Остеокальцин, нг/мл	10,2	32,9
Малая проба с дексаметазоном, кортизол в нмоль/л	200	60
АКТГ (пг/мл) утро; вечер	44,5; 27,5	18,3; 8,3
Минеральная плотность кости шейка бедра, (Т-критерий)	-2,2	-1,2 (+3,7% в шейке бедра; +1,5% в позвонках)



Рисунок 2. Динамика внешности пациентки К. до лечения и через 12 месяцев нейрохирургического лечения

следующих исследований [15]. При анализе содержания кортизола в суточной моче наблюдалось повышенное в два раза содержание кортизола. Два положительных теста в сочетании с инсинденталомами надпочечников определили необходимость дальнейшего обследования. Отсутствие подавления АКТГ на фоне повышенного кортизола в моче свидетельствовало о наличии АКТГ-зависимого ЭГ, что было подтверждено при МРТ-исследовании и последующем нейрохирургическом лечении

с гистологическим подтверждением. Похожее клиническое течение эндогенного заболевания было описано у мужчины, когда на первое место выходили проявления метаболического синдрома, плохо контролируемой гипертензии, дислипидемии без характерных для ЭГ изменений внешности [16]. Чаще такое торпидное течение заболевания наблюдается в старшей возрастной группе, когда, по всей видимости, ЭГ усугубляет течение уже имеющихся проявлений метаболического синдрома.

В этой связи, данный клинический случай является примером неполной регрессии клинических симптомов, что все чаще становится поводом для обсуждения у многих врачей и исследователей. Несмотря на положительную динамику по всем параметрам, у пациентки сохранились ожирение, гипертония, сахарный диабет на фоне полной лабораторной ремиссии ЭГ. Можно предположить, что заболевание манифестировало в 30-летнем возрасте, однако не было диагностировано до 58 лет, и за это время состояние ЭГ привело к необратимым изменениям и клиническим последствиям. В пользу этого предположения свидетельствуют развитие вторичных новообразований надпо-

чечников, большой размер аденомы по данным МРТ. В этом случае можно предположить, что именно ЭГ стал первопричиной развития морбидного ожирения, тяжелой гипертонии и гипергликемии, что при длительном течении привело к необратимым изменениям. Соответственно, своевременная диагностика ЭГ становится еще более актуальной. С другой стороны, пациентка могла исходно иметь склонность к ожирению, развитию метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, а состояние ЭГ усугубляло естественное течение этой патологии. При достижении ремиссии ЭГ сочетанная патология сохраняется, но ее течение становится более управляемым, что позволяет ми-

нимизировать риск необратимых осложнений.

Таким образом, при нехарактерном, тяжелом течении гипертонии, сахарного диабета, метаболического синдрома практическому врачу следует помнить о возможности сопутствующего эндокринного заболевания, в частности ЭГ, и проводить соответствующий диагностический поиск.

Информация о финансировании и конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц. ■

Список литературы

1. Manson J.E., Colditz G.A., Stampfer M.J., et al. A Prospective Study of Obesity and Risk of Coronary Heart Disease in Women. *New England Journal of Medicine*. 1990; 322 (13): 882–9. doi: 10.1056/nejm199003293221303.
2. Huang Z., Hankinson S.E., Colditz G.A., et al. Dual Effects of Weight and Weight Gain on Breast Cancer Risk. *Jama*. 1997; 278 (17): 1407. doi: 10.1001/jama.1997.03550170037029.
3. Colditz G.A., Willett W.C., Stampfer M.J., et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *American journal of epidemiology*. 1990; 132 (3): 501–513.
4. Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J., et al. Body Weight and Mortality among Women. *New England Journal of Medicine*. 1995; 333 (11): 677–85. doi: 10.1056/nejm199509143331101.
5. Carman W.J., Sowers M., Hawthorne V.M., Weissfeld L.A. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *American Journal of Epidemiology*. 1994; 139 (2): 119–29.
6. Maclure K.M., Hayes K.C., Colditz G.A., et al. Weight, Diet, and the Risk of Symptomatic Gallstones in Middle-Aged Women. *New England Journal of Medicine*. 1989; 321 (9): 563–9. doi: 10.1056/nejm198908313210902.
7. Fine J.T. A Prospective Study of Weight Change and Health-Related Quality of Life in Women. *Jama*. 1999; 282 (22): 2136. doi: 10.1001/jama.282.22.2136.
8. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – Т. 9. – №2. – С. 82–87.
9. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. и др. Ожирение и гинекомастия у пациента с центральным несахарным диабетом // *Ожирение и метаболизм*. – 2006. – Т. 3. – №3 – С. 51–54. doi: 10.14341/2071-8713-5265.
10. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В. и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга // *Ожирение и метаболизм*. – 2013. – Т. 10. – №1 – С. 26–31. doi: 10.14341/2071-8713-5068.
11. Белая Ж.Е. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический wnt сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе: Дис. ... доктора мед. наук. – Москва; 2013.
12. Tiryakioglu O., Ugurlu S., Yalin S., et al. Screening for Cushing's syndrome in obese patients. *Clinics*. 2010; 65 (1): 9–13. doi: 10.1590/s1807-59322010000100003.
13. Baid S.K., Sinaii N., Wade M., et al. Radioimmunoassay and tandem mass spectrometry measurement of bedtime salivary cortisol levels: a comparison of assays to establish hypercortisolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 92 (8): 3102–7.
14. Baid S.K., Rubino D., Sinaii N., et al. Specificity of screening tests for Cushing's syndrome in an overweight and obese population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 94 (10): 3857–3864.
15. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., и соавт. Автоматизированный электрохемилюминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. – 2011. – Т. 8. – №2 – С. 56–63. doi: 10.14341/2071-8713-4954.
16. Дзеранова Л.К., Панкратова Ю.В., Белая Ж.Е. и др. Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения // *Ожирение и метаболизм*. – 2012. – Т. 9. – №2 – С. 57–61. doi: 10.14341/omet2012257-61.

Впервые опубликовано в журнале «Ожирение и метаболизм», №13 (1), 2016 г., стр. 57–61.

Современные возможности эффективной и безопасной базальной инсулинотерапии у больных с сахарным диабетом 1 и 2 типа с использованием нового инсулина длительного действия деглудек (Тресиба®)



А.В. Базарова, Г.Б. Туксайтова, Ж.С. Альбекова, С.Ю. Князькова
АО «Медицинский университет Астана», кафедра эндокринологии ФНПР и ДО, г. Астана
ТОО «Центр эндокринных заболеваний», г. Астана

В статье проведен анализ методов компенсации сахарного диабета с использованием базальной инсулинотерапии на основании современных международных протоколов лечения и представлен собственный клинический опыт наблюдения по использованию нового базального инсулина деглудек (Тресиба®)

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинотерапия, базальный инсулин, инсулин деглудек.

Список сокращений:

СД1 – сахарный диабет 1 типа

СД2 – сахарный диабет 2 типа

IDF – Международная Федерация Диабета

ГПП-1 – глюкагонподобный пептид 1

ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4

НПХ – нейтральный протамин Хагедорна

ААСЕ – Американская ассоциация клинических эндокринологов

ИМТ – индекс массы тела.

Рост числа больных с сахарным диабетом в мире подобен цунами, статистические данные экспертов IDF свидетельствуют о том, что число пациентов с диабетом составляет в среднем 8,8% от популяции возраста 29–70 лет (2015 год), с прогнозируемым ростом до 10,4% к 2040 году [1]. В Казахстане число зарегистрированных больных составляет около 280 000 человек или 1,6% от взрослой популяции [2], это значительно меньше реальной распространенности, которая по расчетам экспертов IDF составляет более 700 000 человек [1]. Эти данные отражают дефекты регистрации пациентов, недостаточный опыт врачей общей практики в наблюдении данной категории больных, трудности в обеспечении амбулаторной консультации эндокринолога, особенно в сельской местности.

Наиболее сложной проблемой в практике ведения больных с СД1 и СД2 является наблюдение за пациентами, нуждающимися в постоянной инсулинотерапии, вследствие высоких рисков возможных осложнений, необходимости тщательного обучения пациентов, увеличение необходимого числа наблюдений в процессе титрации дозы инсулина. У здоровых людей секреция инсулина происходит постоянно путем выброса малых доз гормона (базальная секре-

ция инсулина) и секрецией инсулина в ответ на подъем уровня глюкозы (прандиальная секреция) [3] (рис. 1). Прандиальная инсулинемия зависит от количества углеводов, принятых с пищей или синтезированных в печени и обеспечивает гомеостаз глюкозы, преимущественно за счет аэробного гликолиза в глюкозозависимых тканях, обеспечивает усвоение глюкозы в виде гликогена, стимулирует синтез триглицеридов. Базальная инсулинемия количественно не зависит от уровня глюкозы в крови и влияет преимущественно на синтез белка, нормализует баланс синтеза углеводов в печени [4]. В клинической практике инсулинотерапия обеспечивается несколькими видами препаратов – инсулинами короткого и ультракороткого действия для прандиальной коррекции гликемии, инсулинами продленного действия для замещения базальной секреции

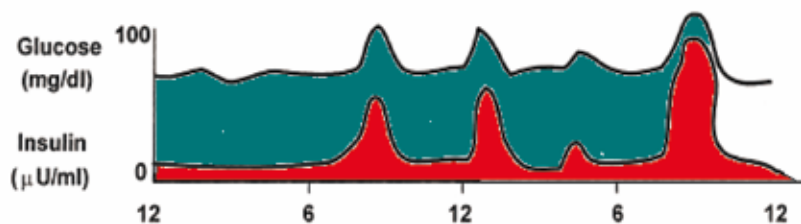


Рисунок 1. Схема 24-часового колебания уровня глюкозы и инсулина у здоровых

инсулина и терапия смешанными препаратами инсулина.

При терапии пациента с абсолютной недостаточностью инсулина, т.е. при СД1 базальный инсулин используется только в режиме базально-болюсной терапии [3, 4]. Прандиальная инсулинотерапия обеспечивается за счет правильного расчета соотношения количества инсулина (короткого или ультракороткого действия) и принимаемых углеводов. Однако рассчитать необходимое количество базального инсулина бывает достаточно сложно, так как известное правило расчета 45–50% от суточной дозы не всегда помогает, особенно в условиях, если суточная доза была рассчитана при избыточном или дефицитном приеме углеводов. Наиболее естественно базальная секреция инсулина обеспечивается в условиях помповой инсулинотерапии (непрерывное введение малых доз инсулина с увеличением дозы в утренние часы). В реальной клинической практике базальная инсулинемия обеспечивается путем введения пролонгированных инсулинов. Неправильно подобранная доза базального инсулина часто является причиной таких осложнений, как ночные гипоглике-

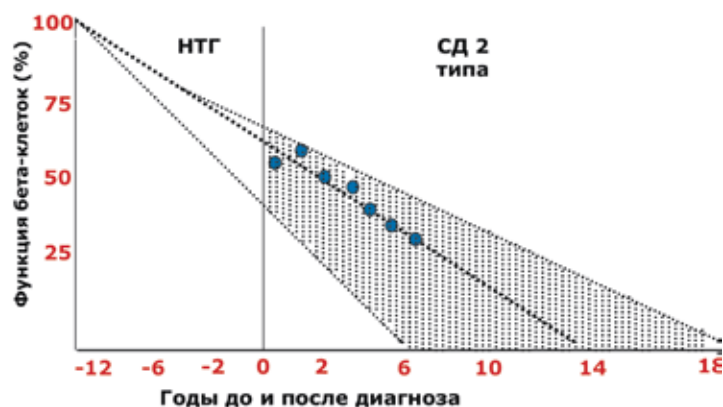


Рисунок 2. Прогрессирующее снижение функции бета-клеток при СД2 [5]

мии, синдром Сомоджи, прибавка массы тела. Для максимальной безопасности при режиме многократных инъекций базальный инсулин должен отвечать таким требованиям, как низкая вариабельность действия при подобранной дозе и максимально безпиковый механизм действия [3, 4].

При сахарном диабете 2 типа (СД2) имеет место дисфункция бета-клеток уже в дебюте заболевания, которая прогрессирует постепенно, приводя к абсолютной инсулиновой недостаточности в пределах от 6 до 18 лет течения заболевания (рис. 2) [5]. В обычной клинической практике назначение препаратов инсулина

больным СД2 является значительным барьером как для пациентов, так и для лечащих врачей, неоправданно затягивая период хронической декомпенсации диабета [6]. Назначение сразу базально-болюсной терапии часто вызывает негативную реакцию как у самих пациентов, так и у ближайших родственников, заставляя часто отказываться от инсулинотерапии.

Однако внедрение в современные протоколы терапии СД2 начала инсулинотерапии путем первичного назначения базального инсулина в комбинации с другими сахароснижающими препаратами (в первую очередь с метформином, аналога-

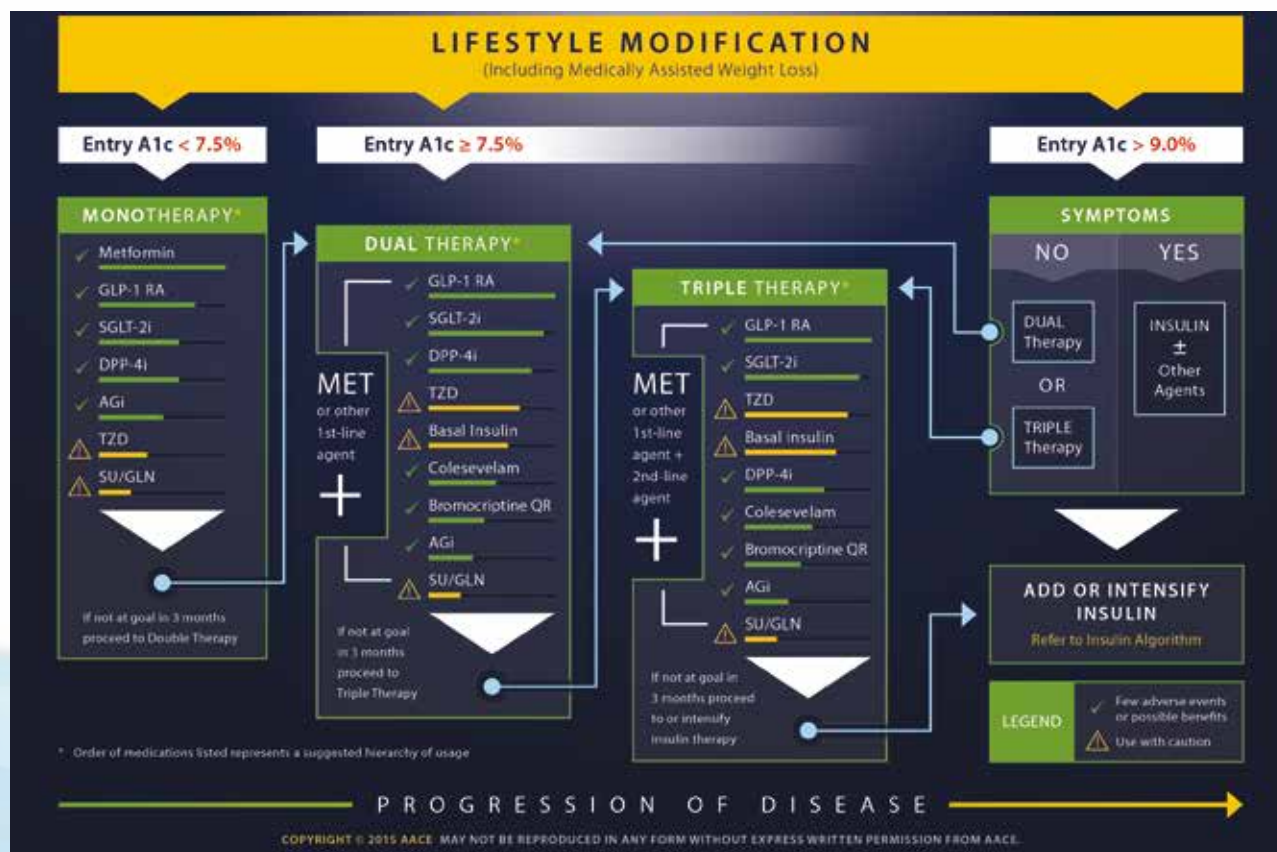


Рисунок 3 [7].

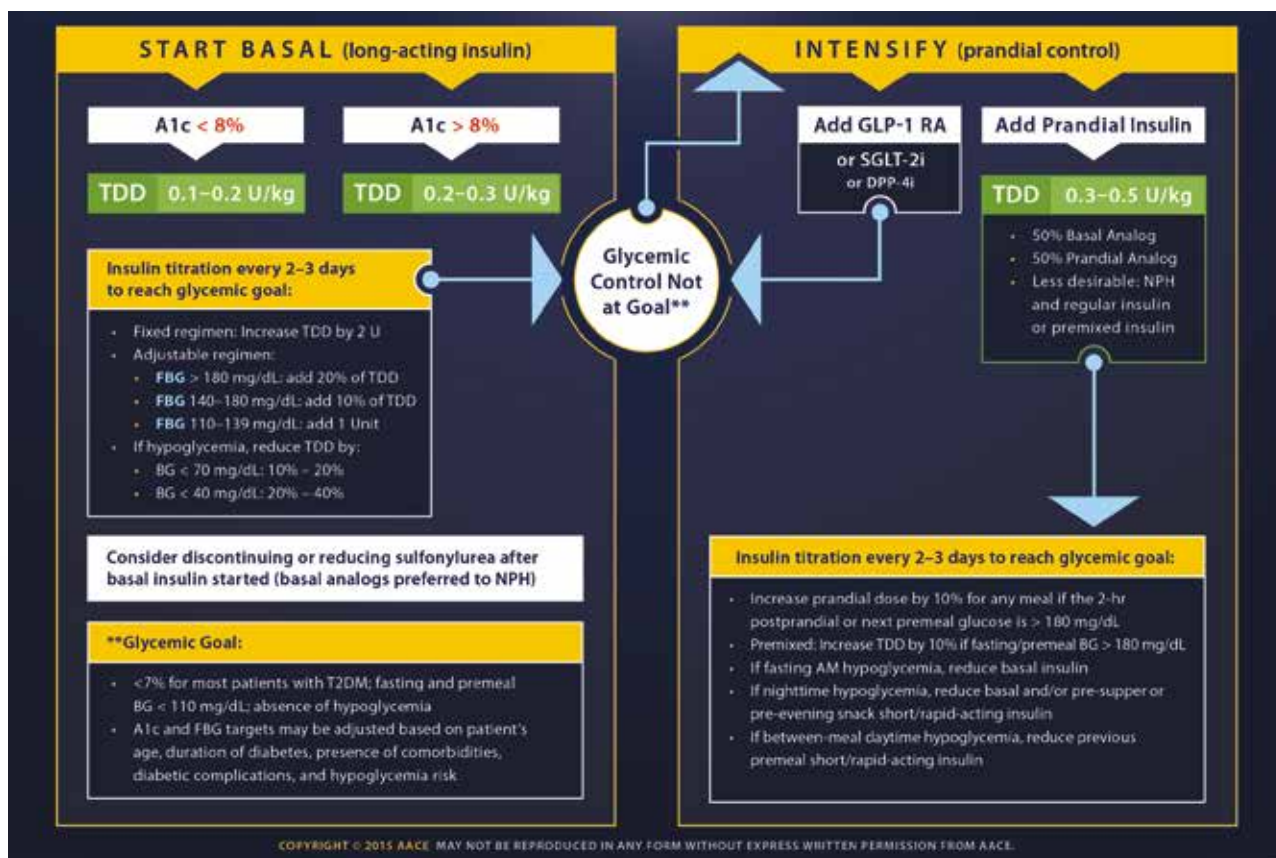


Рисунок 4 [7].

ми ГПП-1, и ингибиторами ДПП-4) создает новые возможности для безопасной и эффективной терапии СД2. При этом назначение базального инсулина возможно на любой стадии заболевания независимо от степени инсулиновой недостаточности. В том числе и при дебюте заболевания, вследствие наличия противопоказаний к какому-либо препарату (например, к метформину). В этом случае используются следующие эффекты действия базального инсулина: нормализация тощаковой гликемии за счет подавления печеночной продукции глюкозы и снижение глюкозотоксичности, что позволяет обеспечивать эффект прандиальных регуляторов глюкозы. Базальный инсулин в дебюте СД2 является средством выбора в случаях, когда терапия метформинотерапия противопоказана – при нарушении функции печени, почек, при наличии хронической гипоксии. Титрация дозы препарата достаточно безопасна и удобна в условиях амбулаторной практики. При необходимости интенсификации терапии добавление препаратов прандиального контроля гликемии или

инсулина короткого действия проводится постепенно, что позволяет пациенту лучше адаптироваться к режиму инсулинотерапии.

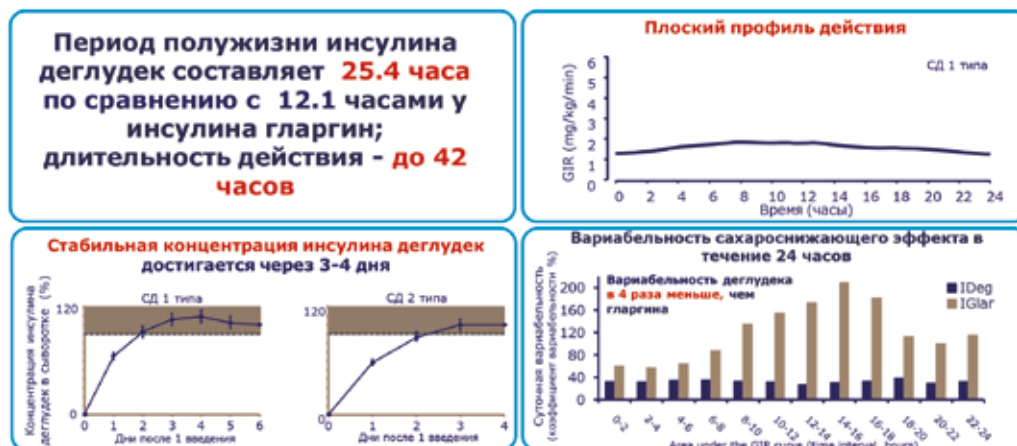
На рисунках 3, 4 представлен алгоритм компенсации сахарного диабета ААСЕ 2015 года [7].

В качестве базальных инсулинов в современной клинической практике широко используются 3 вида препаратов: человеческие инсулины НПХ (синтезированные в 50-х годах прошлого века), аналоги инсулина с длительностью действия около 24 часов (гларгин, детемир) и аналоги инсулина с длительностью действия более 24 часов, буквально, в последние годы, внедренные в клиническую практику (деглюдек, гларгин 300, PEGylated Lispro). Интерес исследователей к разработке инсулинов с эффектом действия более 24 часов связан с необходимостью добиться более ровной инсулинемии с минимумом варибельности. Первым в клиническую практику был внедрен инсулин деглюдек (Тресисба®) [8]. Фармакокинетика инсулина НПХ в сравнении с инсулином детемир демонстрируют высокий пик действия

инсулина НПХ на 4–6 часу после введения, что не позволяет полноценно восстановить естественную базальную инсулинемию. У инсулинов детемир, гларгин данный пик значительно ниже, что значительно уменьшает риски гипогликемий, однако не позволяет полноценно восстановить ровную базальную инсулинемию при однократной инъекции. На рисунке 5 представлен профиль инсулина деглюдек в сравнении с инсулином гларгин [9, 10].

Из последнего поколения базальных инсулинов длительного действия в Казахстане зарегистрирован в 2015 году инсулин деглюдек (Тресисба®) [12]. Сверхдлительный механизм действия данного инсулина обеспечен образующимися при подкожном введении депо из растворимых мультигексамеров, которые обеспечивают его ровный длительный эффект [8, 9, 10]. Период полувыведения ($t_{1/2}$) инсулина деглюдек в 2 раза больше, чем у инсулина гларгин (25,4 ч. и 12,1 ч. соответственно). Внутрииндивидуальная варибельность действия инсулина деглюдек примерно в 4 раза ниже, чем у ши-

Период полужизни инсулина деглудек вдвое длиннее, чем инсулина гларгин



Heise et al. Diabetologia 2011;54(Suppl. 1):S425; Heise et al. Diabetes 2012;61(Suppl. 1):A259; Heise et al. Diabetes Obes Metab 2012;14:859-64

Рисунок 5.

роко используемого в клинической практике инсулина гларгин [10, 11]. Данные крупномасштабной международной программы клинических исследований BEGIN™ (семь рандомизированных открытых контролируемых исследований 3-й фазы длительностью 26 или 52 недели), выполненных в дизайне с терапией до достижения цели (не выше) у более 9000 пациентов с СД1 и СД2, убедительно продемонстрировали эффективность и безопасность инсулина [11]. Уникальный механизм длительного действия инсулина связан с особенностью строения его молекулы [8, 9] (рис. 6).

С сентября 2015 года по настоящее время в условиях консультативного центра Эндокринных заболеваний (ТОО «Центр эндокринных заболеваний») была проведена оценка клинического эффекта нового базального инсулина деглудек (Тресиба®) в условиях нерандомизированного клинического наблюдения. Всего обследовано 14 пациентов с СД1 и СД2 с неудовлетворительным контролем углеводного обмена. Выделены 4 группы пациентов – 1 группа – больные с СД1 без поздних сосудистых осложнений, у которых компенсация углеводного обмена не достигнута из-за наличия риска гипогликемий, 2 группа – больные с СД1 с наличием поздних сосудистых осложнений, признаков автономной нейропатии, 3-я группа – больные с СД2 с длительным течением за-

Дизайн инсулина деглудек®: структура

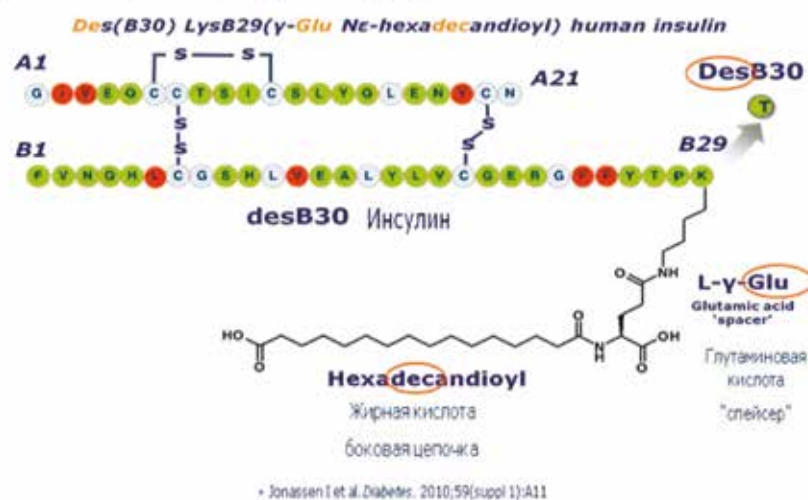


Рисунок 6.

болевание (более 9 лет), с наличием сердечно-сосудистых заболеваний, у которых есть показания для интенсификации терапии с помощью инсулинотерапии, 4 группа – больные с недавно выявленным СД2 (менее 2-х лет течения заболевания), с проявлениями глюкозотоксичности. Анализ проводился у пациентов, получающих терапию от 3 до 4-х месяцев.

Все пациенты СД1 ранее находились на базально-болюсной терапии, в качестве базального инсулина использовались инсулины НПХ (2 больных), инсулин детемир 2 больных и инсулин гларгин 3 больных. Титрация дозы инсулина деглудек проводилась по уровню тощачковой гликемии. У пациентов СД 1 типа дозы прандиального инсулина ти-

тровались по уровню принимаемых углеводов. 5 больным с СД2 инсулинотерапия была назначена впервые, 2 пациента ранее получали препараты инсулина – 1 пациент временно в условиях стационара, 1 пациентка находилась на смешанных препаратах инсулина.

Характеристика пациентов и результаты обследования представлены в таблице 1 и на рисунке 7.

Как видно из представленных результатов, у всех пациентов отмечено улучшение показателей углеводного обмена по уровню HbA1c. Целевых значений уровня HbA1c удалось достичь 1 пациенту в 1 группе и 1 пациенту в 4 группе. У пациентов 1 группы за период наблюдения не зафиксировано случаев тяжелой

Таблица 1.

	Кол-во муж./жен.	Возраст (годы)	ИМТ (кг/м ²)	Длительность диабета (годы)	НbA1c (%) до лечения	НbA1c (%) после лечения
1 группа (СД1 без осложнений)	4 3/1	34,3±5,8	23,8±2,1	7,8±2,2	8,6±0,4	7,6±0,3
2 группа (СД1 с осложнениями)	3 2/1	46,3±6,9	21,7±1,5	14,3±2,9	11,4±0,8	9,5±0,8
3 группа (СД2 с осложнениями)	4 2/2	70,5±8,0	31,3±3,7	13,3±4,3	10,9±1,1	9,2±0,9
4 группа (СД2 с признаками глюкозотоксичности)	3 1/2	56,3±5,6	34,1±2,2	1,7±0,4	11,3±0,4	8,1±0,2

или ночной гипогликемии, эпизоды легкой гипогликемии отмечались значительно реже, что позволило увеличить суточную дозу инсулина для достижения компенсации. Следует отметить, что, исходя из особенностей механизма действия, сахароснижающий эффект инсулина деглудек проявляется не ранее 3–4 суток наблюдения, что требует осторожности при переводе пациентов с ранее получаемых базальных инсулинов и возможной коррекции короткими инсулинами вечерней и утренней гипергликемии в первые 2 суток ведения.

В группе больных с СД 2 типа с длительностью течения более 9 лет (3 группа) дозы инсулина достигли 0,2–0,3 ед. на кг массы тела. Легкие эпизоды гипогликемий выявлены у 1 пациентки. В группе больных с СД 2 типа с длительностью диабета менее 2 лет (4 группа) доза инсулина не превышала 0,1 ед. на кг массы тела. На фоне компенсации углеводного обмена у одного пациента 4 группы через 3 месяца наблюдения доза инсулина была снижена и отменена.

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas, 7th ed, 2015.
2. Здоровье населения республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2014 году. Статистический сборник. Астана, 2015.
3. Fonseca V.A. Clinical diabetes and translating research into practice, 2006.
4. Rizza R. et al. Treatment Options for Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: A comparison of the Artificial Endocrine Pancreas, Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, and Multiple Daily Insulin Injections N Engl J Med. 1980;303:1313-1318.
5. Lebovitz HE. Diabetes Reviews 1999; 7(3): 139-153.
6. Peyrot M et al. Resistance to Insulin Therapy Among Patients and Providers. Diabetes Care 2005; 28:2673–9.
7. AACE/ACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm, Endocr Pract. 2015.
8. Jonassen et al. Diabetes 2010; 59 (Suppl. 1): A11 (39-OR)/
9. Jonassen et al. Diabetologia 2010; 53 (Suppl 1): S388 (Poster 972)
10. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2012;14(9):859-864.
11. Ratner R, Gough SCL, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes Obes Metab. 2013;15:175-184.
12. РК-ЛС-5№020670 Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Тресиба® Пенфилл®.



Рисунок 7. Динамика НbA1c у пациентов с сахарным диабетом до и после назначения препарата деглудек (Тресиба®)

Выводы:

Инсулин деглудек (Тресиба®) является эффективным и безопасным препаратом инсулина для замещения базальной секреции инсулина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа без увеличения риска ночных гипогликемий.

Инсулин деглудек (Тресиба®) является средством выбора для компенсации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом

1 типа при лабильном течении диабета, с наличием автономной нейропатии.

Базальный инсулин деглудек (Тресиба®) является средством выбора для начала инсулинотерапии у пациентов со 2 типом сахарного диабета, не достигших компенсации, особенно при наличии факторов риска сердечно-сосудистых событий и высокого риска гипогликемии. ■

Церебральное преждевременное половое развитие: пересмотр диагноза и терапевтическое управление



Vinicius Nahime Brito¹, Angela Maria Spinola-Castro¹, Cristiane Kochi²,
Cristiane Kopacek², Paulo César Alves da Silva¹, Gil Guerra-Junior²

¹ Отделение педиатрической эндокринологии, Бразильское общество эндокринологии и метабологии (SBEM), г. Рио-де-Жанейро

² Отделение эндокринологии, Бразильское педиатрическое общество (SBP), г. Рио-де-Жанейро

Клиническая и лабораторная диагностика и лечение церебрального преждевременного полового развития (ЦППР) остаются сложной задачей из-за отсутствия стандартизации. Цель данного обзора состоит в рассмотрении диагностических и терапевтических возможностей ЦППР в Бразилии на основе соответствующей международной литературы и доступности существующих в стране методов лечения. Диагноз ЦППР основывается главным образом на клинических и биохимических показателях, а для определения «прогрессивной» формы преждевременного созревания желателен период наблюдения. Это происходит из-за широкого спектра преждевременного полового развития, в том числе изолированного преждевременного телархе, ускоренного конституционального роста и полового созревания, прогрессирующего и непрогрессирующего ЦППР, и раннего полового созревания. Измерение базального и стимулированного уровня ЛГ остается сложной задачей, принимая во внимание, что базальные уровни не всегда находятся в пубертатном диапазоне, ГнРГ быстрого действия не всегда легко доступен в Бразилии, и значения нормы различаются в зависимости от лабораторного анализа. Если есть подозрение на ЦППР, но базальный уровень ЛГ на предпубертатном уровне, решением для диагностики является тест стимуляции с ГнРГ короткого или прологированного месячного действия. В Бразилии лечением выбора для прогрессирующего ЦППР и раннего полового созревания являются аналоги ГнРГ длительного действия (аГнРГ) один раз в месяц или раз в три месяца. В Бразилии агонисты ГнРГ (лейпрорелин и трипторелин) доступны и применяются 1-месячное депо лейпрорелина 3,75 мг и 7,5 мг, 1-месячное депо трипторелина 3,75 мг, и 3-месячное депо лейпрорелина 11,25 мг. Ежемесячные или 3-месячное депо аГнРГ эффективны и безопасны для лечения ЦППР.

Ключевые слова: преждевременное половое развитие, половое развитие, гонадотропин-релизинг гормон, лютеинизирующий гормон, аналог ГнРГ длительного действия.

Arch Endocrinol Metab. 2016; 60 (2): 163-72

Введение

Половое созревание – это период физического, гормонального и психологического перехода от детства к взрослой жизни, с ускорением линейного роста и становлением репродуктивной функции. Это сложный и многофакторный процесс, который включает генетические, метаболические, экологические, этнические, географические и экономические факторы, и приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси. Эффективное начало полового созревания требует пульсирующей секреции ГнРГ гипоталамусом, стимулирующее

секрецию гонадотропинов передней долей гипофиза (ЛГ = лютеинизирующий гормон и ФСГ = фолликулостимулирующий гормон). Гонадотропины стимулируют гонады и оказывают отрицательную обратную связь на гипоталамус, в то время как половые стероиды (Т = тестостерон, вырабатываемый в яичках, и Е2 = эстрадиол, вырабатываемый в яичниках) ингибируют и гипоталамус, и переднюю долю гипофиза. Этот процесс называется гонадархе [1–3].

Гонадархе часто предшествует адренархе, АКГГ-независимый (адренкортикотропный гормон) процесс, ответственный за секре-

цию андрогенов (ДЭА = дегидроэпиандростерона и ДЭАС = сульфата ДГЭА) сетчатой зоной надпочечников. Адренархе клинически характеризуется развитием запаха из подмышечных впадин, лобковых волос и жирность кожи, тогда как при гонадархе изначальным клиническим проявлением является телархе у девочек и двустороннее увеличение объема яичек у мальчиков [4].

Классическим определением преждевременного полового созревания является развитие вторичных половых признаков в возрасте до 8 лет или менархе в возрасте до 9 лет у девочек и любые вторичные половые

признаки в возрасте до 9 лет у мальчиков. Однако недавние эпидемиологические исследования показали, что начальный пубертатный возраст снижается в основном у девочек [5–7], но также и у мальчиков [8, 9].

Классификация преждевременного полового созревания

Преждевременное половое развитие классифицируется в соответствии с лежащими в его основе физиопатологическими процессами [10] на:

- Вариант нормального пубертатного развития: изолированные формы телархе, пубархе, или вагинального кровотечения не- или гормональной этиологии;
- Центральное преждевременное половое развитие (ЦППР), гонадотропин-зависимое преждевременное половое созревание, или истинное преждевременное половое созревание: раннее созревание оси ГГГ;
- Периферическое преждевременное половое созревание, или гонадотропин-независимое преждевременное половое созревание, или ложное преждевременное половое созревание: излишняя выработка половых гормонов гонадами или корой надпочечников генетической или опухолевой этиологии, герминативные опухоли, продуцирующие ХГЧ (человеческий хорионический гонадотропин – исключительно у мальчиков), или экзогенной природы.

Участники и цели

Имелось 6 участников, выбранных для их обследования в педиатрической и взрослой эндокринологии. Таким образом, была организована встреча в Сан-Паулу, Бразилия, в октябре 2015 года, с участием представителей Бразильского общества эндокринологии и обмена веществ и Бразильского педиатрического общества, отделов детской эндокринологии, для исследования текущих данных, имеющих отношение к диа-

Таблица 1. **Этиология центрального преждевременного полового развития**

Идиопатическое
Генетические причины
Активирующие мутации генов KISS1R и KISS1
Инактивирующие мутации гена MKRN3 (наследственное ИППС)
Хромосомные аномалии
Вторичное по отношению к хроническому воздействию половых стероидных гормонов (позднее лечение простой вирильной врожденной конгенитальной гиперплазии надпочечников, после резекции опухолей, секретирующих половые стероидные гормоны, тестостерокоза, болезни Олбрайта-Мак-Кьюна-Штернберга) или эндокринных дезинтеграций
Усыновление ребенка, подданного другой страны
Аномалии ЦНС
Гипоталамическая гамартома
Опухоли: астроцитомы, эпендимомы, оптическая или гипоталамическая глиома, ЛН-секретирующая аденома, пинеалома, нейрофиброма, не секретирующая ХГЧ дисгерминома, краниофарингиома*
Другие врожденные пороки развития: супраселлярная киста, арахноидальная киста, септо-оптическая дисплазия, гидроцефалия, расщелина позвоночника, сосудистые пороки развития, менингомиелоцеле, эктопическая задняя доля гипофиза, удвоение гипофизарной лопасти
Приобретенные заболевания*: воспалительные процессы (абсцесс, менингит, энцефалит, саркоидоз, туберкулез), облучение, перинатальная асфиксия, травма

ЦНС: центральная нервная система. * Может также прогрессировать в дисфункцию гипофиза.

гностике и терапевтическому лечению детей с ЦППР. Этот обзор представляет собой краткое изложение основных вопросов по этой теме.

Целью этого обзора является рассмотрение диагноза и терапевтического управления ИППС на основе соответствующей международной литературы и доступности существующих лекарств в Бразилии.

Центральное преждевременное половое развитие

Этиология

Основные виды этиологии ЦППР перечислены в таблице 1 [10–15]. Идиопатические ЦППР представляет 90% случаев у девочек, в то время как органические этиологии встречаются чаще (60%–70%) у мальчиков. Однако эти эпидемиоло-

гические данные в настоящее время пересматриваются в связи с новыми методами генетической диагностики и визуализации [8].

Клинический диагноз

С клинической точки зрения, начало полового созревания и скорость его прогрессирования определяются исследованием физических изменений. У девочек эстроген определяет развитие молочных желез, увеличение малых и больших половых губ, а также увеличение и перераспределение жира в организме, преимущественно на бедрах. Другим важным аспектом является эстрогенизация вагинального эпителия, с подкислением pH влагалища и выделением слизи. В ответ на повышение тестостерона у мальчиков увеличиваются яички, половой член

и перстневидный хрящ (что приводит к голосовым изменениям), развиваются волосы на лице, происходят изменения в распределении жира в теле и увеличение мышечной массы. У 40% мальчиков может происходить временная пубертатная гинекомастия. У обоих полов развитие лобковых волос связано с адренархе [10, 16–19]. Этап развития женского и мужского полового созревания определяется по классификации Маршалла и Таннера [20, 21].

Для оценки пациента с преждевременным половым созреванием врач должен знать нормальную хронологию пубертатных событий и темпы роста, а также темпы прогрессирования костного созревания (рис. 1) [22]. Прогрессирование от одной стадии к другой менее чем за шесть месяцев и скорость роста более 6 см/год характеризуют прогрессивное состояние. Рост, вес и скорость роста должны быть нанесены на эталонные кривые, а рост, как правило, устанавливается выше семейной модели [10, 16–19].

Основной целью оценки пациентов с преждевременным половым созреванием является отделение доброкачественных состояний от других заболеваний вроде опухолей, которые требуют немедленного и объективного менеджмента. Всегда должны быть оценены пациенты со следующими характеристиками:

- Раннее начало и/или ускоренное развитие вторичных половых признаков у обоих полов;
- Скорость линейного роста выше ожидаемого значения для пола и возраста и/или рост выше семейной генетической линии.

Клиническая история всегда должна быть первым шагом диагностики, и исследование должно включать условия рождения, историю перинатальной травмы, предыдущие инфекции, случайное проглатывание препаратов, а также использование кремов или мазей. Кроме того, очень важно определить предшествующие неврологические заболевания и такую информацию, как возникновение головных болей и психологических, зрительные изменения или нарушение аппетита.

Возраст наступления признаков и симптомов не помогает в дифференциальной диагностике. Однако клинические проявления в возрасте до 4-х лет предполагают органическую этиологию, особенно гипоталамические гамартомы. Сведения о семейной истории, в том числе возраст на момент начала пубертатного периода и подобные случаи в семье может быть полезным при диагностике семейного ЦППР [10, 16–19].

Медицинский осмотр должен включать информацию о росте, весе и пубертатном периоде. У девочек дифференциальная диагностика ЦППР может оказаться непростой задачей, так как спектр пубертатного развития очень широк и включает в себя изолированное преждевременное телархе, конституциональные высокорослость и ускорение полового созревания, прогрессирующее и непрогрессирующее ЦППР, и раннее половое созревание (развитие вторичных половых признаков в возрасте от 8 и 9 лет у девочек и 9 и 10 лет у мальчиков) [23, 24]. У мальчиков развитие яичек часто свидетельствует об активации оси ГГГ, в то время как при периферической форме полового созревания рост полового члена происходит без сопутствующего развития яичек, или размер семенников несоизмерен с маскулинизацией гениталий. Другие важные оценки в ходе медосмотра, которые могут помочь в дифференциальной диагностике идиопатического и ней-

рогенного ЦППР, включают неврологическое обследование, измерение окружности головы и оценку глазного дна. Медицинский осмотр должен включать исследование наличия нейрофибром и пятен цвета кофе с молоком с правильными краями, которые намекают на Нейрофиброматоз 1 тип и связан с ЦППР (связан с оптической глиомой). Пятна цвета кофе с молоком с неправильными и часто неровными краями могут указывать на диагноз болезни МакКьюна-Олбрайта, который связан с периферическим преждевременным половым созреванием яичниковой этиологии [10, 16–19].

Дифференциальная диагностика преждевременного полового созревания

Важно различать ЦППР и обычные варианты преждевременного полового созревания, такие как изолированное преждевременное телархе или адренархе и препубертатное вагинальное кровотечение гормональной или негормональной этиологии. Эти состояния возникают независимо от активации гонадотропной оси. Преждевременное телархе связано с изолированным развитием ткани молочной железы без других признаков полового созревания, таких как ускоренный линейный рост и ускорение костного возраста, без ухудшения прогноза роста после взросления. Изолированное телархе обычно ре-

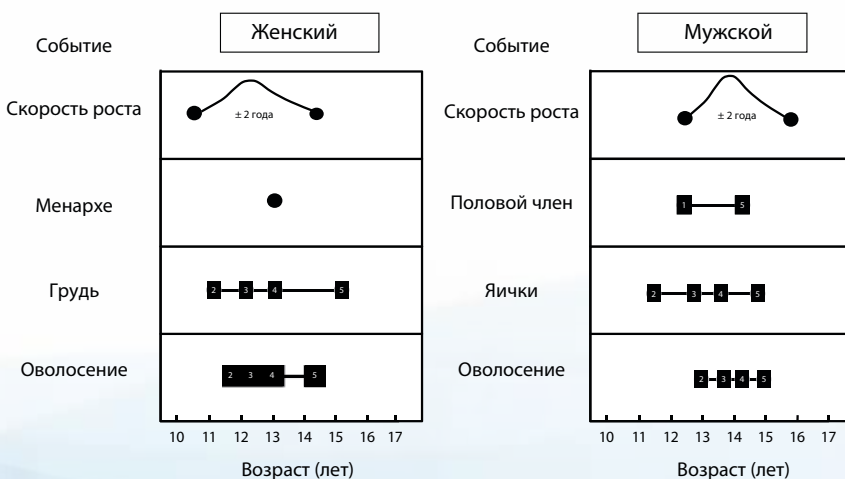


Рисунок 1. Хронология полового созревания и ростового скачка в пубертатном периоде у обоих полов согласно стадиям Marshall & Tanner [20, 21]. Из Tanner [22] с изменениями

грессирует в течение нескольких месяцев. В самой большой группе среди девочек с преждевременным телархе у 13% развивалось прогрессирующее ЦППР (независимо от возраста начальных клинических проявлений), которое усиливает необходимость долгосрочного наблюдения [25]. Преждевременное адренархе определяется ускорением роста лобковых или подмышечных волос из-за увеличения концентрации андрогенов надпочечникового происхождения (в основном ДЭА и ДЭАС). В этом состоянии должны быть исключены заболевания надпочечников (врожденная гиперплазия коры надпочечников, опухоли коры надпочечников) и другие случаи, например, контакт с трансдермальным тестостероном, с местными кортикостероидными кремами. При этом может присутствовать увеличение костного возраста. Изолированные препубертатные вагинальные кровотечения (изолированное менархе) без каких-либо других признаков полового созревания, как правило, доброкачественное, ациклическое, и должны быть дифференцированы как гормонально-зависимые или нет. Следует отметить, что препубертатное вагинальное кровотечение редко представляет собой первое проявление ЦППР. Кроме того, периодическое или непрерывное кровотечение требует дальнейшего исследования. У таких больных с изолированными формами должны тщательно отслеживаться клинические показатели пубертатной прогрессии. Лабораторные оценки и визуализация изолированных вариантов полового созревания могут быть ограничены базальными гормональными уровнями, костным возрастом и УЗИ органов малого таза у девочек [10, 16, 26].

Лабораторные диагнозы

Гормональная оценка

Для документации активации гонадотропной оси рекомендуются лабораторные измерения уровня гонадотропинов (в основном ЛГ) базальных и/или после стимуляции ГнРГ короткого действия [10, 15]. Чувствительность базального уровня ЛГ в сыворотке крови утром для

диагностики ЦППР, в основном у девочек, варьирует от 60 до 100%, в зависимости от значений нормы и лабораторной методики [16]. Имеется несколько лабораторных методов с высокой чувствительностью для измерения уровня гонадотропинов, в том числе иммунофлуориметрический (ИФМА), иммунохемилюминесцентный (ИХЛА), и электрохемилюминесцентный (ЭХЛ). Из них ИХЛА и ЭХЛ являются наиболее широко используемыми. Базальные значения ЛГ $>0,6$ МЕ/л (ИФМА) или $>0,3$ МЕ/л (ИХЛА, ЭХЛ) у обоих полов считаются пубертатными [16, 27, 28]. Хотя базальный ЛГ, соответствующий препубертатному диапазону, не исключает диагноз ЦППР, тест стимуляции ГнРГ не может служить подтверждением в большинстве случаев. В зависимости от клинических переменных и их прогрессии может быть рекомендован тест стимуляции с ГнРГ короткого действия (внутривенный гонадорелин, 100 мкг). Когда ГнРГ короткого действия недоступен (часто встречается в Бразилии), измерения ЛГ через 30–120 минут после первого применения месячного пролонгированного аналога ГнРГ (аГнРГ) может быть альтернативой для подтверждения биохимического диагноза ЦППР в случаях клинических подозрений [29, 30]. К недостаткам этой стратегии относится высокая стоимость, риск местной реакции и недоступность аГнРГ в некоторых центрах. По этим причинам следует отметить важность базального уровня ЛГ в диагностике ЦППР. В канадском исследовании была продемонстрирована способность базального уровня ЛГ, оцененного анализом чувствительности (ИХЛА), прогнозировать клиническую пубертатную прогрессию на 57 девочках [31]. На основе алгоритма авторы обнаружили, что базальный уровень ЛГ $>0,3$ МЕ/л свидетельствует о пубертатной прогрессии, в то время как базальный уровень ЛГ $<0,2$ МЕ/л указывает на отсутствие прогрессирования со 100% специфичностью и 90,5% чувствительностью [31]. Авторы утверждают, что базальные уровни ЛГ в диагностике ЦППР следует интерпретировать с

использованием местных нормативных данных, и этот подход может способствовать изменению в клинической практике, избежать необходимости ГнРГ теста, который является неосуществимым во многих центрах, с экономией затрат [31]. Мы показали, что базальный уровень ЛГ $>0,6$ Ед/л, измеренный с помощью ИФМА, был в состоянии диагностировать ЦППР у 62,7% девочек и 71,4% мальчиков [31]. Используя ИХЛА и ЭХЛ, мы предлагаем рассматривать пороговый базальный уровень ЛГ $>0,3$ Ед/л, как свидетельствующий о ЦППР, избегая необходимости теста ГнРГ-стимуляции. Явные пороговые значения базального или ГнРГ-стимулированного ЛГ, которые указывают на активацию оси ГГГ, приведены в таблице 2 [27, 28, 30–38].

У девочек уровень E2 в сыворотке не используется для диагностики ЦППР, учитывая его низкую чувствительность и большое совпадение между нормальными препубертатными и пубертатными детьми [26]. У мальчиков уровень общего Т чувствителен, чтобы диагностировать ППР, но недостаточен для дифференциальной диагностики между центральным и периферическим ППР, который устанавливается по уровням ЛГ. Кроме того, для мужского пола всегда рекомендуется измерение β -ХГЧ. Измерение базального или ГнРГ-стимулированного ФСГ не является полезным в диагностике ЦППР, но, когда уровни являются низкими или подавлены, это убедительно свидетельствует о диагнозе периферического преждевременного полового созревания [10]. Уровни гонадотропинов и половых стероидных гормонов у детей в возрасте до 2-х лет следует интерпретировать с осторожностью, так как они часто увеличиваются в этом возрасте в связи с физиологическим минипубертатом.

Визуализация

Костный возраст (КВ) определяется при рентгенологическом обследовании недоминирующей кисти и запястья и оценивается разными методами, из которых метод Грейлиха и Пайла (Greulich and Pyle's) является наиболее часто используемым

[39]. У больных с преждевременным половым созреванием КВ часто увеличивается, а когда увеличение превышает либо один год или два стандартных отклонения (SD), считается значительным. КВ используется для прогнозирования окончательного роста методом Бэйли-Пинно (Bailey-Pinneau) [40], хотя этот метод имеет низкую точность. Таблицы Бэйли-Пинно для среднего КВ должны быть предпочтительнее, чем те, которые используют ускоренный КВ, так как последний может переоценивать окончательный прогнозируемый рост [41, 42]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) таза не используется в диагностике преждевременного полового созревания, но у девочек это помогает определить объем матки и яичников, а также является чувствительным методом для выявления кисты и опухолевых поражений. Объем яичников >1,8 мл и матки длиной >3,4 см указывают на гормональную стимуляцию и могут быть

дополнительными лабораторными параметрами для оценки девочек с преждевременным половым созреванием [16]. Микроцисты и фолликулы часто находят приблизительно у 40% препубертатных девочек. Некоторые исследования показали, что результаты УЗИ таза и доплеровских исследований маточной артерии могут быть использованы для установления дифференциального диагноза между изолированным преждевременным телархе и прогрессирующим ЦППР. Эта оценка основана на индексе пульсативности (ИП) маточной артерии (разница между пиком систолического и конечного диастолического потока, деленная на скорость потока). Тем не менее, этот метод требует опыта исследователя [43]. После лабораторного подтверждения ЦППР у всех пациентов должна быть выполнена анатомическая оценка центральной нервной системы (ЦНС), предпочтительно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [10, 44]. Компьютерная томография головного мозга может выявить опухоли ЦНС, главным образом, те, которые были кальцинированы, но она обладает низкой чувствительностью для обнаружения небольших гамартом.

нансной томографии (МРТ) [10, 44]. Компьютерная томография головного мозга может выявить опухоли ЦНС, главным образом, те, которые были кальцинированы, но она обладает низкой чувствительностью для обнаружения небольших гамартом.

Молекулярные исследования

Во всех случаях идиопатического ЦППР, независимо от наличия семейной истории, показано молекулярное исследование гена макорин безымянного пальца 3 (Makorin ring-finger 3, MKRN3), недавно связанного с ЦППР генетической этиологии, и может пролить свет на генетическую основу ЦППР, без вовлечения в диагностику и терапевтическое лечение [26]. MKRN3 оказывает потенциальное ингибирующее действие на секрецию ГнРГ, и мутации, инактивирующие MKRN3, были идентифицированы в семьях разного географического происхождения [12]. На самом деле MKRN3 представляет собой наиболее распространен-

Таблица 2. Предельные значения базальных и стимулированных ГнРГ уровней ЛГ для диагностики истинного преждевременного полового созревания

Автор	Метод	Базальный уровень ЛГ (МЕ/л)	ГнРГ	Пик ЛГ после ГнРГ (МЕ/л)
Neely and cols., 1995 [32]	ИХЛА	0,15	Гонадорелин 100 мкг внутривенно	5,0
Brito and cols., 1999 [27]	ИФМА	0,6	Гонадорелин 100 мкг внутривенно	6,9 (девочки) 9,6 (мальчики)
Brito and cols., 2004 [30]	ИФМА	0,6	Лейпрорелин ацетат 3,75 мг	10,0
Houk and cols., 2009 [33]	ИХЛА ИФМА	0,83 1,05	Нет данных	Нет данных
Pasternak and cols., 2012 [34]	ИХЛА	0,1	Гонадорелин 100 мкг внутривенно	4,9
Sathasivam and cols., 2010 [35]	ИХЛА	0,3	Лейпрорелин ацетат 20 мкг/кг подкожно	5,0
Resende and cols., 2007 [28]	ИХЛА	0,2	Гонадорелин 100 мкг внутривенно	4,1 (мальчики); 3,3 (девочки)
	ИФМА	0,6		3,3 (мальчики); 4,2 (девочки)
Lee and cols., 2013 [36]	ЭХЛ	0,1	Гонадорелин 100 мкг внутривенно	5,0 (девочки)
Freire and cols., 2013 [37]	ИФМА ЭХЛ	Нет данных	Трипорелин 0,1 мг/м ² , максимально 0,1 мг подкожно	7,0 8,0
Bizarri and cols., 2014 [38]	ИХЛА	>0,2	Гонадорелин 100 мкг внутривенно	5,0

ИХЛА – иммунохемилюминесцентный; ИФМА – иммунофлуориметрический; ЭХЛ – электрохемилюминесцентный.

ную генетическую причину ИППС (табл. 1). При семейном ЦППР дефекты MKRN3 были обнаружены в 30% семей [45], в то время как у пациентов с, по-видимому, спорадическим ИППС, дефекты MKRN3 были обнаружены в 8% случаев [12]. В этих случаях следует рассматривать генетическое консультирование пострадавших пациентов и членов их семей.

Цели лечения и индикаторы пубертатной задержки

Целью лечения преждевременного полового созревания является прерывание полового созревания до достижения нормального возраста пубертатного развития, регресс или стабилизация половых признаков, задержки созревания скелета, сохранение нормального потенциала по росту (в пределах целевой высоты), избежать диспропорции тела, а также содействие психосоциальной адаптации пациента и его или ее семьи. Оно также помогает предотвратить беременность в раннем возрасте, а также снизить риск сексуального насилия, раннего начала половой активности и эстроген-зависимого рака (главным образом рака молочной железы), связанного с возникновением раннего менархе [10, 44, 46].

Задержка полового созревания показана пациентам с прогрессирующим преждевременным половым созреванием любой этиологии, с ускорением полового развития (прогрессирование от одного пубертатного этапа к другому в более короткий период, чем обычно), потенциалом аномального конечного роста (прогнозирование конечной высоты ниже 2,5 перцентила; прогноз окончательного роста ниже целевой высоты ($\pm 8,5$ см); SD высоты для КВ ниже -2; потеря потенциала линейного роста в течение периода наблюдения [44]). Клинические и антропометрические данные и превышение КВ имеют решающее значение для принятия решения о лечении ИППС. Наблюдение в период 3–6 месяцев может быть полезно для оценки «прогрессивной» структуры ЦППР. Нет единого мнения по поводу рекомендации задержки полового созревания исключительно по пси-

хосоциальным причинам (поведенческие расстройства, эмоциональная незрелость, умственная отсталость, судороги) [44]. При раннем и ускоренном половом созревании задержка полового созревания может быть полезной [24, 47].

Лечение истинного преждевременного полового созревания

Предпочтительным методом лечения ИППС является аГнРГ [15, 44], синтетический декапептид, который связывается с рецептором ГнРГ в гипофизе с большей стабильностью и продолжительностью, а также устойчив к деградации протеазы, что продлевает период его полураспада. аГнРГ действует на переднюю долю гипофиза, конкурируя с эндогенным ГнРГ за рецепторы к ГнРГ, способствуя эндоцитозу и уменьшению количества рецепторов ГнРГ («down регуляция») [46–48]. Первоначально аГнРГ стимулирует синтез и секрецию ЛГ и ФСГ, но, когда его вводят хронически, ГнРГ подавляет выработку этих гормонов, которые, в свою очередь, подавляют продукцию половых стероидных гормонов половыми железами [28, 48]. Среди доступных аГнРГ наиболее широко используются лейпрорелин ацетат (ЛА) и трипторелин, и их эффективность и безопасность в лечении ЦППР была продемонстрирована в нескольких исследованиях. Доза аГнРГ, которая используется для лечения ЦППР, составляет 75–100 мкг/кг. На практике это соответствует 3,75 мг внутримышечно или подкожно каждые 28 дней. Несмотря на то что некоторые американские группы рекомендуют более высокие дозы аГнРГ (200–300 мкг/кг), ежемесячная доза 7,5 мг не показала превосходящих клинические результаты для инициации задержки полового созревания [49]. В последние годы стали доступными более удобные препараты с трехмесячной дозировкой, например, ЛА 11,25 мг, 22,5 мг и 30 мг. Несколько исследований продемонстрировали свою эффективность и безопасность по сравнению с месячным аГнРГ. Тем не менее, по-прежнему не хватает долгосрочных последующих результатов [49–51]. В Бразилии недавнее одобрение

3-месячного депо ЛА 11,25 мг для лечения ЦППР улучшило удобство дозирования и строгость ее соблюдения, и дало удовлетворительные терапевтические результаты. Задержка полового созревания может быть первоначально получена при дозировках 1-месячным депо (3,75 мг или 7,5 мг) или 3-месячным депо (11,25 мг). Схема лечения ЦППР представлена на рисунке 2.

Подкожный имплантат длительного действия, который выпускает терапевтические дозы ГнРГ в течение 12–24 месяцев (histrelin 50 мг), имеет свои преимущества и недостатки по сравнению с 1-месячным и 3-месячным депо аГнРГ [52]. Преимущества включают отмену периодического подкожного или внутримышечного введения, но риск реакций в месте имплантации, спонтанное выдавливание и местные инфекции являются основными нежелательными побочными эффектами этой терапии. В Бразилии этот вариант лечения по-прежнему недоступен.

аГнРГ, как правило, хорошо переносится, их побочные эффекты являются нечастыми и включают местные аллергические реакции (5–10% случаев), головную боль, боли в животе, влажалоидное кровотечение после первой дозы аГнРГ, тошноту, вазомоторные симптомы, связанные с пониженным содержанием эстрогена и гиперпролактинемией и, редко, анафилаксией [10, 44]. Эти эффекты могут иметь легкую или тяжелую интенсивность. Особое внимание должно быть уделено местной аллергической реакции, которая характеризуется развитием воспаления, которое ухудшает всасывание аГнРГ, что не способно подавлять гормональную секрецию [53]. В этих случаях вариантами терапии являются медроксипрогестерона ацетат (МА) или ципротерона ацетат (ЦА). МА и ЦА полезны в блокировании прогрессирования полового созревания, но не имеют положительного влияния на окончательный рост. МА ингибирует высвобождение центрального гонадотропина путем воздействия на гипоталамический генератор импульсов, а также непосредственно ингибируя гонадный стероидоген-

нез путем ингибирования фермента 3-бетагидроксистероид-дегидрогеназы-2 [16, 19]. Кроме того, МА обладает глюкокортикоидным миметическим действием, что приводит к подавлению адренокортикотропного гормона (АКТГ), гипертонии, развитию кушингоидного хабитуса и потере костных минералов. Дозировка МА варьирует от 50 до 150 мг в месяц (внутримышечные инъекции депо).

Преимущества МА включают его низкую стоимость, легкость введения и установленную эффективность блокирования скорости полового созревания [16, 19]. ЦА имеет антиандрогенную активность, конкурируя с тестостероном за его рецепторы в периферических тканях и дополнительное прогестагонное действие на уровне гипофиза, частично подавляя секрецию гонадотропина. Обычные ежедневные пероральные дозы ЦА – от 50 до 100 мг/м² [16]. Побочные эффекты ЦА включают желудочно-кишечные симптомы и гинекомастию у мальчиков. Благодаря своему эффекту подавления АКТГ и кортизола, при использовании ЦА может происходить лабораторный гипоадренализм, заслуживающий особого внимания в стрессовых ситуациях

[16, 19]. Следует отметить, что эти терапевтические варианты следует рассматривать только тогда, когда аГнРГ недоступны или, как упомянуто выше, в случае местных реакций.

Хирургическое лечение поражений ЦНС, связанных с ЦППР, показано как для врожденных, так и для приобретенных пороков развития [11, 54]. Другие методы лечения, такие как химиотерапия или лучевая терапия, резервируются для опухолей зародышевых клеток. Лечение с помощью хирургического вмешательства не исключает возможности клинической терапии с аГнРГ [10, 11, 15, 54]. Хирургическое лечение гартромом гипоталамуса зарезервировано для крупных поражений, связанных с эпилепсией, поддающейся клиническому лечению, признаков внутричерепной гипертензии, или редких случаев опухолевого роста, когда должен быть установлен дифференциальный диагноз с другими поражениями, такими как астроцитомы и глиомы [55].

Мониторинг лечения истинного преждевременного полового созревания

Лечение ЦППР с аГнРГ контролируется клиническими и лабораторными оценками [10, 15]. Па-

раметры хорошего клинического контроля включают стабилизацию или регрессию вторичных половых признаков, снижение скорости роста и улучшение прогнозирования окончательного роста. КВ должно контролироваться ежегодно в случаях с адекватным клиническим и гормональным контролем, или два раза в год в случаях, предполагающих недостаточный контроль. Параметром выбора в лаборатории является измерение значений ЛГ после месячных или трехмесячных ГнРГ, направленный на уровни ниже 4 МЕ/л (определяется ИФМА, ИХЛА, или ЭХЛ) [10, 16, 28, 29, 50]. Уровни Е2 или Т должны быть подавлены до введения аГнРГ [16, 26, 50]. У пациентов с неадекватным клиническим и лабораторным контролем, который сохраняется после увеличения дозы аГнРГ, этиологический диагноз преждевременной половой зрелости должен быть тщательно перепроверен [10]. Когда скорость роста заметно снижается (ниже 4 см/год), к лечению может быть добавлен рекомбинантный человеческий гормон роста (рЧГР) [56]. Эта мера направлена на повышение скорости роста и способствует

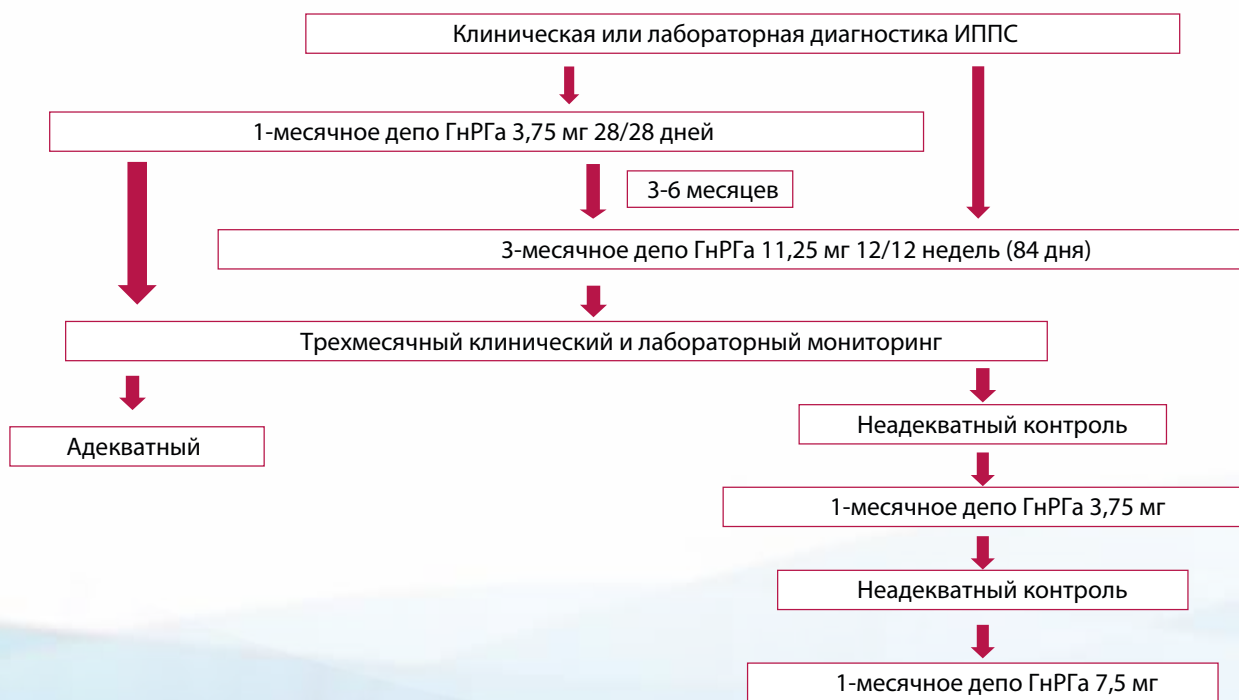


Рисунок 2. Блок-схема лечения прогрессирующего истинного преждевременного полового созревания (ИППС) аналогом ГнРГ длительного действия (ГнРГа)

увеличению роста. Рекомендуемая доза рЧГР при этом обстоятельстве составляет 0,15 МЕ/кг/день подкожно. Несколько исследований оценивали влияние введения рЧГР на конечный рост у пациентов с ЦППР [56–58]. Два исследования показали эффект выгоды от добавления рЧГР при терапии аГнРГ у детей со снижением роста во время терапии аГнРГ. В этих нерандомизированных исследованиях средний окончательный рост составлял примерно на 7,5 см больше, чем прогнозируемый рост до лечения [56, 57]. Кроме того, 46 девочек с ранним или преждевременным половым созреванием, принятые из развивающихся стран, были рандомизированы для лечения в течение 2–4 лет аГнРГ или комбинацией рЧГР и аГнРГ. Во время лечения средняя скорость роста в группе рЧГР/аГнРГ была значительно выше, что привело к более высокому окончательному росту [58]. В целом, на основе имеющейся литературы, сочетание рЧГР и аГнРГ не может быть рекомендовано систематически, и те конкретные пациенты с ЦППР, которым поможет рЧГР, до сих пор не были определены [44, 58]. При отмене лечения следует учитывать хронологический возраст пациента и его или ее психосоциальную адекватность и желание. КВ около 12,5 лет у девочек и 13,5 лет у мальчиков является самым лучшим моментом, чтобы отказаться от терапии, направленной на достижение нормальной окончательной высоты в пределах генетического потенциала [10, 15, 44, 46].

Долгосрочное последующее наблюдение

Параметрами, представляющими интерес при долгосрочном наблюдении пациентов с аГнРГ, являются конечный рост, телосложение, минеральная плотность костной ткани, репродуктивная функция, а также психологические характеристики. Фактические данные свидетельствуют о том, что лечение аГнРГ является полезным в сохранении потенциального генетического роста, главным образом у тех девочек, которые начали лечение до 6 лет [42, 44, 46, 47]. С другой сторо-

ны, диагноз ЦППР, поставленный после возраста 6 лет, уменьшает увеличение линейного роста после лечения и изменяет окончательный рост, вероятно, из-за внутренних изменений в зонах роста до лечения согласно Lazar с коллегами [24, 47]. В бразильском исследовании с участием 45 девочек мы не обнаружили существенной связи между хронологическим возрастом в начале терапии и линейным ростом после лечения [42]. Хотя хронологический возраст начала терапии достоверно и отрицательно связан с окончательным ростом, большинство девочек, достигших нормального взрослого роста начали терапию аГнРГ после достижения возраста 6 лет, что свидетельствует о том, что терапия ГнРГ эффективна в сохранении потенциального генетического роста у девочек старше 6 лет [42]. На самом деле, основными факторами, определяющими нормальный конечный рост у девочек с ЦППР, получавших лечение депо аГнРГ, был более короткий интервал между началом полового созревания и началом терапии, выше SDS роста в начале и в конце терапии и конечный рост [42]. И, наконец, у девочек с ранним или ускоренным половым созреванием не было продемонстрировано никаких преимуществ в окончательном росте, хотя следует учитывать преимущества в психосоциальном профиле и в задержке менструаций [24, 44, 47].

Транзиторные изменения в телосложении и костной массе могут происходить без последствий для взрослой жизни [44, 47, 59]. Что касается репродуктивной функции, исследования показывают, что менструация наступает в среднем через 16 месяцев после того, как отменяется лечение ЦППР (с изменением от 2 до 61 месяцев). Регулярные оварийные циклы происходят у 60–96% пациентов, и о бесплодии не сообщалось [44, 59]. Сообщалось о повышенной распространенности синдрома поликистозных яичников у женщин, хотя данные противоречивы [44, 60]. У мужчин в нескольких исследованиях показали нормальную функцию половых желез

[43]. В нескольких исследованиях, которые оценивали психосоциальное влияние ЦППР, предполагается, что антиобщественное поведение ограничено подростковым возрастом, и что нет никаких различий в социально-психологическом приспособлении [44]. Тем не менее, нет никаких контролируемых исследований, оценивающих краткосрочные и долгосрочные последствия терапевтического вмешательства с аГнРГ на психосоциальные характеристики.

Заключение

Половое созревание – это многофакторный процесс. Клинически диагностировать преждевременное половое созревание не всегда легко, особенно у девочек и среди вариантов нормального развития (преждевременное телархе и конституциональная высокорослость и половое созревание) с прогрессивными и непрогрессивными патологическими состояниями. Решение о лечении ЦППР, в основном у девочек, базируется на клинических и антропометрических данных, а также по причине ускорения костного возраста. Иногда эти данные, полученные при кратковременном наблюдении, не рекомендуют лечение ЦППР. Хотя биохимическая диагностика показала значительное улучшение с более чувствительными и специфическими иммунологическими анализами, по-прежнему требуется стандартизация из-за наличия нескольких методов и протоколов для измерения базального и ГнРГ-стимулированного ЛГ. Этот факт приводит к появлению различных пороговых значений для подтверждения активации гонадной оси. Лечение аГнРГ показало значительный прогресс в последние годы, с более удобными, эффективными и безопасными дозировками в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Предоставление информации: все авторы получили лекционные гонорары от Abbvie. Ни одного потенциального конфликта интересов в отношении данной статьи не было зарегистрировано. ■

Список литературы находится в редакции.

Диферелин® 3,75 мг

трипторелин

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «7» сентября 2016 г. №N003847

Торговое название

Диферелин® 3,75 мг

Международное непатентованное название

Трипторелин

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия в комплексе с растворителем

Состав

Один флакон содержит:

активное вещество – трипторелина ацетат 4,2 мг, что соответствует 3,75 мг трипторелина
вспомогательные вещества: сополимер DL-молочной и гликолевой кислот, маннитол, полисорбат 80, натрия кармеллоза

состав растворителя: маннитол, вода для инъекций

Описание

Препарат – практически белый спекшийся порошок. Растворитель – прозрачная бесцветная жидкость. Разведенная в растворителе суспензия – однородная суспензия молочного цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы. Противоопухолевые гормональные препараты. Гормоны и их производные. Гонадотропин-рилизинг гормона аналоги. Трипторелин.
Код АТХ L02AE04

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После внутримышечного введения пролонгированной формы препарата имеет место начальная фаза высвобождения активного вещества, за которой следует фаза постоянного высвобождения трипторелина в течение 28 дней.

Фармакодинамика

Трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза (эффект «вспышки») трипторелин оказывает ингибирующее действие на секрецию гонадотропинов с последующим подавлением функции яичек и яичников.

Кроме того, исследования на животных продемонстрировали другой механизм действия: прямой эффект на гонады путем снижения чувствительности периферических рецепторов к ГнРГ.

Рак предстательной железы

При применении трипторелина может наблюдаться начальное повышение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови, и, как следствие, повышение начального уровня тестостерона (эффект «вспышки»). Продолжение лечения трипторелином снижает уровни ЛГ и ФСГ до концентраций, приводящих к кастрационному уровню стероидов в течение 2–3 недель после первой инъекции и на протяжении всего времени применения препарата.

Преждевременное половое созревание

Подавление гипоталамической гонадотропной гиперактивности у обоих полов проявляется в виде супрессии секреции эстрадиола или тестостерона, снижения пика ЛГ и улучшение

ния соотношения роста к костному возрасту.

Начальная стимуляция гонад может стать причиной легких кровотечений из половых путей, предупреждаемых назначением медроксипрогестерона или ципротерона ацетата.

Эндометриоз

Длительное лечение трипторелином подавляет секрецию эстрадиола и, таким образом, приводит к гибели эктопической эндометриальной ткани.

Фибромиома матки

Проведенные исследования показали постоянное и выраженные уменьшение объема подтвержденной фибромиомы матки. Это уменьшение максимально выражено во время третьего месяца лечения.

Лечение трипторелином вызывает аменорею после первого месяца лечения у большинства пациенток. Это дает возможность коррекции возможной анемии, вызванной меноррагией и/или метроррагией.

Женское бесплодие

Длительное лечение трипторелином подавляет гонадотропную секрецию (ФСГ и ЛГ). Лечение, таким образом, обеспечивает супрессию спонтанного пика эндогенного ЛГ и приводит к улучшению качества фолликулогенеза и повышает фолликулярный ответ.

Показания к применению

- рак предстательной железы
- рак молочной железы у женщин пременопаузального возраста
- преждевременное половое созревание (до 8 лет у девочек и до 10 лет у мальчиков)
- генитальный и экстрагенитальный эндометриоз
- фибромиома матки (перед хирургическим вмешательством)
- женское бесплодие (в программе экстракорпорального оплодотворения)

Способ применения и дозы

Препарат вводят только внутримышечно.

Рак предстательной железы

Диферелин® вводится в дозе 3,75 мг каждые 4 недели длительно. Продолжительность лечения определяется лечащим врачом индивидуально для каждого пациента.

Рак молочной железы

Диферелин® вводится в дозе 3,75 мг каждые 4 недели длительно. Продолжительность лечения определяется лечащим врачом индивидуально для каждого пациента.

Преждевременное половое созревание

- детям с массой тела менее 20 кг: половина (1/2) дозы внутримышечно, каждые 4 недели (28 дней), то есть вводить половину объема восстановленной суспензии.
- детям с массой тела от 20 до 30 кг: две трети (2/3) дозы внутримышечно, каждые 4 недели (28 дней), то есть вводить две трети объема восстановленной суспензии.
- детям с массой тела более 30 кг: одна доза внутримышечно, каждые 4 недели (28 дней), то есть вводить весь объем восстановленной суспензии.

Эндометриоз

Диферелин® вводится в дозе 3,75 мг каждые 4 недели. Лечение должно быть начато в первые пять дней менструального цикла. Продолжительность лечения зависит от степени тяжести эндометриоза и наблюдаемых во время лечения клинических изменений (функциональных и анатомических). Курс лечения должен продолжаться по меньшей мере 4 месяца, но не более 6 месяцев. Не рекомендуется принимать второй курс лечения трипторелином или другим аналогом гонадотропин-рилизинг гормона.

Фибромиома матки (перед хирургическим вмешательством)

Диферелин® вводится в дозе 3,75 мг каждые 4 недели. Лечение должно быть начато в первые пять дней менструального цикла. Длительность курса лечения не должна превышать 3 месяцев.

Женское бесплодие

Обычно Диферелин® вводится на второй день цикла в дозе 3,75 мг. Сочетание с гонадотропинами производится после десенситизации гипофиза (концентрация эстрогенов в плазме крови менее 50 пг/мл), обычно на 15-й день после инъекции Диферелина® 3,75 мг.

Инструкция по введению препарата

Одна упаковка препарата содержит одну дозу для внутримышечного введения и предназначена для однократной инъекции одному пациенту.

Суспензия порошка в прилагаемом растворителе должна готовиться непосредственно перед введением путем осторожного перемешивания содержимого флакона до получения однородной смеси.

Необходимо сообщить о случаях осуществления неполной инъекции, которое приводит к потере большего количества суспензии, чем обычно остается в шприце после инъекции. Введение должно осуществляться в строгом соответствии с инструкцией.

1 – ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА

- Пациент должен лечь на живот, кожа ягодицы должна быть продезинфицирована.

2 – ПОДГОТОВКА ИНЪЕКЦИИ

- Наличие пузырьков на поверхности лиофилизата является нормальным внешним видом препарата.
- Сломайте перешеек ампулы (точка спереди).
- Наберите весь растворитель в шприц с иглой.
- Удалите зеленый колпачок на крышке флакона.
- Перенесите растворитель во флакон с лиофилизатом.
- Держите иглу над уровнем жидкости. Не извлекайте иглу из флакона.
- Перемешайте, не переворачивая флакон до получения однородной смеси.
- Убедитесь в отсутствии комочков перед набором суспензии (в случае наличия комочков продолжайте перемешивание до полной гомогенизации).
- Наберите в шприц всю суспензию, не переворачивая флакон.
- Удалите иглу, использовавшуюся для приготовления препарата. Присоедините другую иглу к шприцу (плотно прикрутите). Для присоединения иглы прикасаться только к цветной канюле.
- Вытесните воздух из шприца.

3 – ВНУТРИМЫШЕЧНАЯ ИНЪЕКЦИЯ

- немедленно введите препарат в ягодичную мышцу.

4 – ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИНЪЕКЦИИ

- Поместите иглы в специально предназначенный контейнер.

Побочные действия

У мужчин

Как и при терапии другими агонистами ГнРГ, либо после хирургической кастрации, наиболее частыми наблюдавшимися побочными эффектами, связанными с лечением трипторелином, были те эффекты, которые относились к его ожидаемому фармакологическому действию: начальное повышение содержания тестостерона с последующей почти полной его супрессией. Эти эффекты включали в себя приливы жара (50%), эректильную дисфункцию (4%) и пониженное либидо (3%).

Были зарегистрированы следующие побочные эффекты, рассматривавшиеся как вероятно связанные с лечением трипторелином. Большинство из этих эффектов известны как связанные с биохимической или хирургической кастрацией.

Частота развития побочных эффектов классифицируется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$). Не было надлежащей возможности определять частоту побочных эффектов после начала поставок препарата на рынок. Следовательно, частота таких эффектов отмечалась как «неизвестно».

Классы систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии				Назофарингит	
Расстройства со стороны крови и лимфатической системы				Пурпура	
Расстройства со стороны иммунной системы				Анафилактическая реакция	
Эндокринные расстройства				Гиперчувствительность	
Расстройства со стороны метаболизма и питания			Анорекия Подагра Повышение аппетита	Сахарный диабет	
Психические расстройства		Депрессия Перепады настроения	Бессонница Раздражительность	Спутанность сознания Пониженная активность Эйфория	Тревога
Расстройства со стороны нервной системы	Парестезия нижних конечностей	Головокружение Головная боль	Парестезия	Нарушения памяти	
Расстройства со стороны органов зрения				Ненормальное ощущение в глазах Зрительные расстройства	Снижение остроты зрения
Расстройства со стороны органов слуха и лабиринта			Шум в ушах	Вертиго/головокружение	
Сосудистые расстройства	Приливы жара		Гипертензия	Носовое кровотечение Гипотензия Ортопноэ	
Расстройства со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения			Одышка		
Желудочно-кишечные расстройства		Тошнота	Боль в животе Запоры Диарея Рвота	Вздутие живота Сухость во рту Дисгевзия (расстройство вкуса) Метеоризм	

Классы систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Расстройства со стороны кожи и подкожной ткани	Гипергидроз		Акне Алопеция Зуд Сыпь	Волдыри	Ангионевротический отек Крапивница
Расстройства со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Боль в пояснице	Скелетно-мышечные боли Боль в конечностях	Артралгия Мышечные судороги Мышечная слабость Миалгия	Тугоподвижность суставов Опухание суставов Скелетно-мышечная тугоподвижность Остеоартрит	Боль в костях
Расстройства со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Эректильная дисфункция Снижение/потеря либидо	Гинекомастия Боль в области молочных желез Атрофия яичек Боль в тестикулах	Расстройство эякуляции	
Расстройства общего характера и состояние в месте введения препарата	Астения	Утомляемость Эритема в месте инъекции Воспаление в месте инъекции Боль в месте инъекции Реакция в месте инъекции Отек	Летаргия Боль Дрожь Сонливость	Боль в груди Дистазия Гриппоподобный синдром Пирексия	Недомогание
Лабораторные анализы и исследования			Повышение аланин-амино-трансферазы Повышение аспартат-амино-трансферазы Повышение креатинина крови Повышение мочевины крови Увеличение массы тела	Повышение щелочной фосфатазы крови Повышение температуры тела Снижение массы тела	Повышение кровяного давления

Трипторелин вызывает временное повышение содержания тестостерона в кровотоке в течение первой недели после первой инъекции препарата с замедленным высвобождением. Вследствие этого у небольшого количества больных (<5%) может наблюдаться временное ухудшение симптомов и признаков рака предстательной железы (эфект «вспышки»), что обычно проявляется в усилении мочевых симптомов (<2%) и метастатической боли (5%). Эти состояния следует лечить симптоматически. Эти симптомы являются временными и обычно исчезают через одну-две недели. Отмечались единичные случаи обострения симптомов заболевания – либо развитие непроходимости уретры, либо компрессия костного мозга метастазами. Поэтому в течение первых нескольких недель терапии необходимо вести внимательное наблюдение за пациентами с метастатиче-

скими поражениями позвоночника и/или непроходимостью верхних или нижних мочевыводящих путей. Применение агонистов ГнРГ для лечения рака предстательной железы может привести к уменьшению костной массы, что может стать причиной остеопороза и повышенного риска переломов костей. У пациентов, получавших лечение аналогами ГнРГ, отмечалось увеличение содержания лимфоцитов. Этот вторичный лимфоцитоз, вероятно, связан с индуцируемой ГнРГ кастрацией и указывает на то, что половые гормоны вовлечены в инволюцию тимуса. У женщин Как следствие снижения содержания эстрогенов, наиболее часто отмечавшимися побочными эффектами (с ожидаемой частотой у 10% женщин или выше) были головная боль, по-

нижение либидо, нарушение сна, изменения настроения, диспареуния, дисменорея, генитальное кровотечение, синдром гиперстимуляции яичников, гипертрофия яичников, тазовая боль, боль в животе, вульвовагинальная сухость, гипергидроз, приливы жара. Были зарегистрированы следующие побочные эффекты, рассматривавшиеся как вероятно связанные с лечением трипторелином. Большинство из этих эффектов известны как связанные с биохимической или хирургической кастрацией. Частота развития побочных эффектов классифицируется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($от \geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечасто* ($от \geq 1/1000$ до $< 1/100$). Не было надлежащей возможности определять частоты побочных эффектов после начала поставок препарата на рынок. Следовательно, частота таких эффектов отмечалась как «неизвестно».

Классы систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Расстройства со стороны иммунной системы				Реакции гиперчувствительности
Психические расстройства	Нарушение сна Перепады настроения	Депрессия*	Депрессия**	Тревожность Спутанность сознания
Расстройства со стороны нервной системы	Головная боль			Головокружение
Расстройства со стороны органов зрения				Снижение остроты зрения Зрительные расстройства
Расстройства со стороны органов слуха и лабиринта				Вертиго/головокружение
Сосудистые расстройства	Приливы жара			
Расстройства со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения				Одышка
Желудочно-кишечные расстройства		Тошнота Боль в животе Дискомфорт в области живота		Диарея Рвота
Расстройства со стороны кожи и подкожной ткани	Гипергидроз			Ангионевротический отек Зуд Сыпь Крапивница
Расстройства со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани		Артралгия Мышечные судороги		Миалгия Мышечная слабость
Расстройства со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Диспареуния Дисменорея Генитальное кровотечение (меноррагия, метроррагия) Снижение либидо Синдром гиперстимуляции яичников Гипертрофия яичников Тазовая боль Вульвовагинальная сухость	Боль в области молочных желез		Аменорея
Расстройства общего характера и состояния в месте введения препарата		Эритема в месте инъекции Воспаление в месте инъекции Боль в месте инъекции Увеличение массы тела		Пирексия Недомогание
Лабораторные анализы и исследования				Повышение кровяного давления

* при длительном применении

** при кратковременном применении

В начале лечения очень часто ($\geq 10\%$) могут обостряться симптомы эндометриоза, включая тазовую боль и дисменорею, что ассоциировано с периодом начального переходящего повышения содержания эстрадиола в плазме. Эти симптомы являются временными и обычно исчезают через одну или две недели.

В течение одного месяца после первой инъекции может развиваться генитальное кровотечение, включая меноррагию, метроррагию.

При применении препарата при лечении бесплодия, его комбинация с гонадотропинами может приводить к синдрому гиперстимуляции яичников. Могут наблюдаться гипертрофия яичников, тазовая боль и/или боль в животе.

Длительное применение аналогов ГнРГ может приводить к снижению костной массы, что является фактором риска остеопороза.

У детей

Частота развития побочных эффектов классифицируется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($от \geq 1/100$ до $< 1/10$). Не было надлежащей возможности определять частоту побочных эффектов после начала поставок препарата на рынок. Следовательно, частота таких эффектов отмечалась как «неизвестно».

Классы систем органов	Очень часто	Часто	Частота неизвестна
Расстройства со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности
Психические расстройства		Депрессия Перепады настроения	Эмоциональная лабильность Нервозность
Расстройства со стороны нервной системы		Головная боль	
Расстройства со стороны органов зрения			Снижение остроты зрения Зрительные расстройства
Сосудистые расстройства		Приливы жара	
Расстройства со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения			Носовое кровотечение
Желудочно-кишечные расстройства			Рвота Боль в животе Дискомфорт в области живота
Расстройства со стороны кожи и подкожной ткани			Ангионевротический отек Сыпь Крапивница
Расстройства со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани			Миалгия

Классы систем органов	Очень часто	Часто	Частота неизвестна
Расстройства со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Генитальное кровотечение Влагалищное кровотечение	
Расстройства общего характера и состояния в месте введения препарата		Боль Эритема Эритема в месте инъекции Воспаление в месте инъекции Боль в месте инъекции	Недомогание
Лабораторные анализы и исследования			Повышение кровяного давления Увеличение массы тела

Противопоказания

- повышенная чувствительность к трипторелину или другим аналогам гонадотропин-рилизинг гормона
- беременность, период лактации

Лекарственные взаимодействия

При использовании трипторелина в сочетании с другими препаратами, изменяющими секрецию гонадотропина гипофизом, должны быть приняты специальные меры предосторожности, рекомендуется тщательно контролировать уровни гормонов.

Особые указания

Использование агонистов ГнРГ может привести к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Предварительные данные свидетельствуют о том, что у мужчин применение бисфосфонатов в комбинации с агонистами ГнРГ может уменьшить потерю минеральной плотности костей. Особая осторожность необходима в отношении больных с дополнительными факторами риска развития остеопороза (например, хроническое злоупотребление алкоголем, курительщики, длительная терапия препаратами, снижающими МПКТ, например, противосудорожными препаратами или кортикостероидами, семейный анамнез остеопороза, недоождение).

В редких случаях лечение агонистами ГнРГ может выявить наличие ранее неизвестной гонадотрофной аденомы гипофиза. У этих пациентов может проявиться апоплексия гипофиза, характеризующаяся внезапной головной болью, рвотой, нарушением зрения и офтальмоплегией.

Сообщалось об изменениях настроения, включая депрессию. Во время лечения следует пристально следить за пациентами с депрессией.

Диферелин® 3,75 мг содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну дозу, то есть по существу препарат «без натрия».

Внимание следует уделять пациентам, получающим антикоагулянты, так как в месте инъекции потенциально могут появиться гематомы.

Рак предстательной железы

Первоначально, трипторелин, как и другие агонисты ГнРГ, вызывает кратковременное повышение уровня тестостерона в сыворотке. Как следствие, в течение первых недель лечения иногда могут развиваться отдельные случаи преходящего ухудшения признаков и симптомов рака предстательной железы. На начальном этапе лечения следует рассмотреть необходимость дополнительного введения подходящего антиандрогенного препарата для противодействия первоначальному росту уровня тестостерона и ухудшению клинических симптомов.

Небольшое количество пациентов могут испытывать временное ухудшение признаков и симптомов рака предстательной железы и временное усиление метаболических болей, которые можно лечить симптоматически.

Как и при лечении другими агонистами ГнРГ, наблюдались единичные случаи компрессии спинного мозга или обструкции уретры. Если развивается компрессия спинного мозга или почечная недостаточность, должно быть начато стандартное лечение этих осложнений, а в крайних случаях должна быть рассмотрена необходимость немедленной орхиэктомии (хирургической кастрации). Тщательный контроль показан в течение первой недели лечения, особенно у пациентов, страдающих метастазами в позвоночник, с риском компрессии спинного мозга, а также у больных с обструкцией мочевого тракта. По этой же причине под особым наблюдением в начале лечения должны находиться пациенты с предполагаемыми симптомами компрессии спинного мозга.

После хирургической кастрации трипторелин не вызывает дальнейшего снижения уровня тестостерона в сыворотке крови.

Долгосрочная андрогенная депривация либо после двусторонней орхиэктомии, либо после применения аналогов ГнРГ связана с повышенным риском потери МПКТ и может привести к остеопорозу и повышенному риску переломов костей.

Кроме того, по эпидемиологическим данным, было замечено, что при андрогенной блокаде у пациентов могут развиваться метаболические изменения (например, нарушение толерантности к глюкозе), или повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, проспективные данные не подтвердили связь между лечением аналогами ГнРГ и увеличением сердечно-сосудистой смертности. Пациентов с высоким риском развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний необходимо тщательно оценивать перед на-

чалом лечения и адекватно контролировать во время терапии андрогенной блокадой.

Применение трипторелина в терапевтических дозах приводит к подавлению системы «гипофиз – половые железы». Нормальная функция обычно восстанавливается после прекращения лечения. Поэтому результаты диагностических тестов функции системы «гипофиз – половые железы», проводимых во время лечения и после прекращения лечения аналогами ГнРГ могут вводить в заблуждение.

В начале лечения может наблюдаться транзиторное повышение уровня кислой фосфатазы.

Может быть полезной периодическая проверка уровня тестостерона в плазме точным методом, он не должен превышать 1 нг/мл.

У женщин

До назначения Диферелина® 3,75 мг необходимо подтвердить, что пациентка не беременна.

Применение агонистов ГнРГ может вызывать снижение МПКТ в среднем на 1% в месяц в течение шестимесячного периода лечения. Снижение МПКТ на каждые 10% приводит к двух- или трехкратному увеличению риска переломов.

Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что у большинства женщин восстановление костной массы происходит после прекращения терапии.

Нет никаких конкретных данных о пациентах с установленным остеопорозом или с факторами риска развития остеопороза (например, хроническое злоупотребление алкоголем, курительщики, длительная терапия препаратами, снижающими МПКТ, например, противосудорожные препараты или кортикостероиды, семейный анамнез остеопороза, недоождение, например, анорексия нервоза). Поскольку снижение МПКТ, вероятно, будет более опасным у этих пациентов, возможность лечения трипторелином должна рассматриваться индивидуально после тщательной оценки соотношения «польза/риск». Следует рассмотреть вопрос о дополнительных мерах в целях противодействия потере МПКТ.

Женское бесплодие

Созревание фолликулов, индуцированное путем инъекции трипторелина в комбинации с гонадотропинами, может значимо повышаться у некоторых предрасположенных пациенток, особенно в случаях поликистозного заболевания яичников. Как и при лечении другими аналогами ГнРГ, были сообщения о синдроме гиперстимуляции яичников, связанном с использованием трипторелина в комбинации с гонадотропинами.

Яичниковый ответ на ассоциацию трипторелин-гонадотропин может быть различным при одинаковой дозе у различных пациенток и, в определенных случаях, от одного цикла к другому у одной и той же пациентки.

Индуцируемая овуляция должна мониторироваться под строгим медицинским наблюдением с точным и регулярным биологическим и клиническим контролем: частая оценка эстрогена плазмы и ультраструктура. Если яичниковый ответ избыточен, рекомендуется прервать стимуляцию путем прекращения инъекций гонадотропина.

У больных с почечной или печеночной недостаточностью трипторелин имеет средний период полувыведения 7–8 часов по сравнению с 3–5 часами у здоровых людей. Несмотря на это длительное воздействие, трипторелин не будет присутствовать в крови в момент переноса эмбриона.

Эндометриоз и лечение фибромиомы матки перед хирургическим вмешательством

Регулярное применение, каждые четыре недели, одного флакона Диферелина® 3,75 мг приводит к постоянной гипогонадотропной аменорее.

Если генитальное кровотечение встречается после истечения первого месяца терапии, должен быть измерен уровень эстрадиола в плазме. Если этот уровень ниже 50 пг/мл, необходимо исключить возможное органическое поражение.

Поскольку менструации должны прекратиться во время лечения трипторелином, пациентка должна быть проинструктирована, чтобы уведомить ее врача, если регулярные менструации сохраняются. Необходимо использовать негормональные методы контрацепции в течение всего периода лечения, включая один месяц после последней инъекции.

Оварияльная функция возобновляется после окончания лечения, и овуляция происходит приблизительно через 2 месяца после последней инъекции.

Рекомендуется во время лечения миомы матки регулярно определять размер миомы. Было несколько сообщений о кровотечениях у больных с подслизистой миомой матки вследствие терапии аналогами ГнРГ. Как правило, кровотечение происходило через 6–10 недель

после начала терапии.

Преждевременное половое созревание

Лечение детей трипторелином должно проводиться под общим наблюдением детского эндокринолога или педиатра, или эндокринолога, имеющих опыт в лечении центрального преждевременного полового созревания.

Лечение детей с прогрессирующими опухолями головного мозга должно проводиться после тщательной индивидуальной оценки соотношения «польза/риск».

У девочек начальная стимуляция гонад может привести к вагинальному кровотечению легкой или умеренной интенсивности в течение первого месяца лечения.

После прекращения лечения возобновляется развитие признаков полового созревания.

Информация в отношении фертильности у пациентов, получавших аналоги ГнРГ в детстве, ограничена. У большинства девочек регулярные менструации начинаются в среднем через один год после прекращения терапии.

Должно быть исключено ложное преждевременное половое созревание (опухоль или гиперплазия гонад или надпочечников) и гонадотропин-независимое преждевременное половое созревание (тестостоксикоз, семейная гиперплазия клеток Лейдига).

МПКТ может уменьшаться во время терапии ГнРГ при центральном преждевременном половом созревании. Тем не менее, после прекращения лечения происходит последующее восстановление набора массы костей и лечение, в конце концов, не оказывает влияния на максимальную костную массу в позднем подростковом возрасте.

Эпифизеолиз головки бедренной кости может быть обнаружен после прекращения лечения ГнРГ. Предположительная теория этого явления заключается в том, что низкие концентрации эстрогенов в период лечения агонистами ГнРГ могут ослабить эпифизальную пластинку. Увеличение скорости роста после прекращения лечения впоследствии приводит к снижению силы, необходимой для смещения эпифиза.

Беременность и период лактации

Беременность

Трипторелин не должен использоваться во время беременности, так как использование агонистов ГнРГ во время беременности связано с теоретическим риском аборта или отклонений в развитии плода. До начала лечения потенциально фертильные женщины должны быть тщательно обследованы, чтобы исключить беременность. Негормональные методы контрацепции следует использовать во время терапии и до возобновления менструаций. Беременность должна быть исключена перед назначением Диферелина® 3,75 мг, в том числе перед использованием для лечения бесплодия.

Когда трипторелин используется в этой ситуации, нет никаких клинических доказательств причинной связи между трипторелином и любых последующих аномалий созревания яйцеклетки или течения беременности или исхода беременности.

Лактация

Трипторелин не должен использоваться во время грудного вскармливания.

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

Никаких исследований влияния Диферелина® 3,75 мг на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводилось. Тем не менее, способность управлять автомобилем и работать с механизмами может снизиться в результате головокружения, сонливости и расстройств зрения, которые могут быть либо нежелательными эффектами лечения, либо проявлениями основного заболевания.

Передозировка

При передозировке показано симптоматическое лечение.

Форма выпуска и упаковка

Лиофилизат помещен во флакон из слегка затемненного стекла, укуренный резиновой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой контроля первого вскрытия. 2 мл растворителя помещают в ампулу из бесцветного стекла типа 1.

1 флакон с препаратом, 1 ампулу с растворителем, 1 стерильный одноразовый шприц вместимостью 3 мл и 2 стерильные одноразовые иглы помещают в контурную ячейковую упаковку. Одну контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель/Упаковщик

Ипсен Фарма Биотек, Франция

Владелец регистрационного удостоверения

ИПСЕН Фарма, Франция

Адрес организации на территории Республики

Казахстан, принимающей претензии (предложения) по

качеству лекарственных средств от потребителей и

ответственной за пострегистрационное наблюдение за

безопасностью лекарственного средства:


Представительство АО ИПСЕН PHARMA (ИПСЕН ФАРМА) в РК

050040 г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 45, оф. 2

Тел./факс: 8 (727) 264-64-48, 264-66-20, 264-67-15

Адрес электронной почты: info@ipsen.kz

PK-LIC-5Nn003064



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 54 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

Диабет. Время менять представления



Э.К. Мухамеджанов, Э.А. Апсаров
АО «Научный центр противомикробных препаратов», г. Алматы

Изменение стиля жизни привело к драматическому увеличению диабета 2 типа (2Д) [1]. Считают, что в механизме развития диабета лежит развитие инсулинрезистентности (ИР), т.е. нарушение ответа инсулин-зависимых тканей к гормону. Для преодоления ИР организм начинает секретировать добавочное количество инсулина (развивается гиперинсулинемия), но эта адаптивная реакция не исправляет положения.

Хотя в настоящее время общепринято, что диабет не вылечивается, но врачи успокаивают больных тем, что умеют бороться с его осложнениями. И действительно фармакологические фирмы производят и продолжают создавать все новые препараты для профилактики и лечения неблагоприятных последствий СД2. Им это выгодно – процветает бизнес, но, к сожалению, не решается сама проблема диабета и число больных постоянно растет. В мире сейчас у 366 миллионов СД2, а к 2030 г. их число возрастет до 552 млн [2]. Экономические траты, связанные с лечением увеличиваются, а научные направления в этой области, к сожалению, диктуются фармфирмами и ежегодные научные конгрессы по диабету зачастую превращаются в рекламу фармпрепаратов.

Какова же причина развития СД2?

Диабет относится к заболеваниям обмена веществ и, в первую очередь, нарушениям энергетического баланса. Процесс энергообразования является ключевым аспектом жизнедеятельности организма, а глюкоза – главным энергетическим материалом. Это связано с тем, что головной мозг в качестве источника энергии использует исключительно глюкозу и при снижении ее

концентрации в крови вдвое ниже нормы в мозг поступает недостаточно энергии и происходит его отключение (мгновенная потеря сознания), а через пять минут гибель клеток мозга и смерть организма [3]. Поэтому в поддержании гомеостаза (равновесия) глюкозы участвуют все регуляторные системы, все виды обмена.

Углеводы составляют более половины калорийности рациона или при потребности обычного молодого здорового мужчины весом 70 кг в 3000 ккал в сутки поступает 375 г глюкозы. Свободной глюкозы (глюкозы в крови) содержится всего 5 г (это из расчетов, что при концентрации глюкозы 100 мг% или 1 г/л и при объеме крови в 5 литров общее содержание глюкозы составит 5 г), в виде гликогена печени организм может депонировать около 80 г глюкозы. В мышцах можно запастись до 300 г глюкозы. По расчетам вроде отмечается баланс между поступлением углеводов и их содержанием в организме. Однако эти расчеты правомерны, если поток поступающей глюкозы будет эквивалентен величине ее расхода.

В первую очередь в эти расчеты в современных условиях нужно включить повышенные траты глюкозы на обеспечение интеллектуальных и операторских видов

деятельности и снижение величины потребления глюкозы на физическую работу. Происходит перераспределение потока глюкозы в мышцы и печень. Известно, что в печени можно запастись до 10% глюкозы в виде гликогена, а в мышцах лишь до 1%, но из-за общей массы количество гликогена мышц почти в четыре больше, чем в печени. Возникает развитие дисбаланса, который выражается в снижении использовании гликогена мышц (в среднем на 50%) и увеличение трат гликогена печени.

Встает законный вопрос, как выйти из такого дисбаланса? Недоиспользование 150 г гликогена мышц приводит к снижению величины утилизации углеводов для пополнения запасов гликогена. Концентрация глюкозы в крови должна поддерживаться на гомеостатическом уровне и даже после принятия пищи не повышается выше 10 мМ (в количественном выражении это 10 г глюкозы). Следовательно, возникает избыток в 140 г глюкозы. Мозг до следующего приема пищи полностью использует гликоген печени, поэтому для восстановления запасов гликогена печени требуется 80 г глюкозы, но это уже учтено по количеству углеводов в рационе, поэтому избыток глюкозы самое выгодно было бы сжечь.

При поступлении углеводов с пищей происходит повышение концентрации глюкозы в крови, что способствует секреции гормона инсулина, который стимулирует утилизацию глюкозы инсулин-зависимыми тканями и тормозит глюконеогенез (эндогенное образование глюкозы), что способствует поддержанию гомеостаза глюкозы. Основным потребителем глюкозы являются скелетные мышцы, которые обуславливают более 70% стимулируемого инсулином ее поглощения [6]. Глюкоза, поступающая из кровотока в мышцы, под влиянием гексокиназы подвергается фосфорилированию (превращается в глюкозо-6-фосфат). Это, с одной стороны, предотвращает возможность обратного выхода глюкозы из мышцы (в мышцах отсутствует фермент глюкозо-6-фосфатаза), а, с другой стороны, включается метаболический конвейер по ее дальнейшему превращению [4]. Активность гексокиназы регулируется АТФ/АДФ коэффициентом, т.е. при снижении величины потребления энергии АТФ происходит повышение коэффициента и ингибирование гексокиназы и, как следствие, отмечается блокирование поступления глюкозы в мышцу, т.е. развивается ИР. Напротив, процессы, идущие с потреблением АТФ, будут приводить к понижению коэффициента, и способствовать активации гексокиназы и увеличению поступления глюкозы в мышцу.

Следовательно, ИР надо рассматривать, как отражение снижения интенсивности протекания энергезависимых процессов. Именно поэтому физическая активность (усиление энерготрат) является ключевым аспектом снижения ИР. Кроме того, мышцы, составляя половину тощей массы, определяют и азотистый баланс. Известно, что на образование пептидной связи затрачивается ЗАТФ (плата за точность и скорость анаболического процесса). Если учесть тот факт, что средний белок содержит около 100 пептидных связей, а в сутки синтезируется тысячи белков, то понятно, что процесс синтеза белка

является самым энергезатратным процессом в клетке (основным потребителем АТФ) и, соответственно, является важнейшим регулятором коэффициента АТФ/АДФ и величины поступления глюкозы в мышцу.

Поступление пищи и включение метаболических конвейеров по ее утилизации имеет определенную динамику. После еды (абсорбтивный период) активируются процессы «ремонта» износившихся белковых и клеточных структур и запасаания избыточного потока энергии. Пищевые соединения в определенной степени являются информационными сигналами, какие метаболические конвейера и с какой скоростью необходимо включить для их утилизации. Это осуществляется посредством экспрессии генов (прочитывания генетической информации – транскрипции), с одной стороны, и регуляции скорости воспроизводства белков, ответственных за протекание этих реакций – трансляции, с другой, [6].

Эффективность протекания этих процессов зависит от адекватного поступления строительного (аминокислоты) и энергетического (глюкоза, жиры) материалов и секреции регуляторных соединений, в частности инсулина. Здесь отмечается взаимовлияние между компонентами пищи и инсулином – нутриенты способствуют секреции инсулина, а инсулин активирует их включение в метаболические процессы.

Для протекания процесса синтеза белка необходимо не только количество поступающего белка, но и его качественный состав, от чего будет зависеть анаболическое свойство белка. Соответственно, большим анаболическим эффектом обладают полноценные белки. Если учесть тот факт, что в организме постоянно происходят процессы кругооборота белка (синтез/распад), то для его поддержания требуется дополнительное количество энергии, что отражается на уровне основного обмена [10]. Кроме того, ряд факторов влияют на скорость

синтеза белка и, в первую очередь, на этапе трансляции. Так аминокислота лейцин оказывает прямое влияние на mTORкиназу [5], которая вызывает активацию киназы трансляции. Поэтому увеличение лейцина в диете способствует улучшению толерантности к глюкозе, предотвращению развития стеатоза печени, снижению уровня воспаления в жировой ткани и восстановлению инсулинового сигнала в мышцах, печени и жировой ткани у мышей на высокожировой диете. Более того, лейцин, устраняя ряд метаболических нарушений в сыроворотке и тканях, может являться важным фактором окружающей среды в отношении профилактики и лечения СД2 и метаболического синдрома [11]. При СД2 снижается анаболический ответ на инсулин [12]. Снижение величины синтеза белка под влиянием кортизола, воспалительных цитокинов и гипокинезии (факторы, тормозящие синтез белка на этапе трансляции) вызывает ухудшение утилизации глюкозы и развитие ИР [13, 14], что свидетельствует о координирующей роли процесса синтеза белка в регуляции утилизации глюкозы. Сама физическая нагрузка способствует активации процесса агрегации рибосом, поэтому после ее выполнения в течение нескольких часов отмечается повышение синтеза белка и основного обмена. Снижение тощей (белковой) массы тела происходит преимущественно за счет мышечной [15]. Половые гормоны (тестостерон у мужчин и эстрогены у женщин) способствуют активации синтеза белка и их снижению [16] приводит к развитию ИР. Скелетная мышца, помимо локомоторной функции, принимает участие в регуляции гомеостаза глюкозы, поэтому при снижении мышечной массы (саркопении) могут развиваться нарушения гомеостаза глюкозы [17].

Современные рафинированные продукты с низким содержанием клетчатки характеризуются высоким гликемическим коэффициентом (ГИ), поэтому являются фактором риска в развитии СД2. Но

только ли рафинированные продукты стали причиной высокого уровня СД2? Если раньше трудовая деятельность человека начиналась с восходом солнца и заканчивалась при его заходе, то сейчас и с заходом солнца не останавливается деятельность человека, т.е. период трудовой деятельности человека значительно увеличился. При этом все больше физический труд замещается интеллектуальными и операторскими видами деятельности. А рекламируемый умный дом, так это вообще предлагается работа с пультом, который обеспечит нам возможность, сидя в кресле включить или выключить свет, телевизор и т.д. Известно, что при физической деятельности используется преимущественно энергия жиров, а при умственной – глюкозы. Поэтому изменение характера жизнедеятельности человека привело к снижению использования энергии жиров и их накоплению (росту ожирения), тогда как увеличение потребности в глюкозе привело к развитию ее дефицита. Другими словами для современного человека характерно состояние «дефицита» (глюкозы) на фоне «изобилия» (жиров).

С точки зрения диетологии следовало бы снизить в рационе долю жиров и увеличить количество углеводов. Но здесь возникли определенные трудности. Даже в тощем мясе содержится до 30% жиров, а при снижении жира в мясе оно становится невкусным («подошва»), т.е. вкусная пища оказалась вредной, а полезная несъедобной. Поэтому было предложено ряд технологий по удалению жира из продукта, в частности жарка на решетке, чтобы жир стекал или удалялся.

В отношении углеводов также возникла масса проблем. Запасная форма глюкозы гликоген имеет ветвистую структуру и из-за гидрофильности притягивает много воды, т.е. занимает много места в клетке. Поэтому при поступлении избыточного количества углеводов они просто «сбрасываются» в жир, который, занимая мало места, обладает высокой энергоемкостью.

Организм фактически может депонировать избыточный поток энергии только в виде жиров.

Перед человеком встала проблема недостаточной обеспеченности мозга в глюкозе. Прием глюкозы с пищей, с одной стороны, приводит к секреции инсулина и снижению работоспособности, а, с другой стороны, усугубляет проблему ожирения. Поэтому диетологи вынуждены рекомендовать не только снизить в рационе жиры, но и углеводы, а это неблагоприятно сказывается на энергетическом обеспечении мозга.

У спортсмена уровень инсулина понижен и это и понятно, так как глюкоза на мышечную работу поступает без участия инсулина. При этом активируется АМФ зависимая протеинкиназа, которая способствует транспорту глюкозы в мышцу по инсулиннезависимому пути. Если глюкоза может поступать в мышцу для ее работы без инсулина, тогда зачем мышце нужен инсулин?

Инсулин влияет на синтез белка, воздействуя на транскрипцию ДНК, трансляцию РНК(8) и активацию mTOR и S6K1 киназ [9]. На процесс синтеза белка необходимы аминокислоты, поступление которых в мышцу повышается под влиянием инсулина. В качестве источника энергии при повышении уровня инсулина может выступать только глюкоза, так как инсулин блокирует окисление жиров и тем самым выводит их из энергетического обеспечения организма. Инсулин через инсулиновый рецептор активирует переносчик (ГЛЮТ-4), что способствует поступлению глюкозы в клетку. Поступающая глюкоза сразу подвергается фосфорилированию, т.е. превращается в глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф), поэтому в чистом виде глюкозы в мышце нет. Обратно уже глюкоза выйти из мышцы не может, так как в ней отсутствует фермент Г-6-Фаза. Поэтому поступившая глюкоза может использоваться только на деятельность самой мышцы.

Это было обусловлено принципом существования, так как если животное или человек не сможет

догнать (добыть) пищу, то они просто бы погибли от голода. Однако плата за это – развитие гипогликемии, так как гликоген печени может обеспечить только половину суточной потребности мозга в глюкозе. При голодании более 12 часов включается механизм эндогенного синтеза глюкозы (глюконеогенеза). К сожалению, субстратом для глюконеогенеза служат аминокислоты, т.е. используются функциональные белки. В первую очередь снижение тощей массы идет за счет мышечной [8].

В связи с характером жизнедеятельности, в зависимости от влияния факторов окружающей среды в организме происходит экспрессия генов и образование мРНК, ответственных за синтез белков – рабочих инструментов, исполняющих генетические программы организма. Этот этап биосинтеза белка называется транскрипцией или прочитывание генетической информации.

В соответствии с принципом гомеостаза глюкоза после превращения в Г-6-Ф должна подвергаться дальнейшему окислению. На этапе гликолиза (анаэробное окисление глюкозы) процесс заканчивается образованием пировиноградной кислоты (пирувата). Однако концентрация пирувата жестко контролируется, поэтому для дальнейшего протекания гликолиза необходимо превращение пирувата по следующим путям: 1) восстановление пирувата в молочную кислоту (лактат), 2) переаминирование пирувата в аланин, 3) карбоксилирование пирувата в щавелевоуксусную кислоту (ЩУК) и 4) декарбоксилирование в ацетил-КоА. Наиболее простой путь это образование лактата. К сожалению, при этом, с одной стороны, прекращается дальнейшее окисление глюкозы, а, с другой стороны происходит депонирование восстановленных эквивалентов, что способствует нарушению окислительно/восстановительных реакций. Это может привести к нарушению процессов жизнедеятельности, поэтому как адаптивная реакция про-

исходит торможение гликолиза за счет снижения активности ключевых ферментов гликолиза гексокиназы и фосфофруктокиназы в дозо-зависимой манере [18]. Более предпочтительно переаминировать пируват в аланин, но для этого необходимо поступление донаторов аминок групп, в частности лейцина. В этом случае лейцин будет способствовать растормаживанию гликолиза и улучшать усвоение глюкозы, т.е. снимать проявления ИР. В аэробных условиях превращение пирувата осуществляется или путем добавления к нему углерода – превращение в ШУК, или, напротив,

отнятием углерода – превращение в ацетил-КоА. Эти превращения пирувата осуществляются за счет пируваткарбоксилазы и пируватдегидрогеназного комплекса. В качестве коферментов для этих ферментов выступают ионы магния, витамин В₁ и липоевая кислота, поэтому при их дефиците ухудшается деятельность этих ферментов и, соответственно, нарушается превращение пирувата и, как результат, будет происходить торможение гликолиза и развиваться проявления ИР.

Таким образом, для объяснения патогенеза сахарного диабета

2 типа необходимо уточнение особенностей процессов энергообразования, а в вопросах профилактики и лечения этого заболевания необходимо уяснение путей улучшения протекания процессов катаболизма глюкозы и использование пищевых соединений, которые будут способствовать этому процессу. Следует знать, что человек все же ленивый по натуре и не особенно хочет придерживаться строгих рекомендаций, которые рекомендуются для больных СД₂, поэтому наша задача облегчить его проблемы в соблюдении мероприятий по поддержанию гомеостаза глюкозы. ■

Список литературы

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782–787
2. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, Fox CS. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham heart study. *Circulation*. 2009;120:212–220
3. Suh SW, Hamby AM, Swanson RA (2007) Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia* 55: 1280–1286
4. Irvin D.M., Tan H. Evolution of glucose utilization: Glucokinase regulator protein. *Mol.Phlyogenet.Evol.*-2013.-V.25.-P.195-203
5. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr.Metab.Cardiovasc Dis*. 2008;18:388–395
6. Iozzo P, Osman S., Glaser M., Knickmeier M., Ferrannini E., Pike V.W., Camici P.G., Law M.P. In vivo imaging of insulin receptors by PET: preclinical evaluation of iodine-125 and iodine-124 labelled human insulin. *Nucl Med Biol*. 2002; 29(1): 73–82
7. DeFronzo RA, Ferrannini E, Sato Y, Felig P, Wahren J. Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. *J Clin Invest*. 1981;68:1468–1474
8. Iozzo P, Osman S., Glaser M., Knickmeier M., Ferrannini E., Pike V.W., Camici P.G., Law M.P. In vivo imaging of insulin receptors by PET: preclinical evaluation of iodine-125 and iodine-124 labelled human insulin. *Nucl Med Biol*. 2002; 29(1): 73–82
9. Ueki K, Fruman DA, Brachmann SM, Tseng YH, Cantley LC, Kahn CR. Molecular balance between the regulatory and catalytic subunits of phosphoinositide 3-kinase regulates cell signaling and survival. *Mol Cell Biol*. 2002;22:965–977
10. VisserM., DeurenbergP., vanStaverenW. A., HautvastJ. G. A. J. Restingmetabolicrateanddiet-inducedthermogenesisin youngandelderlysubjects: relationshipwithbodycomposition, fatdistribution, andphysicalactivitylevel. *Am. J. Clin. Nutr.*-1995.-V.61.-P.772-778
11. Y.Macotela, B.Emanuelli, A.M. Bång, D.O.Espinoza, J.Boucher, K.Beebe, W.Gall, C.R.Kahn1 Dietary Leucine - An Environmental Modifier of Insulin Resistance Acting on Multiple Levels of Metabolism *PLoS One*. 2011; 6(6): e21187
12. Bassil MS, Gougeon R. Muscle protein anabolism in type 2 diabetes. *CurrOpinClinNutrMetab Care*.-2013.-V.16.-P.83-8
13. Lang CH, Vary TC, and Frost RA. Acute in vivo elevation in IGFBP-1 decreases plasma free IGF-I and muscle protein synthesis. *Endocrinology*.-2003.-V.144.-P.3922–3933
14. Tang H, Hornstein E, Stolovich M, Levy G, Livingstone M, Templeton D, Avruch J, and Meyuhos O. Amino acid-induced translation of TOP mRNAs is fully dependent on phosphatidylinositol 3-kinase-mediated signaling, is partially inhibited by rapamycin, and is independent of S6K1 and rpS6 phosphorylation. *Mol Cell Biol*.-2001.-V.21.-P.8671–8683
15. CohnS. H., VartskyD., YasumuraS, SawitskyA., ZanziL., VaswaniA., EllisK. J. Compartmentalbodycompositionbasedontotal-bodynitrogen, potassiumandcalcium. *Am. J. Physiol*.-1980.-V.239 (Endocrinol:Metab.2).-P.E524-E530
16. Shah OJ, Anthony JC, Kimball SR, and Jefferson LS. 4E-BP1 and S6K1: translational integration sites for nutritional and hormonal information in muscle. *Am J PhysiolEndocrinol Metab*.-2000.-V.279.-P.E715–E729
17. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R., Gil-Guerrero L. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas*.-2012.-V.71.-P.109–114
18. Leite TC, Coelho RG, Silva DD, Coelho WS, Marinho-Carvalho MM, Sola-Penna M. Lactate downregulates the glycolytic enzymes hexokinase and phosphofructokinase in diverse tissues from mice. *FEBS Letters*.2011;585(1):92–98

Эмпаглифлозин: новая эра в лечении сахарного диабета 2 типа

Т.Ю. Демидова¹ – д.м.н., профессор, В.В. Салухов² – д.м.н.

¹ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», кафедра эндокринологии и диабетологии, г. Москва

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», 1 кафедра терапии (усовершенствования врачей), г. Санкт-Петербург

В статье представлены результаты крупного исследования EMPA-REG OUTCOME, посвященного оценке возможного увеличения выживаемости больных за счет снижения общей и сердечно-сосудистой смертности при применении препарата эмпаглифлозин. Сделан вывод о том, что эмпаглифлозин относится к принципиально новому классу препаратов, обладающих инновационным механизмом действия, не связанным с эффектами или секрецией инсулина. Очевидно, что убедительные доказательства выраженных протективных воздействий на почки, сердечно-сосудистую систему и способность снижать общую и сердечно-сосудистую смертность уже через 3 мес. терапии выводят эмпаглифлозин на особое место в алгоритмах ведения больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая смертность, выживаемость, протективное воздействие на почки, эмпаглифлозин.

T.Yu. Demidova¹ – MD, professor, V.V. Salukhov² – MD

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Department of endocrinology and diabetology, Moscow

² S.M. Kirov Military Medical Academy, 1st Department of therapy (for postgraduate education), Saint-Petersburg

Empagliflozin: a new era in the treatment of diabetes mellitus type 2

The article presents the results of a large study EMPA-REG OUTCOME dedicated to the assessment of the possible increase in patient survival by reducing the total and cardiovascular mortality against the background of use of empagliflozin. It is concluded that empagliflozin represents a fundamentally new class of drugs with innovative mechanism of action not related to the insulin effects or insulin secretion. Obviously, clear evidence of pronounced protective effects on kidneys and cardiovascular system, and the ability to reduce total and cardiovascular mortality after 3 months of therapy allow empagliflozin to occupy a special place in the algorithms for the management of patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: cardiovascular mortality, survival, protective effects on the kidneys, empagliflozin.

В сентябре 2015 г. на конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета в Стокгольме в докладе о результатах исследования EMPA-REG OUTCOME [2] были представлены убедительные доказательства того, что противодиабетическая терапия может увеличивать выживаемость больных, значительно снижая общую и сердечно-сосудистую (СС) смертность. Впервые за многие десятилетия поисков оптимального средства коррекции сахарного диабета (СД) 2 типа был разработан лекарственный препарат для снижения гликемии – эмпаглифлозин, продемонстрировавший снижение общей смертности на 32%, СС смертности на 38% и госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 35% (рис. 1). У 7020 пациентов с длительностью СД 2 типа более 10 лет и установленным СС заболеванием уже через 2–4 мес. терапии эмпаглифлозином стало явным, а через 6 мес.

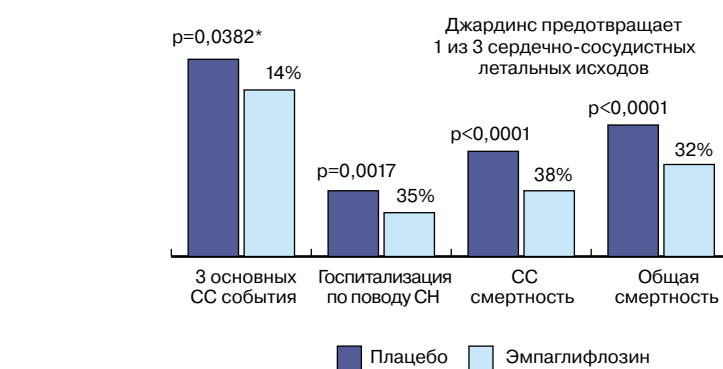
стабилизировалось и прогрессивно нарастало значительное (на 14%) уменьшение кумулятивного количества серьезных нежелательных сосудистых событий (смерть по причине СС заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда [ИМ], нефатальный инсульт). Снижение смертельных случаев по причине СС патологии наблюдалось среди всех диагностируемых категорий (внезапная смерть, усугубление ХСН, острый ИМ, инсульт, другие случаи смерти по причине СС патологии). Кроме того, исследование EMPA-REG OUTCOME, продолжавшееся более 3 лет, подтвердило отличный профиль безопасности ингибитора белков SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2 типа) эмпаглифлозина, значительно снижающего не только гликированный гемоглобин, но и массу тела, микроальбуминурию, артериальное давление (АД), не изменяя сердечного ритма, не увеличивая

риска гипогликемий, почечных расстройств, инфекций мочевыводящих путей или объемозависимых побочных эффектов, переломов костей, тромбоземболических явлений. Полученные результаты оказались столь впечатляющими, что даже руководители завершившегося эпохального исследования EMPA-REG OUTCOME не смогли дать исчерпывающего объяснения тем механизмам, которые обеспечили беспрецедентные эффекты. Были инициированы дополнительные исследовательские программы, проведены post-hoc анализы, экспертные совещания, что дало возможность сформулировать четкое понимание новых возможностей лечения СД 2 типа и признание нового вектора в стратегии и методах профилактики сосудистых диабетических проявлений.

Хорошо известно, что СД 2 типа является тяжелым хроническим прогрессирующим заболеванием, рас-

пространенность которого неуклонно растет во всем мире [1]. Управление этим заболеванием на протяжении многих лет было направлено на профилактику как острых, так и хронических осложнений и предусматривало коррекцию множества метаболических, гемодинамических, неврологических нарушений и снижение веса, что требует многофакторной терапии. Современные алгоритмы ведущих ассоциаций мира индивидуализируют целевые значения гликемического контроля в зависимости от возраста, стажа СД, склонности к гипогликемии, наличия сопутствующих заболеваний, а также уделяют особое внимание вопросу безопасности гипогликемизирующей терапии. Использование различных по механизму действия классов сахароснижающих препаратов и их комбинаций, как показывают исследования последних лет, сопряжено с различными долгосрочными результатами терапии. Эти результаты обусловлены различным прямым влиянием на СС систему, печень, почки, различиями в рисках гипогликемических реакций и влиянии на массу тела, а также дополнительными эффектами лекарственных средств.

Традиционная противодиабетическая терапия (метформин, производные сульфонилмочевины, глитазоны, инсулин), а также новые классы инкретиновых препаратов (ингибиторы дипептидилпептидазы-4 [ДПП-4], агонисты глюкагоноподобного пептида-1 [ГПП-1]) направлены контролируют уровень глюкозы крови, опосредуя свои эффекты через влияние инсулина на ткани-мишени, и их эффективность напрямую зависит от его уровня и активности. Большая часть противодиабетических препаратов различными механизмами обеспечивает стимуляцию секреции и/или синтеза инсулина, воздействуя на β -клетки поджелудочной железы, характеризуясь при этом большей или меньшей безопасностью. Другие препараты – метформин и пиоглитазон – восстанавливают нарушенные в тканях-мишенях эффекты инсулина. Все пациенты с СД 2 типа характеризуются инсулинорезистентностью (ИР) от умеренной до тяжелой степени, ассоциированной с множественными метаболическими аномалиями, ожи-



* - статистическая значимость была показана при $p>0,0498$

Рисунок 1. Основные результаты исследования EMPA-REG OUTCOME (адаптировано из Zinman B. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (22): 2117–28)

рением и артериальной гипертензией (АГ), которые признаются независимыми и мощными факторами СС риска. На фоне указанных выше классов препаратов неизбежно происходит ускользание гипогликемизирующего действия, поскольку масса и функция β -клеток перманентно снижаются, что приводит к неизбежной прогрессии СД 2 типа и требует усиления терапии.

Новый класс препаратов – ингибиторы белков SGLT2. Они обладают новым, по сути инновационным механизмом действия, не связанным с эффектами или секрецией инсулина [3], поскольку снижают гликемию путем выведения глюкозы с мочой. Вместо коррекции инсулинозависимых механизмов углеводного метаболизма ингибиторы SGLT2 селективно и обратимо блокируют натрий-зависимую реабсорбцию глюкозы в почечных канальцах, усиливая ее выведение с мочой, и пропорционально снижают уровень гликемии [4]. Таким образом, управление параметрами глюкозы впервые осуществляется без участия инсулинозависимых механизмов, не за счет усиления утилизации глюкозы тканями или уменьшения эндогенной продукции, а путем устранения повышенной реабсорбции глюкозы в почках, вызывая фармакологическую глюкозурию (60–70 г глюкозы в сут.), что открывает уникальные возможности в терапии СД 2 типа.

Реабсорбция глюкозы – это сложный эволюционно сложившийся механизм, направленный на поддержание энергетического баланса

и сохранение основного источника энергии – глюкозы. В норме глюкоза реабсорбируется с участием белков-транспортёров SGLT1 и SGLT2 пропорционально ее концентрации в кровотоке и количеству, профильтрованному клубочками, поэтому глюкоза не поступает в мочу. Количество белков-переносчиков в апикальной мембране проксимальных канальцев строго ограничено, и их полное насыщение глюкозой обеспечивает ее максимальную реабсорбцию. При уровне глюкозы крови выше 10 ммоль/л (так называемого «почечного порога») почки не в состоянии осуществлять реабсорбцию всей фильтруемой глюкозы. Доказано, что длительная гипергликемия, характерная для декомпенсированного СД, парадоксально повышает активность и экспрессию белков-котранспортёров глюкозы и натрия в почечных канальцах, позволяя усиленно возвращать их обратно в кровоток. Это замыкает порочный круг патогенетических нарушений на уровне почек («почечный цикл»), поддерживает гипергликемию, усиливает инсулинорезистентность и дисфункцию β -клеток, ухудшает течение СД2 и затрудняет адекватный метаболический контроль [4].

Новая стратегия управления СД 2 типа с применением ингибиторов SGLT2 обеспечивает нормализацию уровней гликемии, уменьшает системную глюкозотоксичность, не вызывает гипогликемических реакций и сопряжена с множеством дополнительных положительных эффектов. Осуществляя контроль гликемии без участия инсулина, ингибиторы

SGLT2 приводят к снижению концентрации инсулина в сыворотке крови, а секреция инсулина подавляется. Многие серьезные работы [5, 6] продемонстрировали способность ингибиторов SGLT2 повышать чувствительность к инсулину и даже описали ряд механизмов. Эугликемические клэмп-исследования подтвердили, что лечение ингибиторами SGLT2 на протяжении 2 нед. улучшает опосредованную инсулином утилизацию глюкозы в тканях на 20–25%. Очевидно, что между известными классами противодиабетических препаратов существуют значительные различия в механизмах действия и, соответственно, в ожидаемом влиянии на метаболизм и гемодинамику, воздействию на функцию почек и СС систему, что и убедительно продемонстрировало исследование EMPA-REG OUTCOME (рис. 1).

Для понимания патогенетической обоснованности инновационной стратегии стоит вспомнить гипотезу «бережливого» генотипа, выдвинутую более 50 лет назад (1962) [7] для заболеваний, связанных с образом жизни, таких как АГ, СД 2 типа и др. Предполагается, что наш генотип развивался в «бережливом» режиме, поскольку люди жили в условиях голода и тяжелой физической активности, вырабатывая и закрепляя механизмы сохранения всех доступных источников энергии. Вместе с этим цивилизация развивалась в «растратном» направлении, стремясь к научно-техническому прогрессу, насыщению и отдыху, расширяя калорийность питания. Конфликт между «бережливым» генотипом и «растратной» цивилизацией может лежать в основе развития СД 2 типа и других заболеваний. Сокращение потребления глюкозы и калорий до уровня, сравнимого с «историческим», может во многом решить проблему контроля подобных заболеваний, что, однако, маловероятно в современных условиях. Тем не менее данная гипотеза открывает новую возможность ликвидировать метаболические заболевания путем коррекции механизмов «бережливого» генотипа, трансформируя его в «растратный» генотип. Так, применение ингибиторов SGLT2 блокирует проявления «бережливого» генотипа

и его клинические последствия путем усиленного выведения такого источника энергии, как глюкоза. Появление препаратов класса ингибиторов SGLT2 пока не следует рассматривать как универсальный способ достижения целевого контроля СД 2 типа, однако, если их грамотно применять на фоне ограничения потребления калорий, можно говорить о новой, более эффективной, патогенетически обоснованной терапевтической стратегии и ожидать значительного улучшения результатов терапии. Именно это подтвердило исследование EMPA-REG OUTCOME (рис. 1), впервые предоставив свидетельства снижения СС смертности и СС событий за счет противодиабетических средств.

Что нам известно о препаратах класса ингибиторов SGLT2 на сегодняшний день, кроме инновационного механизма действия, рассмотренного выше? Мы знаем, что многие описанные эффекты пока не следует расценивать как класс-эффекты, поэтому корректно говорить о фармакологических свойствах конкретных лекарственных веществ. Говоря об эмпаглифлозине (использованного в исследовании EMPA-REG OUTCOME), можно утверждать, что на фоне его применения пациенты не только достигают качественного гликемического контроля, как на фоне всех известных ранее противодиабетических средств. Одновременно с нормализацией гликемии ингибиторы SGLT2 исправляют целый ряд метаболических и гемодинамических нарушений, признанных мощными независимыми факторами риска СС заболеваний [3]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин продемонстрировал улучшение со стороны всех диагностированных СС заболеваний, включая ХСН и ИМ, достоверно замедлял прогрессию хронической болезни почек (ХБП) на 44%, достоверно сокращал общую смертность на 32% и СС смертность на 38% у пациентов с СД 2 типа. Другими словами, зарекомендовал себя в качестве нового препарата, спасающего жизнь [2]. Чем же обусловлены столь беспрецедентные результаты, какие механизмы, описанные на сегодняшний день, объясняют эти достижения?

Во-первых, необходимо подчеркнуть, что выведение глюкозы с мочой приводит к отрицательному энергетическому балансу, поскольку глюкоза – основной энергетический субстрат. Вследствие деликатного вмешательства в энергетический баланс организм за сутки теряет до 300 ккал, в результате происходит постепенное, но уверенное снижение массы тела не менее чем на 2–3 кг уже в первые месяцы терапии. Ингибиторы SGLT2 осуществляют важный сдвиг в общем метаболизме, сначала уменьшая окисление глюкозы, а уже через 2–4 нед. лечения усиливая окисление жиров [5, 6]. Так, через 4 нед. приема эмпаглифлозина окисление глюкозы понижается на 60%, а окисление жира повышается на 20% на фоне смешанной пищи, в то время как дапаглифлозин приводит к повышению окисления жира на 14% и снижению окисления глюкозы на 20% [5]. Интересно, что впервые клинически значимое снижение веса сохраняется на продолжительный срок (по крайней мере пока продолжалась терапия, в рамках исследований на 3–4 года) и не характеризуется быстрым возвратом потерянной массы тела. Приблизительно 2/3 потерянного веса составляет жировая ткань, при равной доле регресса подкожного и висцерального жирового депо [8]. Таким образом, противодиабетическая терапия приводит к уменьшению выраженности ожирения, улучшению чувствительности к инсулину, изменяет функциональные, эндокринные и паракринные характеристики адипоцитов. В силу коррекции веса уменьшается потребность в медикаментозной терапии, изменяется СС прогноз и функция почек, улучшается качество жизни.

Во-вторых, в силу своего механизма действия ингибиторы SGLT2 уменьшают канальцевую реабсорбцию не только глюкозы, но и Na^+ , что сопровождается дополнительным натрийуретическим/диуретическим эффектами и может приводить к умеренному (на 5–10%) снижению внеклеточного объема жидкости [9], устойчивому росту гематокрита (на 4,8%), отражая снижение внутрисосудистого объема, к снижению АД и улучшению функции почек. Все эти эффекты, безусловно, взаимосвязаны. Так, тесная

корреляция между реабсорбцией Na^+ , увеличением АД и клубочковой гипертензией/гиперфильтрацией не вызывает сомнений как при СД, так и без него. Повышенная реабсорбция Na^+ почками приводит к положительному балансу Na^+ , что отражается на показателях АД, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и концентрации самого Na^+ в почечных канальцах [10], которые неминуемо нарастают. В результате длительного удержания Na^+ развивается стойкая АГ (более выражено нарастает систолическое АД), утрачивается способность к адекватному снижению кровяного давления ночью (снижается менее чем на 10%), возрастает внутриклубочковое давление и СКФ, увеличивается объем жидкостей тела [11], что имеет крайне негативное прогностическое значение [11, 12]. Удержание Na^+ и воды играет большую роль в повышении пред- и постнагрузки на сердце, приводит к периферическим отекам и застою крови в легких и в конечном счете к госпитализациям по разным причинам. Пациенты с СД, субклинической дисфункцией сердца и нарушением функции почек могут быть особо чувствительными к удержанию жидкости.

Натрийуретический/диуретический эффекты ингибиторов SGLT2 в сочетании со снижением массы тела способствуют стабильному снижению систолического/диастолического АД в среднем на 4–5 мм рт.ст. [7], а также нормализуют внутриклубочковое давление и СКФ, уменьшают солевую нагрузку на почечные канальцы [10, 13, 14]. Проверка дополнитель-

ных данных исследования EMPA-REG OUTCOME продемонстрировала, что снижение систолического и диастолического АД было очень значительным через 1 мес., достигло максимума через 4 мес. (~5/2,5 мм рт.ст.) и коррелировало по времени как со снижением СС смертности, так и с количеством госпитализаций в связи с ХСН. Эксперты утверждают, что ингибиторы SGLT2 у больных СД действуют подобно тиазидным диуретикам в малых дозах, переводя сольчувствительное состояние в сольнечувствительное, что приводит к снижению АД и восстановлению его суточного ритма [15–17]. Хорошо доказано, что диуретики [18] и ограничение приема соли [19] нормализуют среднесуточный ритм АД, восстанавливая ночное падение [20, 21], и похоже, что ингибиторы SGLT2 оказывают аналогичное действие. Эффекты ингибиторов SGLT2 по снижению кровяного давления были подтверждены и несколькими мета-анализами [22, 23], показавшими, что среднее снижение офисного систолического АД в положении сидя в плацебо-контролируемых программах составляет 4,3 мм рт.ст. и 4,5 мм рт.ст. при амбулаторном наблюдении [24]. Особенно важно, что снижение АД не сопровождается повышением частоты сердечных сокращений и не зависит от сопутствующей антигипертензивной терапии [22], что дает основания считать, что ингибирование SGLT2 уменьшает тонус симпатической нервной системы или влияет на другие нейрогуморальные факторы, контролирующие АД

без увеличения ЧСС.

Таким образом, на фоне ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина, в дополнение к улучшению гликемии и снижению веса, в силу влияния на баланс Na^+ , появляется диуретическое действие, снижение системного АД, а также улучшение внутриклубочкового давления и СКФ. Выдвигается постулат, что благоприятное действие эмпаглифлозина достигается в значительной степени за счет прямого гемодинамического/СС эффекта, связанного со снижением АД и внутрисосудистого объема у пациентов с СД 2 типа и продолжительной дисфункцией миокарда. Предупреждая задержку Na^+ и воды, периферический застой крови и застой крови в легких, повышая конечное диастолическое давление в желудочке и давление на стенку сосудов, эмпаглифлозин, вероятно, должен снижать не только риск госпитализаций по поводу ХСН, но и риск желудочковых аритмий. Вполне оправданно ожидать, что препараты класса ингибиторов SGLT2 будут снижать риск СС заболеваний при СД 2 типа, независимо от его гипогликемического воздействия, хотя на сегодняшний день это доказано только для эмпаглифлозина.

Особого внимания заслуживает понимание тесной взаимосвязи СД и ХБП, которая диагностируется на различных стадиях в среднем у 35–40% пациентов с СД 2 типа и сочетается с повышенной смертностью [25]. Столь высокая распространенность ХБП у инсулинорезистентных больных СД 2 типа вполне понятна, поскольку они

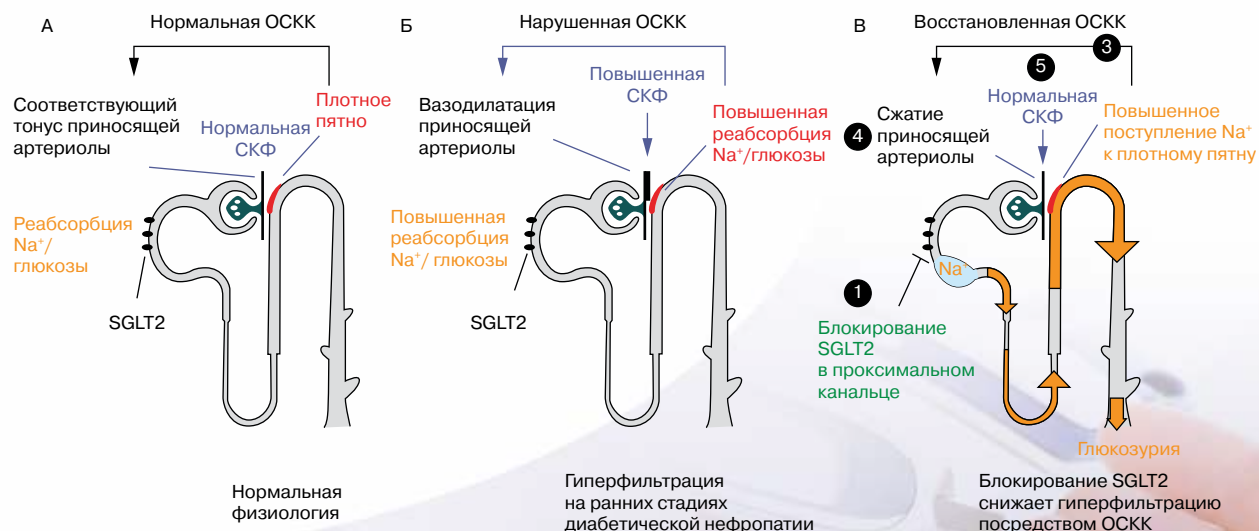


Рисунок 2. Клубочко-канальцевая обратная связь в норме, при СД 2 типа и ингибировании SGLT2

Обозначения: иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину.

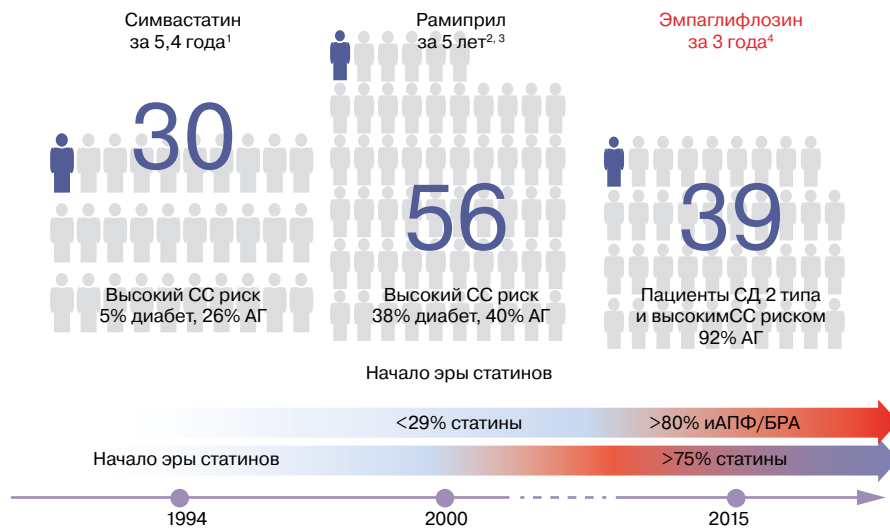


Рисунок 3. Препараты, доказавшие снижение смертности у больных СД 2 типа с высоким СС риском

¹ 4S Investigators. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383–89.

² HOPE Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–53.

³ HOPE Investigators. Evid. Based Med. 2000; 5:47. www.trialresultscenter.org/study2606-HOPE.htm/

⁴ Zinman B. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Circulation*. 2014; 130:102.

имеют сопутствующую АГ, характеризуются повышенной сольчувствительностью и увеличением объемов жидкостей тела, в развитии которых удержание Na^+ почками играет серьезную патогенетическую роль [11]. Повышение клубочкового капиллярного давления обычно проявляется уже на ранних стадиях СД 2 типа в силу синергичного влияния указанных выше факторов (гипергликемии, АГ, ожирения и задержки Na^+), часто сопровождается альбуминурией, способствуя развитию ХБП, прогрессирующей до почечной недостаточности тяжелых стадий [11]. Пациенты с СД и ХБП имеют высокий и очень высокий СС риск и составляют популяцию, требующую безотлагательной интенсивной терапии, направленной на коррекцию всех имеющихся рисков. Однако важно, что интенсивный гликемический контроль имеет ключевое значение в профилактике ХБП на ранних стадиях, снижает суррогатные маркеры почечных осложнений, но становится менее значимым при тяжелых стадиях почечных осложнений [15]. Международные руководства по лечению АГ у больных СД рекомендуют применять ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в качестве первостепенных препаратов, а целевым АД

считают уровень 130–140/80 мм рт.ст., даже после изменений образа жизни [26]. Аналогичная терапевтическая стратегия применяется при ХБП у пациентов с протеинурией, например, в случае диабетической нефропатии. Несмотря на оптимизированный контроль глюкозы и использование средств, блокирующих РАС, у пациентов с СД 2 типа сохраняется повышенный риск смерти и осложнений по сердечно-почечным причинам [27]. Американская диабетическая ассоциация (АДА) считает одной из главных задач нормализацию АД в ночное время, во сне и сокращение нагрузки на СС систему [28]. Клиническая практика подтверждает, что назначение диуретиков снижает клубочковое давление и оказывает защитное действие на функцию почек, что уже учитывают при выборе комбинированной терапии [29, 30].

Оценка почечных результатов продолжительной терапии эмпаглифлозином была одной из предварительно спланированных целей исследования EMPA-REG OUTCOME, но результаты были определены в отсроченном статистическом анализе. Так, возникновение или ухудшение нефропатии имело место у 12,7% (525 из 4124 пациентов) в группе эм-

паглифлозина и у 18,8% (388 из 2061 пациентов) в группе плацебо, что демонстрирует значительное снижение относительного риска (ОР) на 39%. Указанный положительный эффект эмпаглифлозина был показан во всех заранее заданных подгруппах и для обеих доз (10 и 25 мг) эмпаглифлозина. Возникновение или ухудшение нефропатии, или смерть по СС причинам также происходили значительно реже в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо. Прогрессирование ХБП до макроальбуминурии наблюдалось у 11,2% (459 из 4091 пациентов) в группе эмпаглифлозина и у 16,2% (330 из 2033 больных) в группе плацебо. Таким образом, статистически значимое снижение ОР составило 38%. Удвоение уровня креатинина в сыворотке произошло у 1,5% (70 из 4645 пациентов) в группе эмпаглифлозина и у 2,6% (60 из 2323 больных) в группе плацебо, т.е. статистически значимое снижение ОР составило 44%. Заместительная почечная терапия была начата для 0,3% (13 из 4687 пациентов) в группе эмпаглифлозина и для 0,6% (14 из 2333 больных) в группе плацебо; статистически значимое снижение ОР составило 55%. Не наблюдалось статистически значимой разницы между группами по частоте

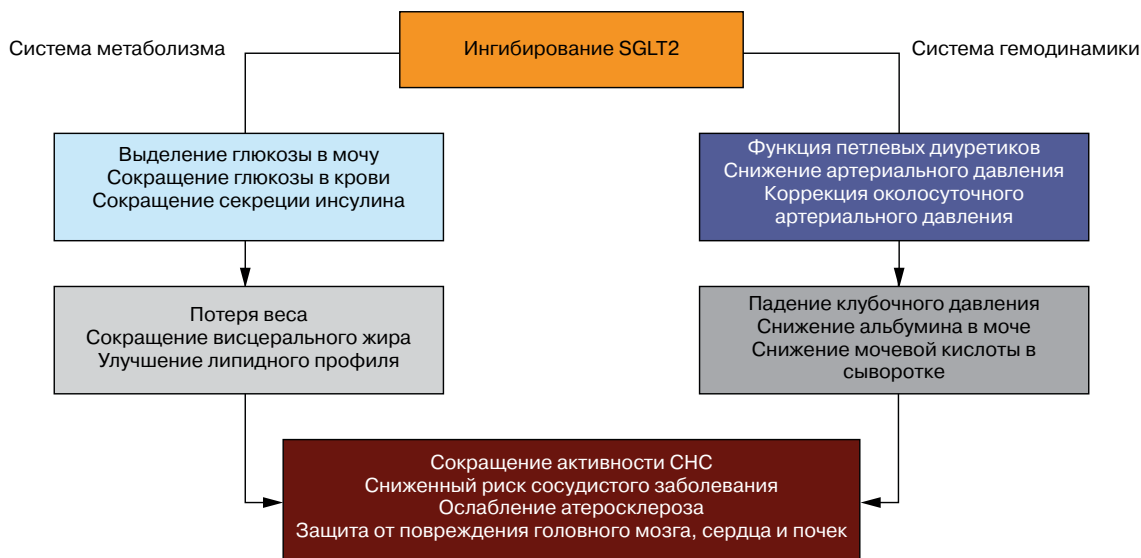


Рисунок 4. Ингибирование SGLT2 многофункционально снижает СС риски. Монотерапия ингибиторами SGLT2 сокращает множество прочих рисков. Первичное действие ингибиторов SGLT2 – простое выделение глюкозы с мочой с целью достижения отрицательного баланса глюкозы и энергетического баланса. Однако предполагается наличие вторичных изменений не только в метаболизме, но и в гемодинамической системе. Наконец, оба механизма имеют синергичное влияние, таким образом снижая множество СС рисков и, следовательно, предотвращая развитие осложнений СС системы и почек, а также их исходы

возникновения альбуминурии, которая развивалась у 51,5% (1430 из 2779 пациентов) в группе эмпаглифлозина и у 51,2% (703 из 1374 больных) в группе плацебо. Все указанные выше результаты наблюдались в популяции пациентов, у которых АД надежно контролировалось на фоне широкого использования блокаторов РАС, являющихся рекомендуемым стандартом лечения ХБП у пациентов с СД 2 типа.

Какие механизмы лежат в основе защитного воздействия эмпаглифлозина на почки? Вероятно, они многокомпонентны и включают в себя как косвенные (снижение гликемии, АД, веса и т.д.), так и прямые реноваскулярные эффекты, играющие важную патогенетическую роль [31, 32]. Сокращая реабсорбцию Na^+ в проксимальных почечных канальцах, эмпаглифлозин увеличивает содержание Na^+ в первичной моче и его транспорт к плотному пятну (macula densa), ответственному за активацию механизмов обратной канальцево-клубочковой связи (ККС). Именно плотное пятно, по всей видимости, контролирует диаметр приносящей артериолы в зависимости от концентрации Na^+ в первичной моче, приводя к афферентной вазоконстрикции и снижению гиперfiltrации при повышении его уровня [22] (рис. 2). В работах

с участием пациентов с СД 1 типа и гиперfiltrацией эмпаглифлозин снижал внутривенное давление примерно на 6–8 мм рт.ст. [21], несмотря на низкое давление в почечных клубочках, сокращая клубочковую гипертензию. Полученные данные по почечной ветке в исследовании EMPA-REG убедительно доказывают выраженную нефропротективную эффективность эмпаглифлозина, однако механизмы продолжают изучаться.

Влияние ингибиторов SGLT2 на липидный спектр признается незначительным по сравнению с гемодинамическими эффектами. Лечение приводит лишь к незначительному повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), не изменяя, однако, соотношение холестерина ЛПНП/ЛПВП, и к снижению содержания триглицеридов в плазме [23]. Динамика липидных показателей, скорее всего, обусловлена улучшениями углеводного обмена, снижением веса, а также ИР и гиперинсулинемии, хотя прямые механизмы, ответственные за изменения липидного профиля, остаются не до конца понятными и требуют дальнейшего изучения.

Суммируя вышеизложенное, можно говорить о том, что в лице эмпаглифлозина мы имеем крайне инте-

ресный класс противодиабетической терапии, с инновационным механизмом действия и множественными благоприятными кардиометаболическими/гемодинамическими и иными эффектами. Ингибирование SGLT2 в почках при СД 2 типа приводит к множественным метаболическим изменениям, например снижению уровня HbA1c, уменьшению массы тела, усилению окисления жиров и др., что отражается на функции сердца, сосудов, почек и уменьшает общую и СС смертность. Прямое влияние эмпаглифлозина на СС/гемодинамические параметры играет ключевую роль в СС пользе, которая наблюдалась от применения этого антидиабетического средства. Исследование EMPA-REG OUTCOME [2] – это первое исследование, в ходе которого были получены свидетельства снижения крупных СС событий – MACE (СС смерть, нелетальный ИМ, нелетальный инсульт) на 14% за счет противодиабетического средства. Во-первых, первичный исход был обусловлен в основном снижением СС смертности, и наблюдалось поразительное отсутствие связи между тремя компонентами MACE: 1) снижение нелетального ИМ немного и незначительно ($p=0,22$); 2) повышение инсульта немного, но незначительно ($p=0,22$); 3) значительное снижение СС смерти на 38% ($p=0,001$).

Во-вторых, в отличие от других вмешательств, эффективно уменьшающих СС риск, например, снижение уровня холестерина ЛПНП и АД, преимущество эмпаглифлозина по сравнению с плацебо проявилось очень рано, а снижение в первичном исходе стало очевидным через 3 мес. после начала применения эмпаглифлозина. В-третьих, беспрецедентное благоприятное воздействие эмпаглифлозина на снижение случаев смерти и госпитализаций по причине ХСН на 35%. Эти результаты (рис. 3) еще предстоит изучить во многих отношениях и, главное, правильно имплементировать в клиническую практику. Предстоит установить, применимы ли результаты исследования EMPA-REG OUTCOME к профилям других пациентов и носят ли они классовый эффект. Тем не менее класс препаратов SGLT2 является чрезвычайно важным, качественным скачком вперед в терапевтическом алгоритме лечения СД 2 типа.

Противодиабетическое действие эмпаглифлозина имеет уникальные особенности:

1. Выраженное и быстрое (в первый день приема) снижение гликемии как натощак, так и постпрандиально, глюкозозависимое снижение уровней HbA1c.
2. Фармакологически умеренная глюкозурия, что требует тщательного соблюдения гигиенических мероприятий.
3. Возможность назначения при любом стаже СД, независимо от секреции инсулина.
4. Возможность использовать в сочетании с любым из пероральных и инъекционных противодиабетических средств, кроме агонистов ГПП-1 (для России).
5. Назначение 1 таблетки (10 или 25 мг) в день в любое время суток, вне зависимости от приема пищи, обеспечивает высокую приверженность терапии

и качество жизни.

6. Отсутствие гипогликемических реакций при приеме препарата.
7. Благоприятный профиль безопасности и незначительные потенциальные побочные эффекты.
8. Стойкое снижение массы тела и сохранение эффекта на продолжительный срок.
9. Стойкое снижение АД и улучшение суточного ритма (ночное снижение АД).
10. Натрийуретический/диуретический эффекты.
11. Безопасное снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.
12. Улучшение внутрисердечного давления и СКФ, снижение прогрессии ХБП и риск развития хронической почечной недостаточности.
13. Множественные благоприятные кардиометаболические/гемодинамические эффекты, уменьшение риска госпитализаций по поводу ХСН.
14. Повышает выживаемость пациентов с СД 2 типа, значительно снижая общую и СС смертность уже через 3 мес. терапии.
15. Отсутствие ограничений в отношении сопутствующей терапии.

Уже сейчас очевидно, что убедительные доказательства выраженных протективных воздействий на почки, СС систему и способность снижать общую и СС смертность уже через 3 мес. терапии выводят эмпаглифлозин на особое место в алгоритмах ведения больных СД 2 типа. Важным ограничением для назначения ингибиторов SGLT2 является показатель СКФ, который необходимо оценивать перед назначением, поскольку эффективность терапии зависит от сохранности функции почек, снижается при хронической почечной недостаточности средней степени и, по всей види-

мости, отсутствует при тяжелой. Так, для эмпаглифлозина и канаглифлозина СКФ должна быть более 45 мл/мин., а для дапаглифлозина более 60 мл/мин.

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME породили уверенность в том, что предотвращение наиболее тяжелых макрососудистых осложнений вполне реалистично как у пациентов с большим стажем СД 2 типа и множественными коморбидными состояниями, так и на ранних этапах его развития в отсутствие выраженных функциональных расстройств органов [33]. Впервые применение одного противодиабетического средства из класса ингибиторов SGLT2 реализует концепцию многофакторного управления СД 2 типа, одновременно оказывая положительный эффект в качестве гипогликемизирующих, «гипотензивных» и «диуретических» препаратов, не увеличивая сердечный ритм [31, 34], при этом безопасно снижая уровень мочевой кислоты в сыворотке крови [35], не затрагивая лишь липидные отклонения (рис. 4). Предполагается, что полученные результаты в большей степени обусловлены улучшением гемодинамики, а не обмена веществ, способностью многофункционального сокращения СС рисков, но в то же время и прямыми эффектами на миокард, жесткость сосудов и почки. Разумеется, ингибитор SGLT2 эмпаглифлозин играет исключительную роль в управлении тяжелыми формами СД, однако его применение при более легких формах расстройства метаболизма глюкозы, в дебюте СД не менее актуально и позволит достичь снижения возможных рисков. Ведущие международные ассоциации рекомендуют интенсивно внедрять препараты этого класса в реальную клиническую практику. ■

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Список литературы

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas update poster, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014.
2. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T., Johansen O.E., Woerle H.J., Broedl U.C., Inzucchi S.E. EMPA-REG OUTCOME Investigators (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2015; 373: 2117–28.
3. DeFronzo R.A., Davidson J.A., Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. Diabetes Obes. Metab. 2012; 14 (1): 5–14.

4. Abdul-Ghani M.A., Norton L., DeFronzo R.A. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr. Rev.* 2011; 32: 515–31.
5. Merovci A., Solis-Herrera C., Daniele G., Eldor R., Fiorentino T.V., Tripathy D., Xiong J., Perez Z., Norton L., Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J. Clin. Invest.* 2014; 124: 509–14.
6. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S., Baldi S., Mari A., Heise T., Broedl U.C., Woerle H.J. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Invest.* 2014; 124: 499–508.
7. Neel J.V. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? *Am. J. Hum. Genet.* 1962; 14: 353–62.
8. Bolinder J., Ljunggren Ö., Kullberg J., Johansson L., Wilding J., Langkilde A.M., Sugg J., Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 1020–31.
9. Lambers Heerspink H.J., de Zeeuw D., Wie L., Leslie B., List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15: 853–62.
10. Kimura G., Brenner B.M. The renal basis for salt sensitivity in hypertension. In: Laragh J.H., Brenner B.M., editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management.* New York: Raven Press; 1995. P. 1569–88.
11. McFarlane S.L., Sowers J.M. Treatment of diabetes and hypertension. In: Izzo Jr J.L., Black H.R., editors. *Hypertension primer.* 3rd ed. Dallas: The Council on High Blood Pressure Research. American Heart Association; 2003. P. 488–91.
12. Suzuki M., Kimura Y., Tsumahima M., Harano Y. Association of insulin resistance with salt sensitivity and nocturnal fall of blood pressure. *Hypertension.* 2000; 35: 864–8.
13. Kimura G., Uzu T., Nakamura S., Inenaga T., Fujii T. High sodium sensitivity and glomerular hypertension/hyperfiltration in primary aldosteronism. *J. Hypertens.* 1996; 14: 1463–8.
14. Fukuda M., Kimura G. Pathophysiology of antihypertensive therapy with diuretics. *Hypertens. Res.* 2006; 29: 645–53.
15. Lambers Heerspink H.J., de Zeeuw D., Wie L., Leslie B., List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15: 853–62.
16. Sha S., Polidori D., Heise T., Natarajan J., Farrell K., Wang S.S., Sica D., Rothenberg P., Plum-Morschel L. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16: 1087–95.
17. Lovshin J.A., Gilbert R.E. Are SGLT2 inhibitors reasonable antihypertensive drugs and renoprotective? *Curr. Hypertens. Rep.* 2015; 17:551.
18. Uzu T., Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation.* 1999; 100: 1635–8.
19. Uzu T., Ishikawa K., Fujii T., Nakamura S., Inenaga T., Kimura G. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation.* 1997; 96: 1859–62.
20. Kimura G. Kidney and circadian blood pressure rhythm. *Hypertension.* 2008; 51: 827–8.
21. Kimura G., Dohi Y., Fukuda M. Salt sensitivity and circadian rhythm of blood pressure: the keys to connect CKD with cardiovascular events. *Hypertens. Res.* 2010; 33: 515–20.
22. Baker W.L., Smyth L.R., Riche D.M., Bourret E.M., Chamberlin K.W., White W.B. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2014; 8: 262–75.
23. Oliva R.V., Bakris G.L. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2014; 8: 330–9.
24. Weber M.A., Mansfield T.A., Cain V.A., Iqbal N., Parikh S., Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 211–20.
25. Oliva R.V., Bakris G.L. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2014; 8: 330–9.
26. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu. Rev. Med.* 2015; 66: 255–70.
27. Quamme G.A. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney Int.* 1997; 52: 1180–95.
28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014; 37 (Suppl 1): S14–80.
29. Marre M., Puig J.G., Kokot F., Fernandez M., Jermendy G., Opie L., Moyseev V., Scheen A., Ionescu-Tirgoviste C., Saldanha M.H., Halabe A., Williams B., Mion Junior D., Ruiz M., Hermansen K., Tuomilehto J., Finizola B., Gallois Y., Amouyel P., Ollivier J.P., Asmar R. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1613–22.
30. Bakris G.L., Toto R.D., McCullough P.A., Rocha R., Purkayastha D., Davis P. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int.* 2008; 73: 1303–9.
31. Baker W.L., Smyth L.R., Riche D.M., Bourret E.M., Chamberlin K.W., White W.B. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2014; 8: 262–75.
32. Lovshin J.A., Gilbert R.E. Are SGLT2 inhibitors reasonable antihypertensive drugs and renoprotective? *Curr. Hypertens. Rep.* 2015; 17:551.
33. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F., Borgioni C., Gattobigio R., Filippucci L., Norgiolini S., Bracco C., Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension.* 2004; 43: 963–9.
34. Cherney D.Z., Perkins B.A., Soleymannlou N., Maione M., Lai V., Lee A., Fagan N.M., Woerle H.J., Johansen O.E., Broedl U.C., von Eynatten M. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014; 129: 587–97.
35. Abdul-Ghani M.A., Norton L., DeFronzo R.A. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2015; 309: F889–900.

Впервые опубликовано в журнале «Терапия», №4 (8), 2016 г., стр. 62–72.

Роль поражения венозной системы в патогенезе синдрома диабетической стопы



Г.А. Смирнов – аспирант, В.В. Петрова – к.м.н., доцент, Т. Гвазава – аспирант, А.В. Ремезов – аспирант, В.П. Акимов – д.м.н., профессор
ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург

Цель. Изучить особенности изменения вен нижних конечностей при синдроме диабетической стопы. **Материал и методы.** Проанализированы результаты макро- и микроскопического исследования венозных сосудов нижних конечностей. В ходе исследования изучены препараты, полученные после ампутаций нижних конечностей или во время вскрытия трупов 70 пациентов. Препараты были разделены на 3 группы: 30 препаратов от пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы (СДС), 20 препаратов от пациентов с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) и 20 препаратов от лиц без ранее установленной патологии венозных сосудов нижних конечностей. Проведено макроскопическое исследование с оценкой состояния венозных сосудов. На микропрепаратах, полученных из макропрепаратов, выполнено микроскопическое исследование. Проведено иммуногистохимическое исследование с оценкой степени накопления коллагена IV типа в венозной стенке.

Результаты. Данные макроскопического исследования препаратов вен нижних конечностей показали достоверные различия между препаратами различных групп по таким показателям, как отек паравазальных тканей, толщина венозной стенки, наличие участков расширения диаметра вен, степень паравазального фиброза и наличие тромбов в венах среди препаратов трех групп. Микроскопическое исследование продемонстрировало высокую частоту выявления в венах нижних конечностей у пациентов с СДС интрамурального и паравазального фиброза, дезорганизации мышечного слоя, нарушения пролиферации эндотелия и флелотромбозов при отсутствии явлений хронического воспаления и деструкции клапанного аппарата. При иммуногистохимическом исследовании в 19 из 20 случаев в препаратах вен нижних конечностей при СДС выявлена гиперпродукция коллагена IV типа в субэндотелиальном пространстве.

Заключение. Изменения венозной системы при синдроме диабетической стопы отличны от таковых при ХЗВ и проявляются преимущественным поражением глубоких вен, выраженным фиброзом, склонностью к флелотромбозам при отсутствии поражения клапанов и явлений хронического воспаления венозной стенки.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, хроническое заболевание вен, венозная недостаточность.

G.A. Smirnov, V.V. Petrova, T. Gvazava, A.V. Remezov, V.P. Akimov

The role of the venous system lesion in pathogenesis of diabetic foot syndrome

Objectives. To study the feature changes of the lower limbs veins in the diabetic foot syndrome.

Methods. The results of the macro- and microscopic investigations of the lower limb veins have been analyzed. The preparations obtained after the lower limb amputation or at the autopsy of 70 patients have been studied. The preparations were subdivided into 3 groups: 30 preparations were of the patients with the pyo-necrotic complications of diabetic foot syndrome (DFS), 20 preparations – of chronic venous diseases patients (CVD), 20 – without any lower limb venous pathology. Macroscopic research with venous state estimation has been carried out. Microscopic investigation on micropreparations obtained from macropreparations has been conducted. Immunohistochemical study with the assessment of collagen type IV deposition in the venous wall has been performed.

Results. The results in macroscopic research of the preparations of the lower limb vein have shown the reliable difference between samples of different groups by a number of parameters, such as paravasal tissue edema, vein wall thickness, presence



of areas of veins expansion diameter, paravascular fibrosis and phlebotrombosis. Microscopic research has demonstrated high frequency of intramural and paravascular fibrosis, muscular layer disorganization, endothelial mis-proliferation and phlebotrombosis in the lower limb veins of patients with DFS. There was no incidence of chronic vein wall inflammation and venous valve destruction. During immunohistochemical studies in 19 out of 20 cases the collagen type IV hyperproduction in the subendothelial space has been found out in the lower limb venous preparations in case of DFS.

Conclusion. Changes of the venous system in diabetic foot syndrome differ from those in chronic venous insufficiency and manifest by primary lesions of deep veins, marked fibrosis, tendency towards phlebotrombosis without valve affection as well as chronic inflammations of the venous wall.

Keywords: *diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, chronic venous disease, venous insufficiency.*

Введение

Синдром диабетической стопы (СДС) – одно из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета. При данной патологии имеется поражение всех тканей нижней конечности.

Несмотря на обширное изучение проблем патогенеза и тактики лечения гнойно-некротических осложнений СДС, научные работы, прицельно исследующие явления венозной недостаточности при СДС, отсутствуют. В отечественной и зарубежной литературе описаны лишь единичные наблюдения, носящие случайный, зачастую гипотетический характер [1, 2]. Венозная недостаточность при СДС рассматривается как отдельное сопутствующее заболевание – проявление варикозной болезни вен, с чем легко согласиться ввиду неспецифичности проявлений и широкой распространенности хронических заболеваний вен.

Обозначим, какие составляющие клинической картины синдрома диабетической стопы, по нашему мнению, обусловлены венозной патологией, в т.ч. при наличии гнойно-некротических осложнений. В первую очередь, длительно существующий, ригидный к терапии отек мягких тканей дистальных отделов нижних конечностей. В подавляющем большинстве случаев, венозная недостаточность – не единственная причина застоя жидкости в тканях. У пациентов с СДС также необходимо принимать во внимание наличие местных воспалительных изменений, комплексную сердечно-сосудистую патологию, нефропатию. Тем не менее, отек сохраняется даже при компенсации проявлений соответствующих заболеваний. Вследствие существования перманентного

отека тканей осложняется течение раневого процесса. Рыхлая подкожная клетчатка легче поддается воздействию гнилостной флоры, происходит компрессия капилляров интерстициальной жидкостью – усугубляется гипоксия тканей [3, 4].

Еще один фактор патогенеза раневого процесса при СДС – лимфорея, которая препятствует заживлению ран и не дает перевести влажный некроз в сухой. Также в формировании клинической картины хронической венозной недостаточности у пациентов играет немаловажную роль болевой синдром, обусловленный сдавлением нервных стволов избытком тканевой жидкости, а также регулярно встречающимися тромбозами вен различного калибра. По нашим наблюдениям, пациенты, имеющие текущие или анамнестические тромбозы, страдают гнойно-некротическими осложнениями СДС в более тяжелой форме – IV–V стадия по классификации Wagner. Отмечено также, что у ряда пациентов с СДС без признаков сопутствующей варикозной болезни вен возникают трофические язвы, характерные по локализации и особенностям клинических проявлений как раз для пациентов с хронической венозной недостаточностью [5, 6]. Таким образом, имеются ряд клинических симптомов, указывающих на возможное наличие патологии венозных сосудов нижних конечностей, ухудшающее клиническое течение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы.

Установлено, что расширение венозной стенки при варикозной болезни происходит в результате дисколлагеноза. В результате генетически обусловленной стимуляции активности металлопротеиназ разрушается коллаген III типа, обе-

спечивающий должную прочность сосудистой стенки. При варикозной болезни в матриксе преобладает коллаген I типа, который придает соединительной ткани упругость и эластичность. Нарушается баланс коллагенового матрикса в пользу эластичности за счет прочности [7].

В стенке сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с сахарным диабетом накапливается коллаген IV типа, что приводит к нарушению барьерных свойств сосудистой стенки и стимуляции тромбообразования [8, 9, 10]. При избытке коллагена IV типа в субэндотелиальном пространстве сначала происходит пропитывание глобулинами плазмы (многие из которых находятся в гликозилированном состоянии) стенки сосуда, а затем экстравазация протеинов с дальнейшим исходом в паравазальный фиброз. Данный дисколлагеноз рассматривается как одна из причин микроангиопатии, в т.ч. нефропатии. Такие заболевания почек, как синдром Гудпасчера или синдром Альпорта также вызваны нарушением полимерной структуры молекулы коллагена IV типа [11, 12].

Таким образом, перестройка субэндотелиального пространства – значимое звено патогенеза развития диабетической ангиопатии для сосудов с неразвитым мышечным слоем стенки. Соответственно, имеются предпосылки для развития морфологических изменений вен нижних конечностей при сахарном диабете.

Цель. Изучить особенности изменения вен нижних конечностей при синдроме диабетической стопы.

Материал и методы

Проведение настоящего исследования одобрено этическим комитетом клинической больницы №122

ФМБА России. Для проверки нашего предположения были проведены макро- и микроскопические исследования венозной системы нижних конечностей. Работа выполнена на базе клинической больницы №122 ФБМА России за период 2011–2014 гг. В ходе исследования рассмотрены препараты, полученные после ампутаций нижних конечностей или во время вскрытия трупов 70 пациентов. Препараты были разделены на 3 группы: 30 препаратов от пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы (СДС), 20 препаратов от пациентов с хроническим заболеванием вен (ХЗВ) и 20 препаратов от лиц без ранее установленной патологии венозных сосудов нижних конечностей. Проведено макроскопическое исследование с оценкой состояния венозных сосудов. Затем на микропрепаратах, полученных из макропрепаратов, выполнено микроскопическое исследование.

При макроскопическом исследовании материала оценивались следующие критерии:

- степень выраженности отека конечности;
- наличие участков с увеличением диаметра просвета венозного сосуда и их количество;
- наличие и степень выраженности паравазального фиброза;

- толщина венозной стенки на протяжении;
- наличие и характер тромбов.

Чтобы произвести количественное сравнение изменений в различных группах нами была разработана трехбалльная шкала оценки для каждого параметра по типу «нет изменений» – «умеренно выраженные изменения» – «явно выраженные изменения».

Для выполнения микроскопического исследования было изготовлено 50 микропрепаратов путем приготовления парафиновых блоков, выполнения тонкослойных срезов при помощи микротомы и их окраске гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизон и по методике Masson с последующим микропипированием для выявления характерных изменений в сосудистой стенке и перивазальных тканях.

В дальнейшем на гистологических препаратах всех трех групп, согласно нашему предположению о патогенетическом механизме развития ангиопатии, нами было выполнено иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных мышинных антител к коллагену IV. Исследование выполнено прямым иммуногистохимическим методом по стандартной методике с применением системы EnVision.

Статистическая обработка материала выполнялась при помощи пакета программ прикладного статистического анализа Statistica for Windows 6.0 и Microsoft Excel 2007. Результаты оценивались с применением методик статистического анализа с оценкой критерия Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Данные представлены в формате среднего значения и среднего квадратичного отклонения $M \pm \sigma$.

Результаты

Отек конечности наглядно демонстрирует степень застоя жидкости в нижних конечностях пропорционально нарушению функционирования лимфовенозной системы. При отсутствии отека в соответствующую графу протокола выставлялось 0 баллов. Умеренно выраженный отек, распространяющийся не выше средней трети голени, оценивался в 1 балл. Выраженный отек, присутствующий на протяжении всей голени, в 2 балла.

Наличие участков расширения трактовалось как показатель дезорганизации и дисфункции мышечного слоя венозной стенки, что приводит к нарушению эластичности стенки сосуда, содействует кла-

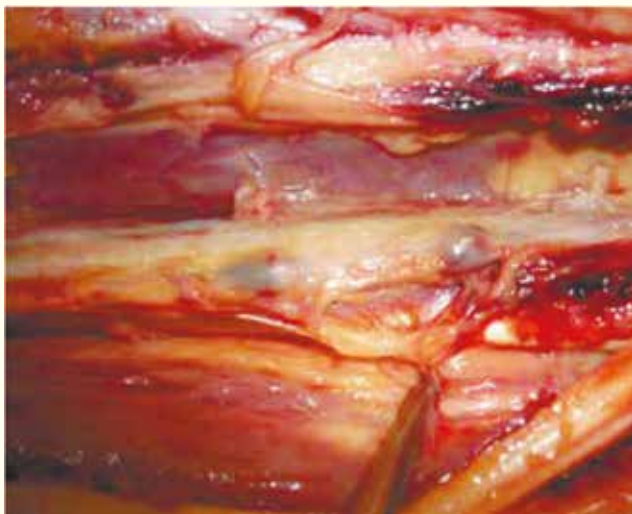


Рисунок 1. Макропрепарат. Задний большеберцовый сосудисто-нервный пучок голени в области средней трети голени. Имеются участки расширения задних большеберцовых вен

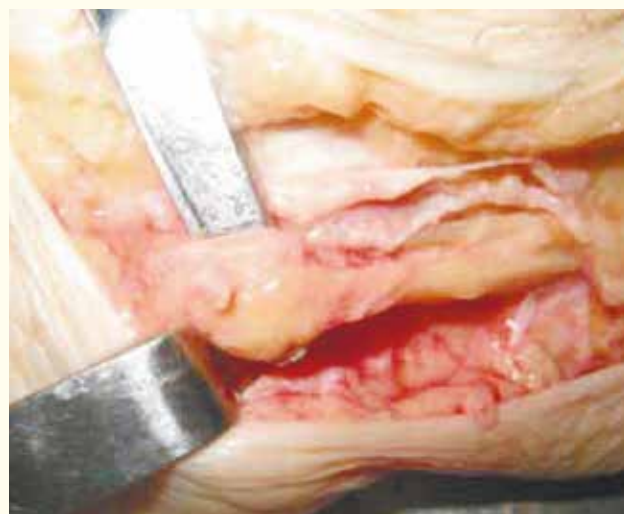


Рисунок 2. Макропрепарат. Задний сосудисто-нервный пучок голени в зоне медиального лодыжкового канала. Отмечается плотное сращение элементов пучка между собой, утолщение стенок фасциального футляра, отечность мягких тканей



панной недостаточности, застою крови и пристеночному тромбообразованию. Принимая во внимание наличие клапанов через каждые 8–10 сантиметров на протяжении венозного сосуда, оценку проводили по следующей шкале: нет расширений – 0 баллов; от 1 до 3 расширений в рамках одного сегмента конечности (потенциальная несостоятельность одного-двух клапанных комплексов) – 1 балл, более 3 расширений (предпосылки для выраженной клапанной недостаточности) – 2 балла (рис. 1).

Выраженность паравазального фиброза оценивалась в качестве показателя диапедеза белка и форменных элементов крови через венозную стенку. Таким образом, устанавливается как сам факт застоя крови в венах нижних конечностей, так и перестройка венозной стенки с увеличением ее проницаемости. По данному показателю оценка выставлялась следующим образом: паравазальный фиброз отсутствует – 0 баллов; умеренный паравазальный фиброз – вена легко выделяется из фасциального футляра и отделяется от других элементов сосудисто-нервного пучка – 1 балл; выраженный фиброз – вена не выделяется из пучка без нарушения ее целостности – 2 балла (рис. 2).

Величина утолщения венозной стенки отражает степень интрамурального фиброза и отека тканей вены. Ввиду патологической перестройки субэндотелиального

пространства (его причины описываются ниже) нарастает фиброз сосудистой стенки, а накопление в субэндотелиальном пространстве гликозилированных белков, деструкция гладких миоцитов и диффузия форменных элементов крови через мышечный слой стенки провоцируют уплотнение стенки сосуда за счет отека и фиброза. Проведено измерение толщины венозной стенки на препаратах вен, полученных от лиц без венозной патологии. Средняя толщина венозной стенки для общей бедренной вены на уровне верхней трети бедра составила $0,25 \pm 0,06$ мм, для задней большеберцовой вены – $0,21 \pm 0,04$ мм, для большой подкожной вены на уровне hiatus saphenous – $0,31 \pm 0,07$ мм, для нее же на уровне нижней трети голени – $0,24 \pm 0,04$ мм. Данные значения соответствуют данным литературы [13, 14] и приняты за норму. Аналогично проведены измерения на препаратах от пациентов с СДС и ХЗВ. Согласно данным литературы [13], при варикозной болезни возможны как атрофические, так и гипертрофические изменения в венозной стенке. При этом толщина самой стенки может возрасти в 2 раза, что сопровождается макроскопическими изменениями вен и типичными клиническими проявлениями венозной недостаточности. Таким образом, решено при измерениях оценивать утолщение стенки: до 30% относительно стандартного значения (незначитель-

ные макроскопические и клинические проявления) – 0 баллов; до 60% (значительные макроскопические и клинические проявления) – 1 балл; свыше 60% (видимые морфологические изменения, сопровождающиеся выраженными клиническими проявлениями) – 2 балла.

Наличие тромбов существенно влияет на гемодинамику, усугубляя застойные явления, что сопровождается выраженным оттоком и болевым синдромом. Тромбообразованию способствуют не только замедление тока крови в расширенных венах, но и дефекты эндотелия вен и модифицированные под действием стабильно повышенной гликемии белки каскада гемостаза, в т.ч. резко теряющий антикоагулянтную активность при гликозилировании антитромбин III [15]. Необходимо также отметить высокую подверженность гликозилированию гепарина, что заметно снижает антикоагулянтную активность молекулы и создает дисбаланс свертывающей системы крови [16].

Отсутствие тромбов при макроскопическом исследовании оценивалось в 0 баллов. Мелкие пристеночные тромбы, не оказывающие существенного влияния на гемодинамику – 1 балл. Крупные гемодинамически значимые тромбы более 50% диаметра сосуда – 2 балла.

На рисунке 3 представлено сравнение итоговых значений по оценке 5 признаков во всех трех группах.

Ввиду того, что в группе пациен-

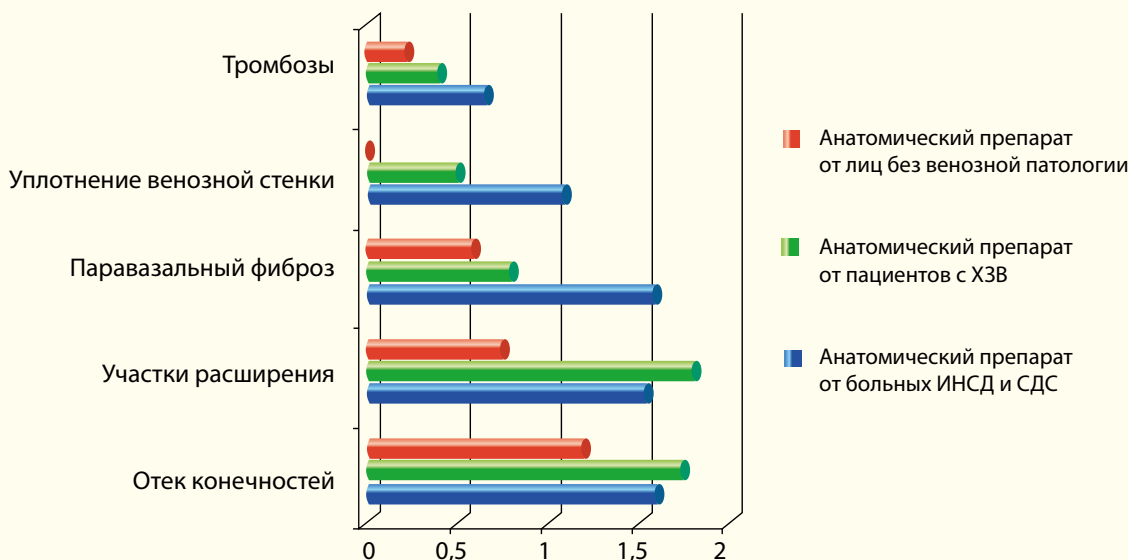


Рисунок 3. Параметры состояния вен у пациентов исследуемых групп

тов с варикозной болезнью, как и в группе пациентов с СДС изменения носят аналогичный характер, проведено гистологическое исследование микропрепаратов, взятых из зон наибольшего изменения соответствующих макропрепаратов. Результаты представлены в таблице.

При микроскопическом исследовании препаратов вен нижних конечностей группы пациентов с СДС отмечены следующие изменения (табл.).

Утолщение сосудистой стенки, обусловленное разрастанием соединительнотканых волокон вокруг

гладкомышечного слоя, что зачастую сопровождалось его атрофией, а также участками накопления соединительнотканых волокон в субэндотелиальном пространстве.

Интрамуральный фиброз в той или иной степени выраженности выявлен во всех препаратах исследуемых

Таблица. Типичные изменения вен нижних конечностей у пациентов с СДС и ХЗВ

Параметр	Глубокие вены при СДС	Поверхностные вены при СДС	Глубокие вены при ХЗВ	Поверхностные вены при ХЗВ
Изменение поперечного сечения сосуда	Чередуются участки расширения и сужения	Чередуются участки расширения и сужения	Просвет сосудов неправильной формы: от щелевидной до фиброэктазии	Просвет расширен, деформирован. Имеются вариксы
Наличие в просвете сосудов тромбов и эмболов	Нефиксированные тромбы с признаками организации	Тромбы отсутствуют	Тромбы различной степени давности	Пристеночные тромбы в области вариксов
Характеристика эндотелия	Эндотелий деструктурирован. Участки повышенной пролиферации чередуются с участками отсутствия эндотелия	Изменения соответствуют аналогичным в глубоких венах, но менее выражены	Равномерная пролиферация эндотелия	Равномерная пролиферация эндотелия
Состояние клапанного аппарата	Не изменены	Не изменены	Атрофичны, часто разрушены	Деформированы, атрофичны, полностью не смыкаются
Толщина сосудистой стенки	Неравномерно увеличена	Неравномерно увеличена	Не изменена	Снижена в области вариксов
Наличие фиброза	Выраженный фиброз стенки сосуда	Умеренный фиброз стенки сосуда	Соединительная ткань замещает гладкомышечные клетки. Фагоцитоз коллагена	Соединительная ткань замещает гладкомышечные клетки. Фагоцитоз коллагена
Состояние слоя гладкомышечных клеток	Волокна гладкомышечных клеток разнонаправлены и частично атрофированы	Волокна гладкомышечных клеток разнонаправлены	Деструктурирован, Лейомиоциты замещены соединительной тканью	Практически полностью разрушен, замещен фиброзом
Наличие воспалительных изменений венозной стенки	Воспалительная инфильтрация выражена слабо	Воспалительная инфильтрация отсутствует	Выраженная инфильтрация	Выраженная инфильтрация
Состояние паравазальных тканей	Выраженный паравазальный фиброз	Умеренный паравазальный фиброз	Диapedез форменных элементов крови в перивазальное пространство. Выраженный отек. Тромбиновые муфты	Диapedез форменных элементов крови в перивазальное пространство. Выраженный отек. Тромбиновые муфты
Клеточный состав инфильтратов	Нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки	–	Нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки	Нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки



дуемой группы. Фиброзные изменения были выражены неравномерно по окружности сосуда – участки избыточного содержания соединительнотканного компонента чередовались с нормальными или даже истонченными участками. Подобные изменения встречались в 93% исследуемого материала.

Выраженный паравазальный фиброз. Изменение также подтверждает данные макроскопического исследования. В ряде наблюдений соединительная ткань объединяла все элементы сосудисто-нервного пучка между собой в единый конгломерат, изменяя форму венозного просвета до щелевидной. Явления паравазального фиброза присутствовали в 83% препаратов.

Деградация и дезорганизация гладких миоцитов. Выраженные атрофические изменения самих миоцитов имелись в единичных наблюдениях, явным нарушением являлась диссоциация клеток с разрушением целостности мышечного слоя, что не может не ослаблять тонус сосуда, ухудшая интенсивность венозного оттока.

Состояние эндотелия. Участки десквамации эндотелия, занимающие до половины окружности сосуда, чередовались с зонами пролиферации с нарушенной структурой. Изменения эндотелия выявлены в 60% препаратов.

Флеботромбоз. В 23% препаратов глубоких вен группы выявлены тромбы различной степени давности. 15% тромбов имели окклюзирующий характер (что приблизительно соответствует наблюдениям при макроскопическом исследовании). 85% тромбов имели признаки организации и ре-

васкуляризации.

Изменения как поверхностных, так и глубоких вен при варикозной болезни более стереотипны. В первую очередь, наблюдалось характерное расширение просвета вен за счет образования вариксов. В отличие от микроскопической картины вен при СДС, при ХЗВ пролиферация эндотелия выглядела более равномерной, со значительно меньшим количеством участков десквамации. В отличие от СДС, отсутствовал выраженный интрамуральный фиброз.

Таким образом, среди морфологических изменений вен при ХЗВ и СДС присутствуют как общие черты, так и ряд существенных отличий. Поэтому дальнейшие исследования были направлены нами на выявление различий в причинах, вызывающих венозные поражения.

Для подтверждения факта накопления коллагена IV типа в сосудистой стенке вен было выполнено иммуногистохимическое исследование. Было исследовано по 10 серий препаратов из исследуемой и контрольной (варикозная болезнь) групп. В 9 из 10 случаев в исследуемой группе выявлены участки склероза венозной стенки, где визуализируется накопление антител к коллагену IV типа. В контрольной группе участки фиброза выявлены в 3 случаях. Значимого накопления антител в зоне фиброза не выявлено.

Обсуждение

Таким образом, макроскопическая картина состояния венозной стенки в трех группах исследуемых препаратов существенно различается. По всем исследуемым параметрам изменения в исследуемых группах

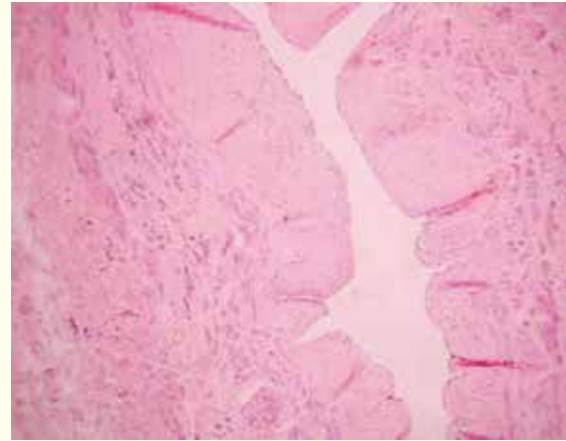


Рисунок 4. Стенка вены при СДС. В стенке вены выраженный склероз, мышечные волокна частично атрофированы, мышечные слои фрагментированы. Эндотелий на большем протяжении отсутствует. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. $\times 100$

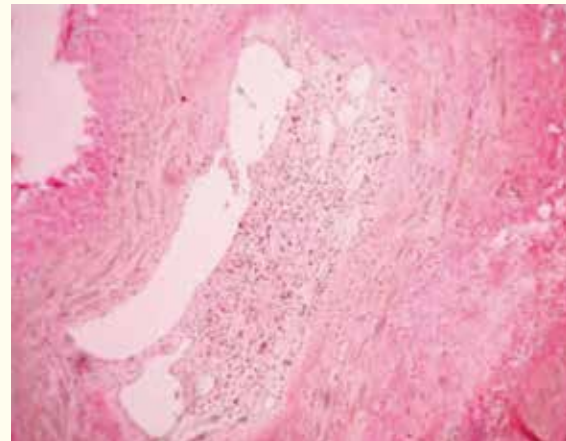


Рисунок 5. Вена нижней конечности при СДС. Организованный тромб в просвете сосуда с элементами васкуляризации и гемосидероза. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. $\times 100$

выражены значительно сильнее относительно группы пациентов без венозной патологии, что свидетельствует о том, что при синдроме диабетической стопы патологические изменения вен нижних конечностей перманентно присутствуют. Характер венозных поражений между группами пациентов с СДС и ХЗВ различается. Тромбообразование в обеих группах обусловлено гемодинамическими причинами, в частности застоем крови в расширенных венах нижних конечностей. Однако при диабете и хронической венозной недостаточности существуют и иные патогенетически обусловленные механизмы активации тромбообразования. В случае варикозной болезни отмечено значительное снижение уровня тканевого активатора плазминогена в эндотелиоцитах, что является достаточным условием для спонтанного пристеночного тромбообразования. При сахарном диабете включение

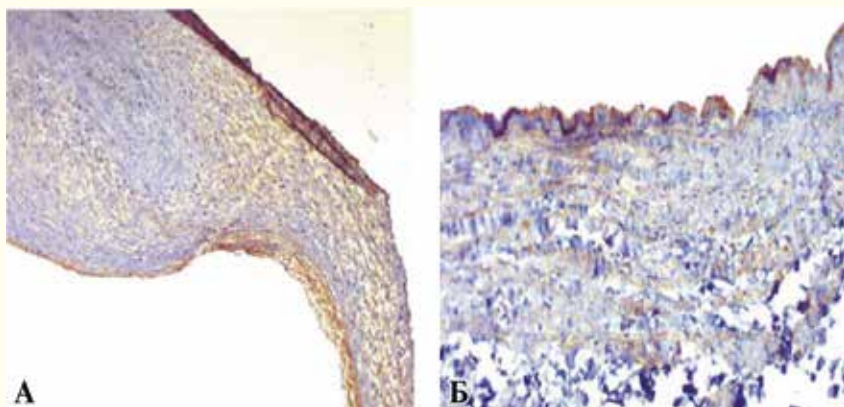


Рисунок 6. Иммуногистохимическое исследование с антителами к коллагену IV типа. А – вена нижней конечности при СДС. Участок утолщения стенки в виде дезорганизации мышечного слоя (сине-голубые элементы) соседствует с истонченным фрагментом с зоной накопления коллагена IV типа (красно-коричневые элементы). Ув. $\times 200$. Б – вена нижней конечности при варикозной болезни. Соединительнотканые элементы равномерно чередуются с гладкомышечными слоями. Ув. $\times 200$

в состав стенки гликозилированного коллагена стимулирует адгезию липопротеинов низкой плотности, что стимулирует формирование атеросклеротических бляшек, и тромбоцитов, способствует фор-

мированию пристеночных тромбов и, в конечном итоге, развитию стеноза и окклюзии просвета сосудов. Таким образом, создаются предпосылки для развития макроангиопатии.

Выводы

Выявленные морфологические изменения вен нижних конечностей при СДС проявлялись в виде интрамурального и паравазального фиброза, утолщения венозной стенки, сегментарного расширения диаметра вен, перестройкой субэндотелиального пространства.

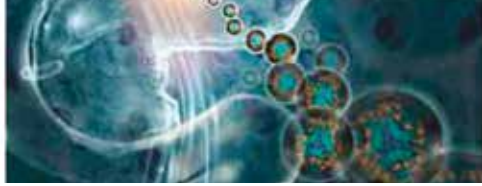
Морфологические изменения венозной стенки при синдроме диабетической стопы обусловлены дисколлагенозом венозной стенки.

Изменения венозной системы при синдроме диабетической стопы отличны по своим анатомическим и функциональным проявлениям от таковых при хроническом заболевании вен и проявляются преимущественным поражением глубоких вен, выраженным фиброзом, склонностью к флеботромбозам при отсутствии поражения клапанов и явлений хронической воспаления венозной стенки. ■

Список литературы

1. An association between atherosclerosis and venous thrombosis / P. Prandoni [et al.] // N Engl J Med. – 2003 Apr 10. – Vol. 348, N15. – P. 1435–41.
2. Marston B. Venous disease in diabetic: Incidence, impact and intervention / B. Marston // SVS Postgraduate Course 2011: Vascular Annual Meeting, Chicago, 2011 [Electronic Resource]. – Mode of access: www.vascularweb.org.
3. Васютков В.Я. Трофические язвы стопы и голени / В.Я. Васютков, Н.В. Проценко. – М.: Медицина, 1993. – 160 с.
4. Яблоков Е.Г. Хроническая венозная недостаточность / Е.Г. Яблоков, А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев. – М.: Медицина, 1999. – 126 с.
5. Васютков В.Я. Венозные трофические язвы нижних конечностей / В.Я. Васютков // РМЖ. Хирургия. – 1999. – №13. – Спец. вып. – С. 38–41.
6. Любарский М.С. Методы диагностики и оценки эффективности лечения лимфедемы, лимфовенозной патологии и трофических язв / М.С. Любарский, А.И. Шевела // Рос. мед. вести. – 2004. – №3. – С. 69–70.
7. Imbalance in the synthesis of collagen type I and collagen type III in smooth muscle cells derived from human varicose veins / P. Sansilvestri-Morel [et al.] // J Vasc Res. – 2001 Nov–Dec. – Vol. 38, N6. – P. 560–68.
8. Glucose-induced microvascular functional changes in nondiabetic rats are stereospecific and are prevented by an aldose reductase inhibitor / J.R. Williamson [et al.] // J Clin Invest. – 1990 Apr. – Vol. 85, N4. – P. 1167–72.
9. Юшков П.В. Морфогенез микроангиопатий при сахарном диабете / П.В. Юшков, К.В. Опаленов // Сахарный диабет. – 2001. – №12. – С. 53–56.
10. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин. – М. – Тверь: Триада, 2005. – 227 с.
11. Игнатова М.С. Гематурия при наследственных нефропатиях / М.С. Игнатова // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, №4. – С. 363–69.
12. Мухин Н.А. Синдром Гудпасчера: особенности патогенеза, подходы к лечению / Н.А. Мухин // Клини. нефрология. – 2009. – №4. – С. 37–44.
13. Патоморфологические аспекты варикозного поражения вен нижней половины туловища / Ю.Т. Цуканов [и др.] // Вестн. С.-Петерб. гос. унта. Сер. 11. – 2006. – Вып. 3. – С. 50–61.
14. Флебология: рук. для врачей / под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.
15. Клиническое значение определения гликозилированных гемоглобинов у больных сахарным диабетом / М.Н. Гриншпун [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1983. – Т. 29, №6. – С. 80–85.
16. Балаболкин М.И. Эндокринология / М.И. Балаболкин. – М.: Универсум Паблишинг, 1998. – 582 с.

Впервые опубликовано в журнале «Новости хирургии», Том 22, №6, 2014 г., стр. 693–700.



Эффективная стратегия лечения синдрома диабетической стопы



В.Н. Скибун – к.м.н.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Синдром диабетической стопы (СДС) является одним из наиболее серьезных и высокочастотных в терапии осложнений сахарного диабета (СД), которое развивается на фоне диабетической полинейропатии (ДПН), макро- и микрососудистых нарушений. При этом происходят патологические изменения стоп больного в виде гнойно-некротических процессов, язв и костно-суставных поражений, которые часто приводят к необходимости ампутации пораженной части стопы.

ДН является одной из ведущих причин смертности больных СД. www.idf.org

Поражение периферических сосудов нижних конечностей, особенно стопы, тесно связано с нейропатией. Само появление и прогрессирование нейропатии, которая может проявляться клинически или протекать скрытно, способствует формированию атеросклеротического поражения артерий по дистальному типу. Вместе с этим прогрессирование атеросклероза и формирование ишемии способствуют демиелинизации и необратимому повреждению нервных структур.

Несмотря на всю серьезность проблемы диабетической стопы, осложнения со стороны ног могут быть эффективно предотвращены с помощью стратегии, включающей профилактику, комплексное лечение язв стопы, тщательный мониторинг, обучение больных и медперсонала (И.И. Дедов и соавт., 1998, 2006; J. Apelqvist et al., 2008).

В настоящее время при лечении СДС применяется программа, включающая следующие мероприятия:

- компенсацию СД;

- патогенетическое лечение осложнений СД;
- антикоагулянтную терапию;
- лечение ангиопротекторами;
- отказ от курения;
- интенсивную рациональную противовоспалительную терапию, дезинтоксикацию, энзимотерапию, иммуномодулирующую терапию.

При развитии гнойно-некротического процесса в ряде случаев указанная лечебная программа является недостаточно эффективной, что заставляет прибегать к ампутации конечности (В.А. Митиши соавт., 2008).

Консервативное лечение

Терапия диабетической стопы включает базовые (обязательные для всех больных) и дополнительные (применяемые по показаниям) мероприятия.

К базовым относятся:

- профилактика и лечение полинейропатии;
- контроль уровней глюкозы, артериального давления, дислипидемии;

- подиатрический уход за стопой;
- обучение больных в школе «Диабетическая стопа».

Дополнительными являются:

- антимикробная терапия;
- лечение болевого синдрома;
- лечебная разгрузка и иммобилизация стопы;
- лечение ангиопатии;
- местное лечение язвенно-некротических поражений.

Оперативное лечение предполагает:

- вскрытие абсцессов, флегмон, некрэктомии;
- операции для восстановления артериального кровотока к стопе (ангиопластику и стентирование артерий нижних конечностей, аутовенозное шунтирование);
- ампутации.

ДПН, наряду с вызванными СД сосудистыми нарушениями, играет большую роль в развитии СДС. В настоящее время для лечения ДПН часто применяются симптоматические препараты, которые ослабляют боль, но не влияют на патогенез болезни, хотя именно последнее и должно быть целью лечения.

Современные подходы в лечении ДПН в Украине

Патогенетическая терапия включает:

- препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК);
- витамины группы В;
- гемодериваты.

Симптоматическая терапия базируется на:

- противоэпилептических препаратах;
- антидепрессантах;
- местном применении капсаицина.

Основные клинические исследования – ALADIN, ALADIN-2, ALADIN-3, ORPIL, DEKAN, SYDNEY, SYDNEY-2, NATHAN-1, NATHAN-2 (табл.), проведенные с использованием оригинального препарата для лечения диабетической нейропатии Тиоктацид®, который с недавнего времени появился в Украине, – показывают, что введение тиоктовой кислоты эффективно уменьшает нейропатические симптомы: не только боль, но также парестезии и онемение. Одновременно тиоктовая кислота уменьшает нейропатический дефицит, который, как известно, является фактором риска формирования диабетической стопы и возможной ампутации (D. Ziegler et al., 2003, 2004, 2006; Sang, Rok, Lee et al., 2006; J.R. Nahm et al., 2004).

Применение АЛК (тиоктовой кислоты) является обоснованным с патогенетической точки зрения. АЛК входит в состав собственной антиоксидантной защитной системы организма, снижая отрицательное воздействие свободных радикалов, образуемых в результате оксидативного стресса. Это свойство особенно важно, поскольку имеется немало доказательств того, что именно оксидативный стресс играет основную роль в патогенезе диабетических осложнений. Известно, что такие факторы, как дислипидемия, гипертензия, СД (гипергликемия), курение, тесно связаны с развитием дисфункции эндотелия сосудов, в основе которой лежит механизм

Таблица. Клинические исследования эффективности Тиоктацида

Исследование	Исследуемый препарат	Период
ALADIN	Тиоктацид® Т	3 нед.
ALADIN-2	Тиоктацид® HR, Тиоктацид® Т	2 года
ALADIN-3	Тиоктацид® Т	3 нед.
ORPIL	Тиоктацид® HR	3 нед.
DEKAN	Тиоктацид® HR	4 мес.
SYDNEY	Тиоктацид® Т	3 нед.
SYDNEY-2	Тиоктацид® HR	3 нед.
NATHAN-1	Тиоктацид® HR	4 года
NATHAN-2	Тиоктацид® Т	3 нед.

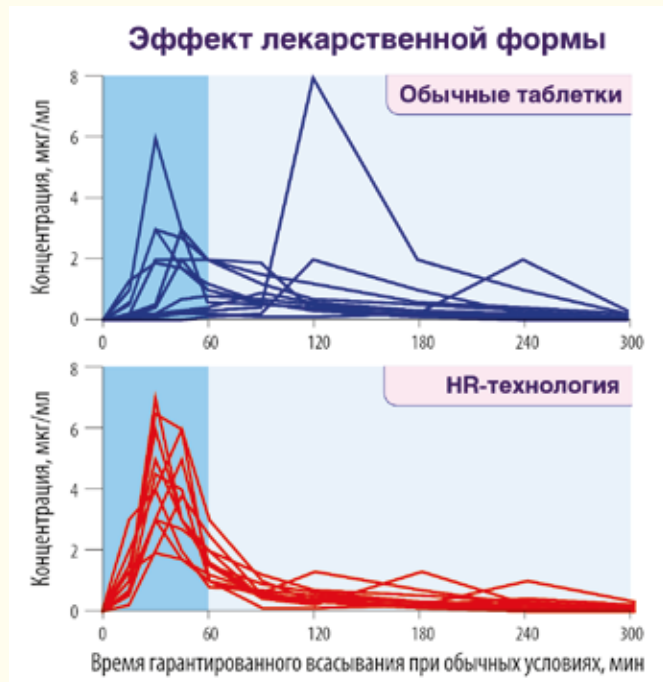


Рисунок 1. Концентрации АЛК в плазме после приема обычных форм АЛК и препарата Тиоктацид® HR

продукции активных кислородных радикалов, имеющий связь с воспалением.

АЛК представляет собой тиоловое антиоксидантное соединение, обладающее свойством прямого связывания свободных радикалов, и в связи с этим может улучшать сосудистую и эндотелиальную функцию (Sang, Rok, Lee et al., 2006).

При пероральном приеме внутри- и межиндивидуальные различия по уровню АЛК в плазме

крови могут достигать 30% (MMW Special issue, 2008).

Важной особенностью препарата Тиоктацид® является лекарственная форма HR (быстрого высвобождения), обеспечивающая быструю и оптимальную абсорбцию (рис. 1). Повышение стабильности абсорбции действующего вещества в крови при лечении таблетками Тиоктацид HR позволяет уменьшить количество пациентов, не отвечающих на терапию из-за проблем с абсорбцией обычной



Рисунок 2. Внешний вид диабетических нейропатических язв до (слева) и после (справа) комбинированного лечения Тиоктацидом и Солкосерилом



Рисунок 3. Термографическое исследование пациентов с нейропатическим отеком (1) и нейропатическим суставом Шарко (2) до лечения (слева) и после лечения (справа)

формы препарата, это обеспечивает более выраженное влияние Тиоктацида 600 HR на симптомы нейропатии по сравнению с другими формами АЛК. Отсутствие ответа на лечение обычными формами АЛК в известной степени обусловлено недостаточной абсорбцией. Этого можно избежать, если с самого начала для лечения применять форму HR (Prof. H. Blume, MMW Special issue, 2008).

Мета-анализ результатов рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований был составлен по данным 4 разных работ: ALADIN-1 и SYDNEY, ALADIN-3 и NATHAN-2. В целом в анализ включили данные 1258 пациентов с симптоматической периферической нейропатией, из которых 716 больных получали АЛК и 542 – плацебо (D. Ziegler et al., 2004). Результаты мета-анализа подтвердили значимое преимущество 3-недельной внутривенной терапии препаратом Тиоктацид® Т по сравнению с плацебо: по шкале TSS разница составила 24%, по шкале NIS-LL – 16% ($p < 0,05$). Результаты мета-анализа свидетельствовали о высокой безопасности и эффективности препарата Тиоктацид® Т (600 мг внутривенно в течение 3 нед.) и подтвердили способность АЛК клинически значимо улучшать как нейропатические симптомы, так и нейропатический дефицит у пациентов с симптоматической ДПН.

Основным преимуществом инъекционной формы Тиоктацида® 600 Т (трометамоловая соль) является безболезненность его в/в введения в отличие от других препаратов (Rosak et al, MMW 1994). Данную форму можно вводить в неразведенном виде (медленное введение 24 мл препарата в течение 12 минут), что особенно важно для пациентов с артериальной гипертензией, которым нежелательно увеличивать ОЦК.

Согласно консенсусу, принятому в Торонто (2010 год): АЛК

(тиоктовая кислота) является единственным патогенетическим препаратом для лечения ДНП (DIABETES CARE, VOLUME 33, NUMBER 10, OCTOBER 2010).

Солкосерил

В качестве средства, дополняющего патогенетическое действие АЛК, при лечении ДНП и сопутствующего синдрома диабетической стопы (СДС) используется гемодериват. Солкосерил является оригинальным гемодериватом, впервые зарегистрированным в Швейцарии еще в 1957 г. И с тех пор успешно применяющимся в более чем 50 странах мира. Этот препарат относится к лекарственным средствам, регулирующим процессы метаболизма и способствующим их нормализации при патологических состояниях. В частности, Солкосерил оказывает благоприятное воздействие при лечении макро- и микрососудистых осложнений СД.

Солкосерил – это депротеинизированный гемодериват, содержащий широкий спектр органических низкомолекулярных компонентов, обладающих высокой биологической активностью. В его состав входят аминокислоты, нуклеозиды – субстраты пластического и энергетического обмена, нейромедиаторы и их предшественники, микро- и макроэлементы: серу, калий, кальций, селен, медь, цинк, железо и хром.

В механизме действия Солкосерила ведущим является его влияние на процессы внутриклеточного метаболизма физиологическим путем: стимуляция поступления кислорода и транспорта глюкозы в клетки, повышение энергообразования, блокада перекисного окисления и усиление антиоксидантной защиты. **Эффекты Солкосерила наиболее выражены при гипоксическом характере повреждения тканей, так как он увеличивает кислородный энергообмен**

в клетках всех органов, находящихся в состоянии метаболической недостаточности.

В экспериментальных исследованиях, проведенных на гомогенате печени и митохондриях клеток печени, добавление к культуре 0,2 мл Солкосерила увеличивало утилизацию кислорода клетками на 200% уже на 30-й минуте после введения (Jaeger et.al, 1965).

Солкосерил стимулирует образование коллагена и рост свежей грануляционной ткани, ускоряя заживление ран, а также способствует васкуляризации пораженных органов, создавая необходимые условия для восстановления функциональной активности тканей. Препарат содержит факторы, обеспечивающие улучшение обмена веществ в тканях, ускорение репаративных процессов и во многих случаях уменьшение сроков реабилитации пациентов (А.П. Викторов, 2011).

При исследовании влияния Солкосерила на процессы функционального метаболизма и регенерации при невропатиях различного генеза было отмечено, что максимальный терапевтический эффект развивался при диабетической дистальной невропатии. По результатам исследований, включивших пациентов с ДНП, терапия Солкосериллом существенно увеличивает скорость проведения возбуждения по нервам, улучшает общее самочувствие больных, увеличивает дистанцию, которую пациент в состоянии пройти без остановки, уменьшает болевые ощущения. Различия в эффективности по сравнению с плацебо достигали высокой степени достоверности. Терапевтическое действие Солкосерила в отношении большинства симптомов ДНП начинает отчетливо проявляться к 8-й неделе лечения (Л.Т. Григорян, 2009).

В целом комбинированная терапия диабетической стопы препаратами Тиоктацид и Солкосе-

рил на фоне базисной терапии СД обеспечивает:

- улучшение вибрационной чувствительности;
- значительное снижение болевого синдрома;
- улучшение микроциркуляции и уменьшение отеков тканей, подверженных гипоксии;
- снижение сроков заживления язвенно-некротических процессов;
- уменьшение риска ампутации нижних конечностей.

Результаты собственных исследований эффективности лечения ДНП с применением АЛК и Солкосерила

Исходя из данных литературы о высокой эффективности препаратов АЛК и Солкосерила как фармакологических средств, оказывающих воздействие на основные звенья патогенеза ДНП и облегчающих ее главные клинические симптомы, нами проведено исследование комплексного применения Тиоктацида и Солкосерила в лечении больных СД 2 типа, госпитализированных в отделение клинической фармакологии и возрастной эндокринологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

Всего обследовано 56 больных (29 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 30 до 70 лет ($52,4 \pm 1,43$ года), длительность СД 2 типа составила от 1 мес. до 20 лет. У пациентов определяли индекс массы тела, окружность талии, уровень глюкозы крови натощак, уровень гликозилированного гемоглобина, характеристики липидного спектра крови. Больные в течение 3 нед. (5 дней в неделю) получали препарат АЛК (Тиоктацид по 600 мг в/в капельно), а также Солкосерил (20 мл в/в на 100 мл физраствора) по показаниям – мазь и гель Солкосерил в сочетании с сахароснижающей терапией

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства



Тиоктацид 600 Т

УТВЕРЖДЕНА

приказом председателя Комитета контроля
медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Торговое название

Тиоктацид 600 Т

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Раствор для внутривенного введения, 25 мг/мл

Состав

Одна ампула препарата содержит:

активное вещество – трометамоловая соль кислоты тиоктовой (альфа-липовой) 952,3 мг (эквивалентно 600 мг кислоте тиоктовой),
вспомогательные вещества: трометамол (трометамин), вода для инъекций

Описание

Прозрачный желтоватый раствор

Фармакотерапевтическая группа

Прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушения обмена веществ. Тиоктовая кислота
Код АТХ А16АХ01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Плазменный период полувыведения тиоктовой (альфа-липовой) кислоты составляет примерно 25 минут и общий плазменный клиренс составляет 9–13 мл/мин.²кг. К концу 12-ой минуты инфузии 600 мг препарата плазменный уровень тиоктовой (альфа-липовой) кислоты составляет примерно 47 µg/ml. Выведение препарата происходит преимущественно через почки, 80–90% – в форме метаболитов.

С мочой выделяется только незначительное количество неизменного вещества.

Биотрансформация происходит в результате окисления боковой цепи (бета-окисление) и S-метилирования с тиоловыми группами.

Фармакодинамика

Тиоктовая кислота (альфа-липоевая кислота) – эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы), в организме образуется при окислительном декарбонилировании альфа-кетокислот. В качестве кофактора митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в окислительном декарбонилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот.

Способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению гликогена в печени, а также преодолению инсулинорезистентности. По характеру биохимического действия близка к витаминам группы В.

Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, стимулирует обмен холестерина, улучшает функцию печени. Оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие. Улучшает трофику нейронов.

Использование трометамоловой соли тиоктовой кислоты в растворах для внутривенного введения (имеющей нейтральную реакцию) позволяет уменьшить выраженность побочных реакций.

Альфа-липоевая кислота улучшает функциональные возможности периферических нервов при диабетической полинейропатии.

Показания к применению

периферическая (сенсорно-моторная) диабетическая полинейропатия

Способ применения и дозы

Суточная доза, назначаемая пациентам с тяжелыми симптомами диабетической полинейропатии составляет 1 ампулу Тиоктацида 600 Т (соответствующий 600 мг альфа-липовой кислоты). Раствор для инъекции используют в начальной фазе лечения в течение 2–4 недель. Лечение следует продолжать пероральными формами альфа-липовой кислоты. Следует вводить внутривенно в виде медленной инфузии (со скоростью не более 50 мг альфа-липовой кислоты или 2 мл раствора в минуту). Введение неразведенного раствора можно непосредственно с помощью шприцов для инъекций и инфузии, время введения должно составлять по крайней мере 12 минут.

Так как активное вещество препарата фоточувствительно ампулы должны вскрывать непосредственно перед использованием.

Примечание

В качестве растворителя для разведения следует использовать только физиологический раствор. Приготовленные инфузионные растворы должны быть немедленно защищены от воздействия света (например, с помощью алюминиевой фольги). Защищенный от света раствор стабилен в течение 6 часов.

В случае невозможности продолжать инфузионную терапию (например, на выходные дни), альфа-липоевую кислоту нужно принимать перорально.

Побочные действия

Часто

- при быстром внутривенном введении могут развиться чувство прилива крови к голове и затруднение дыхания, которые проходят самостоятельно.

Не часто

- тошнота, рвота, изменение или нарушение вкусовых ощущений.

Очень редко

- реакции на месте инъекции аллергические реакции, такие как высыпания, зуд, экзема, также системные реакции гиперчувствительности могут развиться до анафилактического шока
- судороги
- двоение в глазах
- геморрагическая сыпь, тромбоцитопатия
- гипогликемия, включая головокружение, потливость, головную боль и нарушения зрения.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Тиоктацид 600 Т снижает эффективность цисплатина при одновременном их назначении. Лечение Тиоктацидом 600 Т повышает интенсивность гипогликемического эффекта инсулина и оральных антидиабетических препаратов, поэтому рекомендуется регулярный мониторинг уровня глюкозы в крови. В отдельных случаях, может потребоваться снижение дозы инсулина или оральных антидиабетических препаратов, чтобы избежать симптомов гипогликемии. Препарат не следует назначать одновременно с препаратами железа, магния, калия, временной интервал между приемами этих препаратов должен быть не менее 5-и часов.

Альфа-липоевая кислота не совместима с раствором глюкозы, раствором Рингера и растворами, реагирующими с SH-группами или дисульфидными мостиками.

Особые указания

Использование раствора для инъекции Тиоктацид 600 Т может изменить запах мочи, который не имеет клинического значения.

Регулярное употребление алкоголя представляет определенный фактор риска для развития и прогрессирования клинической картины нейропатии, и может снизить эффективность лечения Тиоктацидом 600 Т, поэтому пациентам с диабетической полинейропатией рекомендуется воздержаться от приема алкоголя. Также следует этого придерживаться в перерывах между курсами лечения.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами в связи с возможным возникновением симптомов гипогликемии (головноекружение, нарушение зрения).

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота и головные боли.

Клинические признаки интоксикации могут проявиться психомоторным беспокойством или затуманиванием сознания, которые, в дальнейшем могут, сопровождаться генерализованными конвульсиями и лактат-ацидозом. Кроме того, как последствия передозировки высокими дозами альфа-липовой кислоты, сообщалось о гипогликемии, шоке, рабдомиолизе, гемоллизе диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС), угнетении костного мозга и развитии полиорганной недостаточности.

Лечение. При подозрении на передозировку требуется госпитализация и симптоматическое лечение. В настоящее время не подтверждена эффективность гемодиализа, гемоперфузии или методов фильтрации для ускорения выведения альфа-липовой кислоты.

Форма выпуска и упаковка

По 24 мл препарата помещают в ампулы янтарного стекла с 2 цветными кольцами.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из полипропилена. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

4 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

«Гамельн фармасьютикалз ГмБХ»,
Лангес Фельд 13, 31789 Гамельн, Германия

Владелец регистрационного удостоверения

«МЕДА Фарма ГмБХ и Ко. КГ», Германия

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

Представительство ТОО «МЕДА Фармасьютикалз Швейцария ГмБХ» в Республике Казахстан:

г. Алматы, пр. Достык 97, офис 8

Тел.: +7 (727) 267-17-94, Факс: +7 (727) 267-17-71

Адрес электронной почты: info.safety@meda-cis.com

ТИОКТАЦИД 600 БВ

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 600 мг

Состав

Одна таблетка содержит *активное вещество* – кислота тиоктовая (альфа-липоевая) 600 мг, *вспомогательные вещества*: гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат, *состав оболочек*:

гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид (Е 171), тальк, хинолиновый желтый (Е 104), индигокармин (Е 132).

Описание

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой желто-зеленого цвета, продолговатой формы с двояковыпуклой поверхностью.

Фармакотерапевтическая группа

Различные прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и обмена веществ. Тиоктовая кислота.
Код АТХ А16АХ01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

При пероральном приеме происходит быстрое всасывание тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты в организме. Благодаря быстрому распределению по тканям, период полураспада тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты в плазме крови составляет примерно 25 минут. Максимальная концентрация в плазме крови на уровне 4 мкг/мл был измерена через 0,5 часа после перорального приема 600 мг альфа-липоевой кислоты. Выведение препарата происходит преимущественно через почки, 80–90% – в форме метаболитов.

Фармакодинамика

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота является эндогенным антиоксидантом и выполняет роль кофактора в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот. Гипергликемия, вызванная сахарным диабетом, ведет к накоплению глюкозы на матричных белках кровеносных сосудов и формированию так называемых «конечных продуктов избыточного гликирования».

Этот процесс ведет к снижению эндоневрального кровотока и к эндоневральной гипоксии-ишемии, которая сочетается с повышенным производством свободных радикалов кислорода, что приводит к повреждению периферических нервов и истощению таких антиоксидантов, как глутатион.

Показания к применению

- периферическая (сенсорно-моторная) диабетическая полинейропатия

Способ применения и дозы

1 таблетку Тиоктацида 600 БВ принимать один раз в день в виде однократной дозы, за 30 минут до первого приема пищи. Принимать натощак, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Сочетание с приемом пищи может снизить всасывание альфа-липоевой кислоты. Длительность лечения определяется лечащим врачом индивидуально.

Побочные действия

- тошнота, рвота, боль в желудке и кишечнике, понос
- кожная сыпь, крапивница, зуд
- головокружение, потливость, головная боль и расстройство зрения вследствие снижения уровня сахара в крови
- желтуха
- язвенная болезнь
Редко
- расстройство вкуса

Противопоказания

- повышенная чувствительность к альфа-липоевой кислоте
- детский возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Отмечено снижение эффективности цисплатина при назначении его одновременно с Тиоктацидом. Препарат не следует назначать одновременно с препаратами железа, магния, калия, временной интервал между приемами этих препаратов должен быть не менее 5-и часов. Так как может усиливаться сахароснижающий эффект инсулина или пероральных противодиабетических средств, рекомендуется регулярный контроль сахара в крови, особенно в начале терапии Тиоктацидом 600 БВ. Во избежание симптомов гипогликемии необходимо тщательно контролировать уровень глюкозы в крови.

Особые указания

Во время лечения препаратом противопоказано применение алкоголя. *Особенности влияния на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами* Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы

- генерализованные судорожные припадки
- тяжелые нарушения кислотно-щелочного баланса, ведущие к лактоацидозу
- тяжелые нарушения свертываемости крови

При малейших опасениях по поводу вероятной интоксикации Тиоктацидом 600 БВ (более 10 таблеток по 600 мг взрослым или более 50 мг на килограмм веса ребенка) показана немедленная госпитализация с проведением общетерапевтических мероприятий по детоксикации (искусственное вызывание рвоты, промывание желудка, активированный уголь).
Лечение: симптоматическое, специфического антидота нет.

Форма выпуска и упаковка

По 30 или 100 таблеток помещают в коричневатый стеклянный флакон с пластмассовой крышкой, с контролем первого вскрытия. Флакон вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Срок хранения

5 лет

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

МЕДА Мануфакчуринг ГмбХ,
Нойратер Ринг 1, 51063, Кельн, Германия

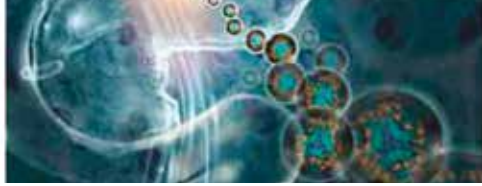
Владелец регистрационного удостоверения

«МЕДА Фарма ГмбХ и Ко. КГ», Германия

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

Представительство «МЕДА Фармасьютикалз Швейцария ГмбХ» в Республике Казахстан:
г. Алматы, пр. Аль-Фараби 7,
ПФЦ «Нурлы Тау», здание 4 А, офис 31
Тел.: +7 (727) 311-04-30, 311-52-49,
Тел./факс: +7 (727) 277-77-32
Адрес электронной почты:
info.safety@meda-cis.com





сульфаниламидами или метформинном.

У пациентов наблюдались характерные нарушения показателей липидограммы: повышение уровня триглицеридов (у 35% больных), общего холестерина (у 52%), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП; у 63%), снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП; у 98%). Средний уровень общего холестерина в сыворотке крови составил $6,43 \pm 0,51$ ммоль/л, триглицеридов – $2,17 \pm 0,17$ ммоль/л, ХС ЛПВП – $1,24 \pm 0,03$ ммоль/л, ХС ЛПНП – $3,46 \pm 1,16$ ммоль/л.

В целом присутствующие у обследованных пациентов признаки (абдоминальный тип распределения жира, гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия) в совокупности достаточны для установления наличия инсулинорезистентного синдрома, который, как известно, свидетельствует о повышенном риске развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой и нервной системы.

У обследованных пациентов отмечены макро- и микрососудистые осложнения СД: нефропатия (в виде умеренного повышения уровня креатинина в сыворотке крови), ретинопатия, перенесенные инфаркт миокарда и мозговой инсульт. Рентгенографическое обследование

позволило выявить у больных случаи остеоартропатии, склероз Менкеберга сосудов стопы.

У 30% больных наблюдались язвы стопы типичной локализации; у 7 пациентов отмечен сустав Шарко с наличием нетравматических переломов. Нейропатический отек наблюдали у 5 больных, краевой некроз – у 1 пациента.

Больные СД 2 типа были разделены на 4 группы в зависимости от длительности течения СД: до 5 лет (24 человека), от 6 до 10 лет (20 человек), от 11 до 15 лет (8 человек), более 15 лет (4 человека). Частота и тяжесть осложнений СД повышались по мере увеличения стажа заболевания, в частности возрастала тяжесть ДПН, которую определяли по шкале TSS и NIS.

Легкая форма ДПН выявлена у 34% больных, состояние умеренной тяжести – у 44% участников, тяжелая форма нейропатии – у 32%. Суммарная частота тяжелой и умеренно тяжелой нейропатии составила 76%, что отражает актуальность проблемы нейрососудистых и функциональных нарушений у пациентов с СД 2 типа.

Проведенное лечение привело к достоверному улучшению основных лабораторных показателей. Так, средний уровень гликемии натощак до лечения составил $9,25 \pm 0,34$ ммоль/л, после – $7,98 \pm 0,23$ ммоль/л; кон-

центрация триглицеридов в сыворотке крови – $3,4 \pm 0,16$ и $1,9 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). Данные изменения связаны с проведенной оптимизацией приема больными сахароснижающих препаратов, строгим контролем уровня гликемии и диеты в условиях стационара.

Отмечено, что после курса лечения АЛК и Солкосерилом показатели выраженности ДПН снизились у всех пациентов. В каждой группе больных наблюдалось достоверное снижение суммы баллов как по шкале общей симптоматики (TSS), так и по шкале нейропатических нарушений (NIS). В группах с более высокими исходными показателями значения по обеим шкалам после лечения также были выше, хотя улучшение по симптомам ДПН наблюдалось у всех больных.

Полученные нами результаты подтверждают высокую эффективность и безопасность комбинации Тиоктацида и Солкосерила в лечении пациентов с СДС согласно разработанной схеме. Эффективность лечения зависит от длительности заболевания и исходной выраженности нейропатических симптомов. Комбинация Тиоктацида и Солкосерила, действие которых взаимодополняется, обеспечивает аддитивность комбинированной терапии в лечении ДПН. ■

Впервые опубликовано в медицинской газете «Здоров'я України», №2 (279), январь, 2012 г., стр. 2–4.

Лечение сахарного диабета 2 типа: вечно молодой метформин



В.В. Скворцов – д.м.н., доцент, А.В. Тумаренко – к.м.н.
ГОУ ВПО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Под термином «сахарный диабет» (СД) понимаются метаболические нарушения различной этиологии, характеризующиеся развитием хронической гипергликемии, сопровождающейся изменениями углеводного, жирового и белкового обмена, что является результатом дефекта секреции и действия инсулина.

Распространенность СД составляет среди населения различных стран и этнических групп 1–3%. С учетом скрытых форм распространенность его в отдельных странах достигает более 6%. К настоящему времени на земном шаре сахарным диабетом страдают около 120 млн. человек. Более 90% из них – больные диабетом 2 типа. По прогнозу ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение числа больных сахарным диабетом в мире до 300 млн. человек.

Сахарный диабет 2-го типа (инсулиннезависимый диабет), по определению ВОЗ (1999) – это метаболическое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, развивающейся в результате нарушения секреции инсулина или механизмов его взаимодействия с рецепторами клеток.

Основной патогенетический фактор, обуславливающий развитие СД 2 типа – относительная инсулиновая недостаточность вследствие тканевой инсулинорезистентности.

Инсулинорезистентность (ИР) – это нарушенный метаболический ответ на экзогенный или эндогенный инсулин (резистентность к инсулинзависимому захвату глюкозы). ИР приводит к повышению уровня инсулина в плазме крови по сравнению с необходимым для имеющегося уровня глюкозы.

В настоящее время генетическая основа СД 2 типа не вызывает никаких сомнений. При этом генетические детерминанты при СД 2 типа играют большую роль, чем при СД 1 типа.

Морфологически в дебюте сахарного диабета 2 типа выявляются нормальные размеры поджелудочной железы, может отмечаться гипертрофия бета-клеток, которые содержат большое количество секреторных гранул.

Заболевание прогрессирует медленно. Для него характерны второстепенные симптомы, развитие кетоацидоза при СД 2 типа не описано в литературе.

Выявлено, что от 50% до 90% больных диабетом 2 типа страдают ожирением. Распределение жира также определяет частоту диабета. Центральное ожирение (известное как абдоминальное или ожирение по верхнему типу) является большим фактором риска развития диабета 2 типа, чем ожирение по нижнему типу. Риск развития СД 2 типа увеличивается в два раза при наличии ожирения I степени, в пять раз – при средней степени ожирения и более чем в 10 раз – при ожирении III степени.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, диагностическое значение имеют следующие уровни глюкозы плазмы крови натощак: нормаль-

ное содержание глюкозы – до 6,1 ммоль/л; нарушенная гликемия натощак – содержание глюкозы от 6,1 до 7,0 ммоль/л.

Уровень глюкозы натощак более 7,0 расценивается как предварительный диагноз сахарного диабета, который должен быть подтвержден повторным определением содержания глюкозы.

При проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) от правильными являются следующие показатели:

- нормальная толерантность к глюкозе через 2 ч. после нагрузки характеризуется уровнем гликемии менее 7,8 ммоль/л;
- повышение концентрации глюкозы в плазме крови через 2 ч. после нагрузки глюкозой до 7,9 ммоль/л, но ниже 11,1 ммоль/л свидетельствует о нарушенной толерантности к глюкозе;
- при содержании глюкозы в плазме венозной крови >11,1 ммоль/л через 2 ч. после нагрузки глюкозой можно установить диагноз сахарного диабета.

Для скрининга сахарного диабета может проводиться оценка уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) – в норме его уровень менее 6,1%.

Целью лечения сахарного диабета вообще и СД 2 типа в частности является достижение его компенсации на протяжении длительного времени.

Лечение сахарного диабета комплексное и включает следующие обязательные компоненты: диета, физическая активность, обучение больного и самоконтроль, медикаментозная терапия, профилактика и лечение поздних осложнений диабета.

Обязателен полноценный физиологический состав и сбалансированность основных пищевых веществ в суточном рационе: содержание белков должно обеспечивать 15–20% суточной потребности в энергии, жиров – 25–30%, углеводов – 50–60%.

Необходим индивидуальный расчет суточной энергоценности рациона с учетом пола, возраста, роста, массы тела больного, его профессии и связанных с нею энергозатрат.

Из рациона больных, не получающих медикаментозную терапию, исключают продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы, т.к. как они быстро повышают уровень глюкозы в крови (сахар и содержащие его продукты: конфеты, шоколад, пирожные, кексы, печенье, вафли, мороженое, сгущенное молоко, варенье, сладкие напитки и вина).

В диете должны преобладать продукты, содержащие медленно всасывающиеся или невсасывающиеся углеводы: крахмал (хлеб, крупы, бобовые, макаронные изделия, картофель), пищевые волокна – клетчатку (отруби пшеничные, крупы, бобовые, малина, клубника, земляника, смородина, крыжовник, черника, рябина черноплодная, картофель, морковь, капуста белокочанная, перец, баклажаны, тыква), пектин (свекла, яблоки, смородина черная, сливы, клубника, земляника, малина, крыжовник, капуста белокочанная, морковь, картофель). Другие продукты, хотя и богатые крахмалом, пектином, не рекомендуются при СД.

Гипокалорийная диета необходима всем пациентам с избытком массы тела (ИМТ 25–29 кг/кв.м)

или ожирением (ИМТ >30 кг/кв.м). В большинстве случаев следует рекомендовать снижение суточного калоража пищи до 1000–1200 ккал для женщин и до 1200–1600 ккал для мужчин.

Употребление алкоголя необходимо ограничить в связи с тем, что он является существенным источником дополнительных калорий, кроме того, прием алкоголя на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины и инсулином может спровоцировать развитие гипогликемии.

Рекомендации по расширению физической активности должны быть индивидуализированы. Вначале рекомендуются аэробные нагрузки (ходьба, плавание) умеренной интенсивности продолжительностью 30–45 минут 3–5 раз в день (около 150 минут в неделю). В дальнейшем необходимо постепенное увеличение физических нагрузок, что в существенной мере способствует снижению и нормализации массы тела. Физические нагрузки способствуют снижению инсулинорезистентности и оказывают гипогликемизирующее действие.

Препараты для сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2 типа могут быть подразделены на четыре основные группы.

1. Препараты, способствующие снижению инсулинорезистентности (инсулинсенситайзеры). К этой группе относится метформин и тиазолидиндионы.
2. Препараты, воздействующие на бета-клетку и способствующие усилению секреции инсулина. К этой группе относятся препараты сульфонилмочевины и глиниды (прандиальные регуляторы гликемии), которые используют преимущественно для нормализации уровня гликемии после еды.
3. Препараты, снижающие всасывание глюкозы в кишечнике. К этой группе относятся акарбоза и гуаровая смола.
4. Инсулины.

Метформин является единственным используемым в насто-

ящее время препаратом из группы бигуанидов. Метформин имеет более низкий риск гипогликемии, чем препараты сульфонилмочевины.

У больного сахарным диабетом 2 типа скорость глюконеогенеза в 3 раза выше нормы. Метформин снижает этот показатель более чем на одну треть. Метформин активизирует АМФ-активируемую протеинкиназу (АМФК) – фермент печени, который играет важную роль в инсулиновой сигнализации, во всем энергетическом балансе организма и метаболизме глюкозы и жиров. Активация АМФК необходима для ингибирующего эффекта метформина на глюконеогенез в печени.

Исследования, проведенные с целью уточнения механизма действия метформина, показали, что активация АМФК необходима для увеличения экспрессии белка SHP (англ. Small heterodimer partner), который в свою очередь подавляет экспрессию фосфоенолпируват карбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы, участвующих в глюконеогенезе. Механизм, посредством которого бигуаниды активируют АМФК, остается до конца неясным, однако исследования показывают, что метформин увеличивает количество цитозольного АМФ.

В дополнение к подавлению глюконеогенеза в печени метформин увеличивает чувствительность тканей к инсулину, усиливает периферический захват глюкозы (путем фосфорилирования фактора GLUT-4), повышает окисление жирных кислот и уменьшает всасывание глюкозы из желудочно-кишечного тракта.

Увеличение периферической утилизации глюкозы может быть связано с улучшением связывания инсулина с рецепторами инсулина. АМФК, вероятно, также играет в этом роль, так как назначение метформина увеличивает активность АМФК в скелетных мышцах. АМФК, как известно, вызывает синтез GLUT-4 на плазматической мембране, в результате чего происходит инсулиннезависимое поглощение глюкозы.

Некоторые метаболические эффекты метформина, по всей видимости, происходят по АМФК-

независимым механизмам; метаболические эффекты метформина в сердечной мышце могут возникать независимо от изменений активности АМФК и могут быть опосредованы p38 MAPK (англ. p38 mitogen-activated protein kinases) и РКС-зависимыми механизмами.

Исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) показало преимущества монотерапии метформинем у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом и ожирением.

Метформин является препаратом выбора у больных с избыточной массой тела (ИМТ >27 кг/кв.м) или при показателях соотношения окружности талии к окружности бедер более 1,0 у мужчин и более 0,85 у женщин. Именно у этих пациентов можно ожидать максимального терапевтического эффекта.

Для избежания желудочно-кишечного дискомфорта лечение метформинем начинают с относительно небольших доз – 500 мг в ужин или непосредственно после ужина. При отсутствии диспепсических проявлений через 5–7 дней рекомендуется увеличение дозы до 1000–2000 мг в сутки, распределяя ее на 2 приема. Максимальный терапевтический эффект наступает через несколько недель.

При лечении метформинем гипогликемические состояния не возникают, поскольку препарат не стимулирует эндогенную секрецию инсулина поджелудочной железой. Препарат улучшает фибринолитические свойства крови за счет подавления ингибитора активатора профибринолизина (плазминогена) тканевого типа.

Метформин уменьшает печеночный синтез липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Было также обнаружено достоверное снижение концентрации общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП), вероятно, за счет уменьшения биосинтеза липидов в кишечнике и печени. Последнее позволяет предполагать, что применение метформина могло бы предотвращать развитие жировой дистрофии печени, часто встречающейся у больных СД.

При лечении метформинем отмечается достаточное уменьшение диеновых конъюгатов, являющихся объективным показателем перекисного окисления липидов. Повышение эндогенного уровня токоферола, активности каталазы и супероксиддисмутазы является важным дополнением, направленным на снижение выраженности окислительного стресса, имеющегося при СД.

У больных с выраженной органо-патологией (ХПН, ХСН III–IV класса, печеночной недостаточностью, тяжелой анемией и при злоупотреблении алкоголем) назначение метформина не показано с целью избежания риска развития лактат-ацидоза.

Исследование UKPDS также показало, что, в отличие от других ПССП, прием именно метформина приводил к снижению риска сосудистых осложнений СД на 32%, смертности, связанной с СД – на 42%, общей смертности – на 36%, инфаркта миокарда – на 39%, инсульта – на 41%. Кроме того, применение метформина снизило число приступов стенокардии.

С помощью терапии метформинем можно добиться снижения уровня глюкозы на 20%, а содержания гликозилированного гемоглобина на 1,5%. Метформин снижает риск осложнений сахарного диабета и смертность в целом примерно на 30% по сравнению с инсулином и препаратами сульфонилмочевины (глибенкламид и хлорпропамид) и примерно на 40% по сравнению с группой, получавшей только рекомендации по диете. Эти различия сохраняются у пациентов, которые наблюдались в течение 5–10 лет после исследования.

В 1999 г. К. Johansen был проведен мета-анализ эффективности метформина при лечении СД 2 типа. Основными параметрами мета-анализа были взвешенная средняя разница (ВСР) гликемии натощак, гликированного гемоглобина и массы тела. В мета-анализ вошли все рандомизированные контролируемые исследования по метформину, опубликованные с 1957 г. по настоящее время.

В девяти из них метформин

сравнивали с плацебо. ВСР для гликемии натощак составила -2,0 ммоль/л, таким образом, при лечении метформинем средняя по всем исследованиям гликемия натощак была на 2 ммоль/л ниже, чем в группе плацебо. ВСР для гликированного гемоглобина равнялась -0,9%, а ВСР в отношении массы тела при лечении метформинем достоверно не отличалась от таковой при использовании плацебо.

Проводилось сравнение эффективности метформина и других сахароснижающих препаратов. Результаты показали, что монотерапия метформинем столь же эффективна в отношении компенсации углеводного обмена у больных СД 2 типа, как и монотерапия инсулином или такими препаратами сульфонилмочевины, как толбутамид, хлорпропамид, глибенкламид и гликлазид, троглитазон и превышает эффективность глипизиды.

В мета-анализ К. Johansen вошли также 10 рандомизированных контролируемых исследований, в которых метформин сравнивали с препаратами сульфонилмочевины. Снижение гликемии и гликированного гемоглобина при лечении метформинем и препаратами сульфонилмочевины было одинаковым, а ВСР массы тела на метформине составила -2,9 кг. Уточнение данных результатов показало прибавку веса больных, получавших препараты сульфонилмочевины, на 1,7 кг и понижение веса пациентов, принимавших метформин, на 1,2 кг.

Результаты исследования Diabetic Prevention Program Study (DPP) подтверждают существенное снижение заболеваемости СД на фоне терапии метформинем (6,7 случаев на 100 человеко-лет) по сравнению с плацебо (12,0 случаев на 100 человеко-лет) (Knowler W.C. et al., 2005).

Терапия препаратом метформин способствует снижению инсулинорезистентности и гиперинсулинемии (особенно постпрандиальной), что сопровождается уменьшением массы тела, объема талии, бедер и их соотношения, улучшением функциональных показателей вегетативной нервной системы и микроциркуля-

ции. Известно, что уменьшение массы тела на 5–10% от исходной ведет к уменьшению выраженности инсулинорезистентности, улучшению гликемического контроля, липидного профиля крови, снижению артериального давления (Bluckburn G.I., Bevis L.C., 2004). Умеренное уменьшение массы тела у женщин, которые никогда не курили, ведет к снижению смертности от всех причин на 20% и смертности, связанной с СД, на 30–40% (UK prospective Study of Therapies of Maturity-Onset Diabetes, 1983; Neilbronn L.K., 1999).

Преимуществом включения метформина в терапию пациентов с метаболическим синдромом без СД является оказание патогенетического воздействия в отношении инсулинорезистентности, возможность снижения дозы гипотензивных и гиполипидемических препаратов, снижение риска развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний (М.Н. Мамедов, 2010).

Стоит отметить **возможность сочетания метформина с препаратами сульфонилмочевины**, что позволяет лучше компенсировать углеводный обмен, а также с новыми препаратами, регулирующими гликемию после приема пищи (репаглинид, натеглинид), или акарбозой, или инсулином. Метформин

показан также больным, у которых успешное до этого лечение препаратами сульфонилмочевины перестало давать терапевтический эффект, а также в случае инсулинорезистентности (в сочетании с инсулином). Побочные явления в результате лечения метформином развиваются значительно реже, чем при других методах терапии диабета.

Следует учитывать и **взаимодействие препаратов метформина с другими лекарствами**. Усиление гипогликемического эффекта этих препаратов возможно при одновременном приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или бета-адреноблокаторов, применяющихся при лечении артериальной гипертензии, аспирина, но особенно при инсулинотерапии и приеме препаратов сульфонилмочевины. Снижение гипогликемического действия препаратов метформина возможно при одновременном приеме кортикостероидов (преднизолон), гормонов щитовидной железы, противозачаточных средств, мочегонных препаратов (диуретиков), препаратов никотиновой кислоты.

В клинической практике таблетированные сахароснижающие препараты эффективно комбинируются друг с другом и с препаратами инсулина, поскольку у боль-

шинства пациентов одновременно определяется как тощаковая, так и постпрандиальная гипергликемия. Существуют многочисленные фиксированные комбинации препаратов в одной таблетке. Наиболее часто в одной таблетке комбинируют метформин с различными препаратами сульфонилмочевины, а также метформин с тиазолидиндионами.

В настоящее время метформин рекомендован для использования у подростков и детей старше 10 лет с СД 2 типа в Европе и США в качестве монотерапии или в комбинации с инсулином; максимальная доза составляет 2000 мг/сутки. Препарат входит в список важнейших лекарственных препаратов Всемирной организации здравоохранения.

Рекомендации Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации изучения диабета (EASD) от 2007 года в целом сохраняют принципы оригинального алгоритма, включая начало интенсивной модификации образа жизни и назначение метформина с момента постановки диагноза; быстрое добавление других препаратов и изменение режимов лечения в случае, если целевые уровни гликемии не достигнуты; и добавление инсулина у пациентов, не достигающих целевых уровней HbA1c. ■

Список литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
2. Бринк С. Эндокринология, (пер. с англ.). – М., 1999. – С. 777–802.
3. Внутренние болезни / В.В. Скворцов. – Москва: Эксмо, 2014. – 1248 с.: ил. – (Врач высшей категории).
4. Лечение инсулинонезависимого сахарного диабета. Рекомендации Института совершенствования медицинской помощи // Стандарты мировой медицины. – 2004. – №3. – С. 31–42.
5. 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.
6. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Клиническая эндокринология: диагностика и лечение. – Ростов-н/Д: «Феникс», 2009. – 124 с.
7. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Лечение сахарного диабета 2 типа // IDoctor. – 2014. – N10. – С. 42–44.
8. Скворцов В.В., Машкова Е.В. Сахарный диабет и беременность // Медлайн-Экспресс. – 2003. – N5. – С. 5–11.
9. Скворцов В.В. Проблемы диагностики и лечения сахарного диабета // Медлайн-Экспресс. – 2007. – N2. – С. 42–46.
10. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Капланова В.В. Поражение почек при сахарном диабете // Медлайн-Экспресс. – 2008. – N2. – С. 46–51.
11. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Скворцова Е.М. Проблемы хронической мочевой инфекции при сахарном диабете // Медицинский Алфавит. Больница. – 2009. – N1. – С. 38–42.
12. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения сахарного диабета // Справочник врача общей практики. – 2012. – N3. – С. 15–22.
13. Скворцов В.В. Актуальные вопросы фармакотерапии сахарного диабета // Справочник врача общей практики. – 2013. – N8. – С. 21–35.
14. Bailey C.J., Turner R.C. «Metformin». // N. Engl. J. Med., 334 (9): 574–9. DOI: 10.1056/NEJM199602293340906.

Полный список литературы находится в редакции

Doi: 10.14341/probl201460549-56

Диффузный эутиреоидный зоб. Алгоритмы лечения и профилактика препаратами йода. Лекция



Е.А. Трошина – д.м.н.
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, г. Москва

Дефицит йода является важнейшей причиной, приводящей к развитию диффузного зоба. На всей территории России существует природный йодный дефицит, но законодательного регулирования профилактики йододефицитных заболеваний путем всеобщего йодирования пищевой соли в стране на сегодняшний день нет. Йододефицитные заболевания регистрируются у 10–15% городского и у 13–35% сельского населения страны. Для лечения и профилактики диффузного зоба, в том числе у детей, беременных и кормящих женщин, используются лекарственные препараты йодида калия.

Ключевые слова: диффузный зоб, дефицит йода, йодид калия, лечение.

E.A. Troshina

Federal state budgetary institution «Endocrinological Research Centre», Russian Ministry of Health, Moscow

Diffuse euthyroid goiter. The algorithms of treatment and prophylaxis with iodine preparations. A lecture

Iodine deficiency is known to be a major cause leading to the development of diffuse goiter. The available data indicate the existence of natural iodine deficiency over the entire territory of the Russian Federation. Nevertheless, there is up to now no legislative regulation of prophylaxis of iodine-deficiency diseases in the country by means of universal table salt iodization. Iodine-deficiency disorders are believed to currently affect 10–15% and 13–35% of the urban and rural populations of Russia respectively. Calcium iodide preparations are widely applied to treat and prevent diffuse goiter in the patients including children, pregnant and breast-feeding women.

Keywords: *diffuse goiter, iodine deficiency, calcium iodide, treatment.*

Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) — все патологические состояния, развивающиеся в популяции в результате йодного дефицита, которые могут быть предотвращены нормальным потреблением йода. ЙДЗ являются актуальной проблемой здравоохранения для многих стран мира. По данным ВОЗ, около 2 млрд жителей Земли живут в условиях йодного дефицита, который приводит к развитию таких заболеваний, как эндемический диффузный и узловой зоб, умственная и физическая отсталость детей, кретинизм, невынашивание беременности. В условиях йодного дефицита в сотни раз возрастает и риск ради-

ационно-индуцированных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) в случае ядерных катастроф.

Йод – микроэлемент, необходимый для образования гормонов ЩЖ. Ежедневная потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния и составляет от 100 до 250 мкг/сут. [1, 2]. Недостаточность поступления йода в организм приводит к разрыву цепи последовательных приспособительных процессов, направленных на поддержание нормального синтеза и секреции гормонов ЩЖ. Но если дефицит этих гормонов сохраняется достаточно долго, то происходит срыв механизмов адаптации с последующим развитием ЙДЗ.

ЙДЗ объединяют не только заболевания ЩЖ, развившиеся вследствие дефицита йода, но и патологические состояния, обусловленные относительным дефицитом тиреоидных гормонов [3, 4] (табл. 1).

При дефиците поступления йода в организм в нем развиваются процессы, которые направлены на максимально бережное и эффективное использование йода. Они заключаются в более эффективном захвате йода ЩЖ из крови, изменении метаболизма гормонов ЩЖ в сторону увеличения синтеза и секреции Т3. При дефиците йода, прежде всего, отмечается снижение уровня Т4, уровень Т3 долгое время остается в пределах нормальных значений, так

что клинически диагностируется эутиреоидное состояние. Таким образом, поскольку решающим для развития и функционирования нервной системы является достаточный уровень циркулирующего Т4, в условиях умеренного йодного дефицита, даже при отсутствии клинических признаков гипотиреоза, ЦНС уже испытывает состояние «тиреоидного голода».

Профилактика йододефицитных заболеваний

Новейшие представления о роли йодного обеспечения позволили специалистам ведущих организаций, занимающихся вопросами питания человека, переосмыслить и переоценить рекомендации, касающиеся суточной потребности в йоде.

В табл. 2 приведен сравнительный анализ прежних и обновленных на основе рекомендаций ВОЗ На-

циональной академией наук (США) нормативов, который позволяет констатировать принципиально важное событие – осознание необходимости существенного увеличения ежедневного поступления йода, прежде всего, на пренатальном этапе развития ребенка и в возрасте до 2 лет. Для этого периода жизни рекомендуется пересмотр стандартов питания в сторону удвоения суточной дозы данного микроэлемента.

Поскольку в Российской Федерации не существует законов или иных нормативных актов о централизованной массовой профилактике ИДЗ среди населения, а до 2008 г. не было и разработанных и официально утвержденных рекомендаций по суточной потребности в йоде, для населения, в том числе для беременных и кормящих женщин, использовались нормативы, рекомендуемые ВОЗ (2001–2007) – 200–250 мкг/сут., что на 33% больше, чем для остальных

взрослых, рекомендуемая доза йода для которых составляет – 150 мкг/сут. [5–7] (табл. 3).

В 2008 г. в России разработаны и опубликованы рекомендации по нормам потребления минеральных элементов для детей, подростков и взрослых, в том числе для беременных и кормящих женщин. Как видно из табл. 4, эти нормативы полностью соответствуют современным рекомендациям ВОЗ [8].

Вышеуказанные нормативы йодного обеспечения регламентированы и федеральными стандартами оказания медицинской помощи беременным женщинам. Например, федеральный стандарт первичной медико-санитарной помощи при многоплодной беременности (утвержден Минздравом России от 08.02.13) предусматривает обеспечение женщины препаратами калия йодида (например, препарат Йодомарин) в суточной дозировке 0,25 мг (250 мкг).

Таблица 1. Спектр йододефицитной патологии (ВОЗ, 2001)

Возраст/период развития	Осложнения йододефицита
Внутриутробный период	Аборты Мертворождение Врожденные аномалии Повышение перинатальной смертности Повышение детской смертности Неврологический кретинизм (умственная отсталость, глухонмота, косоглазие) Микседематозный кретинизм (умственная отсталость, гипотиреоз, карликовость) Психомоторные нарушения
Новорожденные	Неонатальный гипотиреоз
Дети и подростки	Нарушения умственного и физического развития
Взрослые	Зоб и его осложнения Йодиндуцированный тиреотоксикоз
Все возрасты	Зоб Гипотиреоз Нарушения когнитивной функции Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах

Таблица 2. Суточная потребность в йоде, мкг/сут.

ВОЗ/МСКЙДЗ, Женева, 1996*		Национальная академия наук, США, 2001**	
Дети		Дети	
0–1 год	50	0–6 мес.	110
2–6 лет	90	7–12 мес.	130
7–12 лет	120	1–8 лет	90
		9–13 лет	120
Подростки (>12 лет) и взрослые	150	Подростки (>14 лет) и взрослые	150
Беременные и кормящие женщины	200	Беременные	220
		Кормящие женщины	290

Примечание. * – WHO/NUT/96.13; ** – IDD Newsletter 2001; 17: 1: 15.

Задачей профилактических мероприятий является достижение оптимального уровня потребления йода населением: 90 мкг/сут. в возрасте 0–59 мес., 120 мкг/сут. в возрасте 6–12 лет, 150 мкг/сут. для подростков и взрослых и 250 мкг/сут. для беременных и кормящих женщин. Обязательным условием эффективности программ профилактики является мониторинг, включающий, согласно рекомендациям ВОЗ, не только оценку экскреции йода с мочой и частоты зоба у школьников, но и определение процента домохозяйств, использующих йодированную соль.

Обеспечить нормальное потребление йода населением можно путем внедрения методов массовой и индивидуальной йодной профилактики:

- массовая (популяционная) профилактика охватывает все население и обеспечивает минимально адекватный уровень потребления йода (150–200 мкг/сут.). Данный вид профилактики проводится путем реализации населению йодированной соли и использования ее в пищевой промышленности. Для достижения оптимального потребления йода ВОЗ и Международный совет по контролю за ЙДЗ рекомендуют добавление в среднем 20–40 мг йода на 1 кг соли. В Российской Федерации постановлением главного санитарного врача рекомен-

довано добавление в среднем 40±15 мг йода на 1 кг соли. В качестве йодирующей добавки рекомендовано использовать йодат калия;

- индивидуальная профилактика ориентирована на те группы населения, для которых дефицит йода наиболее опасен. В таких группах лиц (беременные и кормящие женщины и дети до 2 лет) используются лекарственные препараты йода (в соответствии с рекомендациями ВОЗ, беременные и кормящие женщины должны получать 250 мкг/сут. йода) [9, 10].

ВОЗ определила ряд параметров, по которым следует оценивать выраженность йодного дефицита, в том числе и на фоне проводимых профилактических программ. Он включает распространенность зоба в популяции (клинический показатель) и уровень выделения йода с мочой (биохимический показатель) (табл. 5). Содержание йода в моче является прямым показателем йодной обеспеченности популяции. В соответствии с последними рекомендациями, в качестве основного и достаточного рассматривается последний показатель [11].

В соответствии с критериями, принятыми ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD, регион может считаться свободным от йодного дефицита, если медиана йодурии (МЙУ) на-

ходится в пределах 100–200 мкг/л, а распространенность зоба не превышает 5%.

Поскольку несмотря на принятые усилия, профилактика ЙДЗ в России законодательно не регламентирована, фактическое среднее потребление йода жителем России по-прежнему составляет всего 40–80 мкг/сут. В этой связи частота диффузного нетоксического зоба, наиболее видимого проявления дефицита йода в питании, в отдельных регионах страны достигает 70%. Восполнение потребности в йоде легко достигается как введением в рацион питания йодированной соли, так и назначением лекарственных препаратов йода в физиологической дозировке. Хорошо известно, что йод преимущественно поступает в организм человека с продуктами питания, наиболее высокое содержание его в морепродуктах. Противопоказаний к физиологическим дозировкам йода не существует; йод в физиологических дозировках не инициирует аутоиммунные процессы в ЩЖ человека [12].

Формирование зоба в условиях йодного дефицита является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание постоянной концентрации тиреоидных гормонов в организме [13, 14].

Наличие зоба определяется методом пальпации ЩЖ. При больших размерах зоб может быть обнаружен

Таблица 3. Суточная потребность в йоде

Группа людей	Потребность в йоде, мкг/сут.
Дети дошкольного возраста (от 0 до 159 мес.)	90
Дети школьного возраста (от 6 до 12 лет)	120
Взрослые (старше 12 лет)	150
Беременные и кормящие женщины	250

Таблица 4. Рекомендуемые нормы потребления минеральных элементов для мужчин и женщин (Методические рекомендации 2.3.1.2432-08. Утверждены главным государственным санитарным врачом России 18.12.08)

Элемент	Мужчины				Женщины		
	18–60 лет	старше 60 лет	18–60 лет	старше 60 лет	беременные	кормящие (0–6 мес.)	кормящие (7–12 мес.)
Йод, мкг	150	150	150	150	Дополнительно к норме небеременных женщин 18–60 лет		
					70	140	140

Таблица 5. Эпидемиологические критерии оценки тяжести йодного дефицита

Степень йодного дефицита	Оптимальное йодное обеспечение	Легкий дефицит	Умеренный дефицит	Тяжелый дефицит
Частота зоба, %	Менее 5	5–19,9	20–29,9	Более 30
Медиана йодурии	100–200	50–99	20–49	Менее 20

Таблица 6. Классификация зоба, рекомендованная ВОЗ (2001) [11]

Степень	Характеристика
0	Зоба нет (объем каждой доли не превышает объем дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого)
1-я	Зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи. Сюда же относятся узловые образования, не приводящие к увеличению самой железы
2-я	Зоб четко виден при нормальном положении шеи

визуально. Для более точного определения размеров и структуры ЩЖ проводится ультразвуковое обследование.

Для оценки степени увеличения ЩЖ методом пальпации ВОЗ рекомендована следующая классификация (табл. 6).

Необходимо принимать во внимание тот факт, что на результаты пальпации оказывают влияние возраст исследуемого, строение шеи, толщина мышц и подкожного и жирового слоя, расположение ЩЖ. Кроме того, сложности могут возникать при сравнении размеров долей с размерами фаланги пальца. Таким образом, если при клиническом осмотре пациента врач делает вывод о наличии у пациента увеличения ЩЖ, показано более дифференцируемое исследование – УЗИ ЩЖ с определением ее объема. Объем ЩЖ подсчитывается по следующей формуле, в которой учитываются ширина, длина и толщина каждой доли и коэффициент поправки на эллипсоидность:

$$\text{Объем ЩЖ} = [(Ш_{\text{пр}} \times Д_{\text{пр}} \times Т_{\text{пр}}) + (Ш_{\text{д}} \times Д_{\text{д}} \times Т_{\text{д}})] \times 0,479.$$

У взрослых зоб диагностируется, если объем железы, по данным УЗИ, превышает 18 мл у женщин и 25 мл у мужчин. У ребенка объем ЩЖ зависит от степени физического развития, поэтому перед исследованием измеряются рост и масса тела ребенка и по специальной шкале или формуле вычисляется площадь поверхности тела. У детей объем ЩЖ сопоставляется с нормативными показателями (в зависимости от возраста или площади поверхности

тела), полученными в регионах без дефицита йода.

Итак, самое частое заболевание, причиной которого является хронический дефицит йода – диффузный нетоксический зоб. Профилактика дефицита йода в питании является первичной профилактикой нарушений функций ЦНС (поскольку критическим следствием хронического дефицита йода в период внутриутробного развития и раннего детского возраста является нарушение умственного развития), а также первичной профилактикой наиболее частого заболевания ЩЖ – диффузного нетоксического зоба.

В России частота встречаемости зоба у детей, по результатам эпидемиологических исследований ЙДЗ, проведенных ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России за период 2000–2011 гг., колеблется от 5,2 до 70% и в среднем составляет 41%. При этом, по данным официальной межведомственной статистики на конец 2012 г., ситуация с распространенностью данного заболевания практически не меняется [5].

Нужно понимать, что распространенность зоба отражает уровень потребления йода в предшествующие годы, а не на данный момент. Установление частоты зоба в популяции имеет определенное значение для оценки степени тяжести йодного дефицита. В этом случае наиболее целесообразно определять частоту зоба у детей 8–10 лет. У детей младше 8 лет при определении объема ЩЖ возникают некоторые технические сложности, а у детей более старше-

го возраста увеличение объема ЩЖ может быть обусловлено началом пубертатного периода [15]. Эпидемиологический критерий, позволяющий судить о состоянии йодной обеспеченности «здесь и сейчас», – экскреция йода с мочой (определяют медиану йодурии). Медиана йодурии, по результатам проведенных исследований в Российской Федерации, не достигает порогового нормального уровня (100 мкг/л), что свидетельствует о наличии хронического дефицита йода практически на всей территории страны.

Применение йодированной поваренной соли способно ликвидировать йодный дефицит и существенно уменьшить заболеваемость зобом при условии всеобщего йодирования соли на территории страны. Уникальный опыт СССР и современная международная практика свидетельствуют о том, что законодательное решение проблемы дефицита йода является наиболее эффективным. Законопроект «Об йодировании пищевой поваренной соли в Российской Федерации» в настоящее время находится на рассмотрении в Государственной Думе РФ.

Диффузный эутиреоидный нетоксический зоб

Диффузный эутиреоидный (нетоксический) зоб (ДЭЗ, ДНЗ) – общее диффузное увеличение щитовидной железы без нарушения ее функции. Основной причиной ДЭЗ является недостаточное содержание йода в окружающей среде и, как следствие, сниженное его потребление населением с привычными продуктами питания. В зависимости

от распространенности ДЭЗ, в популяции различают sporadический и эндемический зоб. Зоб считается эндемическим, если в обследуемом регионе частота встречаемости зоба у детей младшего и среднего школьного возраста составляет более 5%. Клиническим критерием увеличения ЩЖ является пальпаторное и/или выявленное при УЗИ наличие зоба.

ДЭЗ – патология молодых людей. Более чем в 50% случаев он развивается до 20-летнего возраста, еще в 20% – до 30 лет. У женщин зоб развивается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин, при этом, как правило, в те периоды, когда повышенная потребность в йоде (детский возраст, пубертатный период, беременность, кормление грудью) не восполняется в должной степени [16–18].

Наиболее частой причиной развития ДЭЗ является дефицит йода. При этом гипертрофия и гиперплазия ЩЖ носят компенсаторный характер и направлены на обеспечение организма тиреоидными гормонами. Как же осуществляется такая адаптация на недостаточное поступление йода?

Во-первых, увеличивается поглощение йода ЩЖ за счет усиления его активного захвата. Так, во многих исследованиях было показано, что захват радиоактивного йода в регионах, испытывающих йодный дефицит, может быть повышен до 80%, в то время как в областях с нормальным йодным обеспечением (например, в США) этот показатель составляет 10–20% и еще ниже в тех областях, где потребление йода с продуктами питания повышено. Во-вторых, происходит преимущественный синтез Т3, который является наиболее активным тиреоидным гормоном, при этом на его синтез требуется не 4, а всего 3 атома йода. В-третьих, уменьшается секреция йодида почками, увеличивается реутилизация эндогенного йода, что повышает эффективность биосинтеза тиреоидных гормонов. В-четвертых, снижается содержание йода в коллоиде.

На ранних стадиях развития зоба (преимущественно у детей, подростков и молодых людей) происходит

компенсаторная гипертрофия тиреоцитов. ЩЖ представлена массой мелких фолликулов, практически не содержащих коллоида. Такой зоб называют паренхиматозным, он представляет собой результат успешной адаптации. Другой морфологический вариант диффузного зоба – коллоидный зоб. Он состоит из крупных фолликулов, содержащих огромное количество коллоида. При формировании такого типа зоба ряд механизмов препятствует оптимальной работе ЩЖ. Возникает дисбаланс между синтезом и гидролизом тиреоглобулина, снижается степень йодирования тиреоглобулина. Происходит утечка йода из ЩЖ и снижение синтеза йодтиронинов. Зобные изменения подобного типа преобладают в ткани ЩЖ оперированных пациентов.

Несомненно, что все реакции адаптации стимулируются и контролируются ТТГ. Однако, как было показано во многих работах, уровень ТТГ при ДЭЗ не повышается. Ряд исследований *in vivo* и *in vitro* предоставили новые данные об ауторегуляции ЩЖ йодом и аутокринными ростовыми факторами (АРФ). По современным представлениям, повышение продукции ТТГ или повышение к нему чувствительности тиреоцитов имеет лишь второстепенное значение в патогенезе йоддефицитного зоба. Основная роль при этом отводится АРФ, таким как инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа (ИРФ-1), эпидермальный ростовой фактор (ЭРФ) и фактор роста фибробластов (ФРФ), которые в условиях снижения содержания йода в ЩЖ оказывают мощное стимулирующее воздействие на тиреоциты [19].

Хорошо известно, что йод сам по себе является не только субстратом для синтеза тиреоидных гормонов, но и регулирует рост и функцию ЩЖ. Пролиферация тиреоцитов находится в обратной зависимости от интратиреоидного содержания йода. Высокие дозы йода ингибируют поглощение йодида, его органификацию, синтез и секрецию тиреоидных гормонов, поглощение глюкозы и аминокислот. Йод, поступая в тире-

оцит, вступает не только во взаимодействие с тирозильными остатками в тиреоглобулине, но и с липидами. Образованные в результате этого соединения (йодлактоны и йодальдегиды) являются основными физиологическими блокаторами продукции АРФ. В ЩЖ человека идентифицировано много различных йодолактонов, которые образуются за счет взаимодействия мембранных полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой, докозагексаеновой и др.) с йодом в присутствии лактопероксидазы и перекиси водорода. δ-Йодолактон – производное арахидоновой кислоты – впервые был идентифицирован в ткани ЩЖ пациентов, получавших лечение высокими дозами йода непосредственно перед тиреоидэктомией. В ткани же йододефицитного зоба подобное соединение не обнаруживалось. δ-Йодолактон, ингибируя ЭРФ, блокирует продукцию инозитолтрифосфата, который является одним из самых мощных внутриклеточных медиаторов пролиферации.

Другой наиболее изученный на сегодняшний день йодолактон – 2ИНДА (2-йодогексадеканал) – впервые был идентифицирован в ЩЖ лошади, затем обнаружен также у других животных и человека. Благодаря описанию этого соединения стало возможным объяснение эффекта Вольфа-Чайкоффа. Было показано, что при избыточном поступлении йода в тиреоцит образуется 2ИНДА, который блокирует органификацию йода за счет угнетения работы NADH-зависимой оксидоредуктазы. В результате этого снижается продукция перекиси водорода, необходимой для нормальной работы ТПО и, как следствие, снижается синтез тиреоидных гормонов. Кроме того, 2ИНДА блокирует аденилатциклазу, а также инозитолтрифосфат, являющийся одним из факторов пролиферации.

Таким образом, можно сделать заключение, что в условиях хронической йодной недостаточности снижается образование йодлипидов – веществ, сдерживающих пролиферативные эффекты факторов роста тиреоцитов (ИРФ-1, ФРФ,

Йодомарин® 200



Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

PK-ЛС-5N#010499 от 14.11.2012 до 14.11.2017

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «14» 11. 2012 г.
№869

Торговое название

Йодомарин® 200

Международное непатентованное название

Калия йодид

Лекарственная форма

Таблетки 200 мкг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – калия йодид 0,262 мг (эквивалентно йоду 0,200 мг),

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, магния карбонат основной легкий, желатин, натрия карбоксиметилкрахмал, тип А, кремния диоксид безводный, магния стеарат.

Описание

Таблетки от белого до почти белого цвета, с плоской поверхностью, с фаской и риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы. Препараты йода.

Код АТХ Н03А

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Обычно йод попадает в организм через желудочно-кишечный тракт, но может поступать также через кожу и из полостей тела. Это необходимо особо учитывать при ошибочном медикаментозном введении йода. При приеме внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Широко распределяется во всех тканях и жидких средах организма.

Неорганический йод всасывается в тонкой кишке почти 100%, а через кожу – незначительно и неконтролируемо. Объем распределения у здоровых людей составляет в среднем около 23 литров (38% от массы тела). Показатели содержания неорганического йода в сыворотке крови обычно находятся в интервале между 0,1 и 0,5 мкг/дл. В организме йодид накапливается в щитовидной железе и других тканях, таких как слюнные железы, грудные железы и желудок. В слюне, желудочном соке и в молоке концентрация йодида в 30 раз выше его концентрации в плазме крови. Выведение йода с мочой, указываемое чаще всего в мкг/г креатинина, служит критерием йодного обеспечения, поскольку в сбалансированном состоянии оно соотносится с суточным поступлением йода с пищей.

Фармакодинамика

Действия, которые оказывает экзогенный введенный йод на человеческий организм, зависят от принимаемого количества йода в сутки, от вида йодсодержащего препарата, а также от состояния щитовидной железы (здоровый орган, латентное или манифестное заболевание).

В качестве элемента, участвующего в синтезе гормонов щитовидной железы – тироксина и трийодтиронина – йод является существенным компонентом пищи. Потребность в нем, т.е. то количество йода, которое должно ежедневно поступать в организм, чтобы предупредить развитие эндемического зоба, составляет порядка 100–150 мкг в сутки.

Рекомендованное ВОЗ количество йода, которое должно ежедневно поступать в организм, составляет 150–300 мкг.

После поглощения йода электрохимическим путем (йодинация) в эпителиальных клетках фолликулов щитовидной железы происходит окисление перекисью водорода (H₂O₂), являющейся кофактором, катализируемое ферментом йодид-пероксидазой, из которого выделяется элементарный йод. При этом часть тирозиновых групп глюконопротеина (тиреоглобулин) идируется в положениях 3 и, частично, 5 ароматического кольца (йодизация).

В результате окислительной конденсации йодированные группы тирозина соединяются, образуя каркас тиронина. Основными продуктами являются тироксин (T₄) и трийодтиронин (T₃). Образовавшийся таким образом комплекс «тиронин – тиреоглобулин» выделяется как депо-форма гормона щитовидной железы в коллоид ее фолликула.

Физиологические количества йода (до 300 мкг) предупреждают образование зоба, который развивается вследствие дефицита йода, способствуют нормализации размеров щитовидной железы у новорожденных, детей и подростков, а также воздействуют на ряд нарушенных биохимических параметров (коэффициент T₃/T₄, уровень ТТГ).

Показания к применению

- профилактика дефицита йода (например, для профилактики эндемического зоба и после резекции зоба, вызванного дефицитом йода)
- лечение диффузного зобного зоба, вызванного дефицитом йода у детей, в том числе грудных, подростков и у взрослых в молодом возрасте.

Способ применения и дозы

Профилактика йододефицитных заболеваний (в случаях недостаточного поступления алиментарного йода в организм, составляющего не менее 150–300 мкг в сутки):

Грудные дети, дети 2–12 лет – ½ таблетки в сутки Йодомарин® 200 (что соответствует до 100 мкг йода).

Дети от 12 лет и взрослые – от ½ до 1 таблетки Йодомарин® 200 (что соответствует 100–200 мкг йода) в сутки.

Беременные и кормящие: 1 таблетка Йодомарин® 200 (что соответствует 200 мкг йода) в сутки.

Профилактика рецидивов после операции по поводу зобного зоба или его медикаментозного лечения: ½ до 1 таблетки Йодомарина® 200 один раз в сутки (что соответствует 100–200 мкг йода).

Лечение зобного зоба:

Новорожденные, дети и подростки – от ½ до 1 таблетки Йодомарина® 200 (что соответствует 100–200 мкг йода) в сутки.

Взрослые в молодом возрасте – от 1 ½ до 2 ½ таблеток Йодомарина® 200 (что соответствует 300–500 мкг йода) в сутки.

Профилактический прием Йодомарин® 200 должен проводиться обычно в течение нескольких лет, нередко – в течение всей жизни. Для лечения зоба у новорожденных в большинстве случаев достаточно 2–4х недель; у детей, подростков и взрослых обычно требуется 6–12 месяцев или более.

Длительность применения препарата определяет лечащий врач под контролем уровня йода в крови.

Препарат принимают после еды, запивая достаточным количеством жидкости. Детям, в том числе новорожденным, рекомендуется препарат предварительно растереть и растворить в небольшом количестве молока или воды.

Побочные действия

Очень редко

- при наличии в щитовидной железе более крупных автономных участков и при суточных дозах, составляющих более 150 мкг йода, гипертиреоз может перейти в манифестную форму
- при применении препарата в дозе, превышающей 300–1000 мкг йода в сутки возможно развитие гипертиреоза (особенно у пожилых пациентов, страдающих зобом в течение длительного времени, при наличии узловой или диффузного токсического зоба)

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или одному из прочих компонентов препарата
- манифестный гипертиреоз
- латентный гипертиреозидизм в дозах, превышающих 150 мкг йода в сутки
- токсическая аденома щитовидной железы, узловой зоб (при применении в дозах от 300 до 1000 мкг/сутки), за исключением предоперационной йодотерапии с целью блокады щитовидной железы по Пламмеру).

Лекарственные взаимодействия

Дефицит йода повышает, а избыток йода понижает реакцию на терапию гипертиреоза тиреостатическими средствами; в этой связи перед лечением или во время лечения гипертиреоза рекомендуют избегать, по возможности, любого приема йода. Тиреостатические средства, со своей стороны, тормозят переход йода в органическое соединение в щитовидной железе и, таким образом, могут вызывать образование зоба.

Поглощение йода щитовидной железой конкурентно подавляется веществами, внедрение которых в щитовидную железу происходит по такому же механизму «захвата», как и внедрение йодида (например, перхлорат, который, помимо этого, тормозит рециркуляцию йода в щитовидной железе), а также субстанциями, которые сами по себе не транспортируются, такими как тиоцианат в концентрации, превышающей 5 мг/дл.

Поглощение йода щитовидной железой и его обмен в ней стимулируются эндогенным и экзогенным тиреотропным гормоном (ТТГ). Одновременное лечение высокими дозами йода, подавляющими инкрецию гормонов щитовидной железы, и солями лития может способствовать возникновению зоба и гипотиреоза.

Более высокие дозы калия йодида в сочетании с калийсберегающими диуретиками могут приводить к гиперкалиемии.

Особые указания

В препарате Йодомарин® 200 содержится лактоза. Пациентам, страдающим врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом в организме лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, Йодомарин® 200 принимать не следует.

Беременность и период лактации

Во время беременности и в период кормления грудью потреб-

ность в йоде возрастает, поэтому особенно важным является достаточное (200 мкг в сутки) поступление йода в организм. В связи с диаплацентарным переходом йода и чувствительностью плода к фармакологически активным его дозам, йод не рекомендуют назначать в миллиграммном диапазоне доз. Это распространяется также на период лактации, поскольку концентрация йодида в молоке в 30 раз выше, чем в сыворотке крови. Исключением является высокодозированная йодная профилактика, проводимая после аварий в области ядерной техники.

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

Указаний на то, что Йодомарин® 200 ограничивает способность к участию в уличном движении, обслуживанию машин или работе без подстраховки нет.

Передозировка

Симптомы: Окрашивание слизистых оболочек в коричневый цвет, рефлекторная рвота (при наличии в пище крахмалсодержащих компонентов рвотные массы приобретают синюю окраску), боли в животе и диарея (возможно кровавая). Могут развиваться дегидратация и шок. В редких случаях имели место стенозы пищевода. Смертельные исходы наблюдались только после приема больших количеств йода (от 30 до 250 мл йодной настойки). Длительная передозировка приводит в редких случаях к появлению феномена, называемого йодизмом: металлический привкус во рту, отек и воспаление слизистых оболочек (насморк, конъюнктивит, гастроэнтерит, бронхит). Латентные воспаления, такие, как туберкулез, могут под воздействием йодида активизироваться. Имеет место развитие отеков, эритем, угриевидных и буллезных высыпаний, геморрагий, лихорадки и нервной возбудимости.

Лечение:

а) Терапия при острой интоксикации

Промывание желудка раствором крахмала, белка или 5%-ым раствором натрия тиосульфата до удаления всех следов йода. Симптоматическая терапия нарушений водного и электролитного баланса, противошоковая терапия.

б) Терапия при хронической интоксикации

Отмена йода.

в) Гипотиреозидизм, индуцированный йодом

Отмена йода, нормализация обмена веществ с помощью гормонов щитовидной железы.

г) Гипертиреозидизм, индуцированный йодом

Это не передозировка в буквальном смысле, потому что гипертиреоз может также вызываться количествами йода, которые в других странах являются физиологическими.

Лечение в соответствии с формой течения: мягкие формы, при известных условиях, лечения не требуют, при выраженных формах требуется проведение тиреостатической терапии (аффективность которой, правда, всегда проявляется с запаздыванием). В тяжелых случаях (тиреотоксический криз) необходимы интенсивная терапия, плазмаферез или тиреоидэктомия.

Форма выпуска и упаковка

По 25 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из непрозрачной, жесткой, поливинилхлоридной (ПВХ) пленки (250 мкм) и жесткой алюминиевой фольги (20 мкм).

По 1, 2 или 4 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года. После истечения срока хранения лекарственное средство использовать нельзя.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

Производитель

Берлин-Хеми АГ (Менарини Групп), Германия

Владелец регистрационного удостоверения

Берлин-Хеми АГ (Менарини Групп)

Глиниккер Вер 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

адрес: г. Алматы, ул. Луганского, 54, коттедж №2

Номер телефона: +7 (727) 244-61-83, 244-61-84, 244-61-83

Номер факса: +7 (727) 244-61-80

Адрес электронной почты: Kazakhstan@berlin-chemie.com



ЭРФ). Кроме того, при недостаточном содержании йода происходит повышение чувствительности этих АРФ к ростовым эффектам ТТГ, снижается продукция трансформирующего фактора роста (ТФР-β), который в норме является ингибитором пролиферации, активируется ангиогенез. Все это приводит к увеличению ЩЖ, образованию йоддефицитного зоба.

Говоря об этиологических факторах эндемического зоба, нельзя забывать о существовании природных зобогенов, хотя их значение, несомненно, менее значимо, чем дефицит йода. Многие природные зобогены подтвердили свое анти тиреоидное действие в экспериментах на животных и *in vitro*. К ним относятся представители следующих химических групп: органические сульфиды (тиоцианат, изотиоцианиды, дисульфиды), флавоноиды, полигидроксифенолы и фенолдериваты, пиридины, фталаты, неорганический йод (в бытке), литий.

В целом происхождение ДЭЗ многофакторно и до конца еще не изучено. Помимо йодного дефицита, к другим факторам, имеющим отношение к развитию зоба, относятся курение, прием некоторых лекарственных средств, эмоциональный стресс, хронические инфекции. Имеют значение также пол, возраст, наследственная предрасположенность. Но нельзя не согласиться с О.В. Николаевым, который говорил о том, что в этиологии и патогенезе зоба наследственные факторы имеют подчиненное значение. Их вклад нельзя изучать без учета социально-бытовых, санитарных и других факторов.

Эутиреоидный зоб небольших размеров, как правило, протекает бессимптомно, что редко заставляет пациентов обратиться к врачу. Чаще всего он является случайной находкой. В этой связи у клиницистов иногда возникает вопрос, стоит ли вообще заниматься лечением «столь безобидных проявлений». Попробуем разобраться в этой проблеме.

Во-первых, при отсутствии лечения зоб имеет тенденцию к дальнейшему росту. Он увеличивается примерно на 2–4% за год и через не-

сколько лет вызывает уже не только косметические проблемы, но и симптомы локального сдавливания (ситуация более характерна для регионов с выраженным йодным дефицитом). Во-вторых, если не вмешиваться в ход естественного течения йоддефицитного зоба, то обычно возникает цепь последовательных событий (гиперпластических процессов и соматических мутаций в тиреоцитах), итогом которых является формирование функциональной автономии ЩЖ. Возникающий же при ее декомпенсации тиреотоксикоз клинически всегда протекает более тяжело для пациента и требует больших усилий со стороны врача. В-третьих, немаловажным является и фармакоэкономический аспект: лечение ранней стадии йоддефицитного зоба и мероприятия по его предотвращению обходятся здравоохранению во много раз дешевле, чем лечение далеко зашедшей стадии. Таким образом, очевидно, что лечение ДЭЗ, как ранней стадии ЙДЗ, представляется весьма актуальным.

Лечение

На сегодняшний день существуют три варианта консервативной терапии ДЭЗ [20, 21]:

- Монотерапия препаратами йода (например, препаратом Йодомарин).
- Монотерапия левотироксином (например, препаратом L-Тироксин).
- Комбинированная терапия препаратами йода и тироксина (например, препаратом Йодкомб, «Берлин-Хеми»).

Для лечения ДЭЗ, как правило, достаточно назначения препаратов йода (калия йодид) в физиологической дозе: калия йодид 100–200 мкг 1 раз в сутки, 1,5–2 года. Эффективность лечения оценивается через 6 мес. после его начала. В случае выявления тенденции к уменьшению размеров ЩЖ продолжают терапию в течение 1,5–2 лет. После отмены калия йодида рекомендуют употребление йодированной соли.

При отсутствии эффекта через 6 мес. проводят терапию левотироксином в дозах, позволяющих поддерживать уровень ТТГ на нижней гра-

нице нормы (левотироксин – утром за 30 мин. до завтрака 75–100 мкг 1 раз в сутки, длительно + (после окончания курса) калия йодид 100–200 мкг 1 раз в сутки, длительно.

Эффективность лечения оценивают через 6 мес. При достижении нормального объема ЩЖ левотироксин отменяют и назначают препараты йода, на фоне чего контролируют объем ЩЖ.

Назначение 100–150 мкг йода хорошо зарекомендовало себя для лечения зоба у детей, причем, помимо нормализации объема ЩЖ, наблюдается и нарастание интратиреоидного содержания йода почти в 2 раза. Монотерапия препаратами йодида калия лежит в основе Консенсуса о лечении зоба у детей.

У взрослых (старше 40 лет) йод в дозе 100–150–200 мкг в сутки оказался не столь эффективным, как у детей и взрослых до 40 лет, хотя и наблюдалась тенденция к уменьшению объема ЩЖ. В настоящее время общепринятым является положение: лечебные дозы йода при ДЭЗ почти не отличаются от профилактических и составляют 150–200 мкг в сутки.

Таким образом, преимущество монотерапии йодидом калия – хорошие результаты при лечении ДЭЗ у детей и взрослых до 40 лет, отсутствие побочных эффектов. Недостаток – низкая эффективность в лечении ДЭЗ у взрослых (старше 40 лет), неэффективность в лечении спорадического зоба.

В литературе последних лет широко обсуждается вопрос развития аутоиммунных процессов в ЩЖ на фоне приема йодсодержащих препаратов. В целом, развитие аутоиммунных процессов в ЩЖ, скорее всего, зависит от доз йода. Физиологические дозы йода не инициируют манифестацию аутоиммунных тиреопатий.

Монотерапия левотироксином менее предпочтительна, так как при наступлении достаточно быстрого эффекта (уменьшение зоба) часто развивается синдром отмены, реализующийся в бурном росте ЩЖ после отмены лечения (в том случае, если пациенту не назначен препарат йода).

Основной целью терапии L-Тироксином является подавление ТТГ, способствующего увеличению объема ЩЖ (супрессивная терапия). Чаще всего в клинической практике используются дозы левотироксина 2,0–2,5 мкг на 1 кг массы тела. Однако в многочисленных работах однозначно продемонстрирован «феномен отмены» – увеличение размеров ЩЖ почти до исходного уровня через короткое время после прекращения лечения. Данный феномен объясняется тем, что при подавлении ТТГ снижается активность Na-I-симпортера, а, следовательно, уменьшается активный захват йода ЩЖ. На фоне резкого падения интратиреоидного содержания йода при отмене лекарственного препарата происходит новый рост ЩЖ. Исходя из этого, монотерапия левотироксином натрием при ДЭЗ используется чаще всего на втором этапе, когда не наблюдают позитивной динамики на фоне монотерапии препаратом йода. Лечение расценивается как эффективное, если на его фоне происходит уменьшение объема ЩЖ, вплоть до его нормализации.

Таким образом, преимущество супрессивной монотерапии левотироксином – достижение хорошего результата за короткое время, но основные недостатки – синдром отмены и возможные побочные эффекты (риск тахикардии, остеопороза и т.д.) – ограничивают ее применение. Данный вид терапии оптимален для спорадического (не связанного с дефицитом йода) зоба.

Комбинированная терапия препаратами йода и тироксина

Данный вид лечения ДЭЗ имеет ряд преимуществ. Во-первых, при воздействии на несколько патогенетических механизмов образования зоба подавляется и гипертрофия, и гиперплазия тиреоцитов. Это позволяет добиться результатов, по эффективности сопоставимых с монотерапией тироксином (при гораздо меньшем его содержании в комбинированном препарате), что в свою очередь уменьшает количество побочных эффектов, связанных с приемом препаратов тиреоидных гормонов. Во-вторых, снижается

Дети

Йодомарин 100–150 мкг в сутки

Подростки

Йодомарин 150–200 мкг в сутки

Взрослые

Молодой возраст: в первые 6 мес. 200 мкг Йодомарин

Отсутствие эффекта – переход на комбинированную терапию (Йодокомб, цель – ТТГ (0,3–0,7 мЕд/л))

50 мкг LT4 + 150 мкг KI

75 мкг LT4 + 150 мкг KI

или L-тироксин – 2,0–2,5 мкг на 1 кг массы тела

Рисунок. Алгоритм лечения ДНЗ

склонность к «эффекту отмены» при кратковременном перерыве в лечении. В-третьих, менее выражено подавление уровня ТТГ, например, по сравнению с эффектом тироксина в супрессивной дозе 150 мкг или более.

Подводя итог, можно сделать вывод, что основной целью лечения йоддефицитного диффузного зоба является не только снижение объема ЩЖ, но и поддержание достигнутого результата. Для этого подойдут препараты йода как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с L-Тироксином.

Остается вопрос, что же назначать в первую очередь. Очевидно, что интратиреоидная концентрация йода достоверно сильнее повышается при первоначальном приеме препаратов йода, чем комбинированных с тироксином препаратов. Этот факт еще раз подтверждает этиотропный характер терапии йодом, а также целесообразность начала лечения именно с назначения иодиодов. На наш взгляд, алгоритм терапии ДЭЗ может быть представлен следующим образом (см. рисунок).

Для лечения детей с ДЭЗ рекомендован калия иодид в дозе 100–150 мкг/сут., подростков – в дозе 150–200 мкг/сут.

Лечение взрослых должно проводиться в молодом возрасте (до 45–50 лет), так как при этом чаще удается добиться желаемого результата, а также существует малый риск функциональной автономии ЩЖ, при которой прием иодиодов может спровоцировать тиреотоксикоз. В первые 6 мес. оправдан прием 200 мкг/сут. калия иодида. При отсутствии выраженного эффекта от приема иодиодов через 6 мес. может быть

рекомендован переход на комбинированную терапию. При этом предпочтение должно отдаваться либо фиксированной комбинации 75 мкг левотироксина + 150 мкг иодида калия (Йодокомб, «Берлин-Хеми»), либо индивидуально подобранной дозе левотироксина из расчета 1 мкг на 1 кг массы тела в сочетании с 150 мкг йода в сутки.

Лицам с эутиреоидным зобом старше 45–50 лет показано активное динамическое наблюдение с ежегодным определением уровня ТТГ и проведением УЗИ ЩЖ, использование в питании йодированной соли. При росте объема ЩЖ и соответствующем значении ТТГ показано назначение монотерапии левотироксином в супрессивных дозировках.

Исходя из современных представлений, какое бы первоначальное лечение зоба не проводилось, резкое его прекращение не может быть рекомендовано без дальнейшего проведения профилактических мероприятий – использования йодированной соли в питании.

Заключение

Задачей профилактических мероприятий является достижение оптимального уровня потребления йода населением (нормативы потребления йода указаны выше). Обязательным условием эффективности программ профилактики является мониторинг, включающий, согласно рекомендациям ВОЗ, не только оценку экскреции йода с мочой и частоты зоба у школьников, но и определение процента домохозяйств, использующих йодированную соль. К сожалению, в России до сих пор нет закона о всеобщем

йодировании соли, а потребление морской рыбы и морепродуктов составляет очень незначительный объем в рационе. Иллюстрацией этого служит вступившая в силу с 1 января 2013 г. новая потребительская корзина, которая будет действовать до 2018 г. Согласно перечню, житель Российской Федерации (в том числе беременные и кормящие женщины) должен употреблять 18,5 кг рыбопродуктов в год (всего 350 г рыбы в неделю!). Таким образом, обеспечить нормальное потребление йода

населением можно только путем внедрения методов массовой и индивидуальной йодной профилактики, о которых уже говорилось выше.

В определенные периоды жизни (беременность, кормление грудью, детский и подростковый периоды) физиологическая потребность в йоде возрастает, и организм нуждается в дополнительном поступлении йода. Имеет смысл дополнительно принимать препараты йода женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, в дозе 150 мкг/

сут. При существовании модели «добровольного» потребления йодированной соли необходима индивидуальная йодная профилактика при помощи лекарственных препаратов калия йодида, содержащих физиологическую дозу калия йодида (например, препарата Йодомарин). В группах повышенного риска допустимо использовать только фармакологические средства, содержащие точно стандартизованную дозу йода, использование биологически активных добавок к пище недопустимо. ■

Список литературы

1. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. WHO, 2007.
2. Секинаева А.В. Контрольно-эпидемиологические исследования йододефицитных заболеваний у беременных и кормящих женщин в РФ и разработка оптимальных нормативов потребления йода. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М.; 2010.
3. Трошина Е.А. Современные стандарты, регламентирующие применение калия йодида у беременных и кормящих женщин. // Гинекология. – 2013. – Т. 15. – №4. – С. 48–52.
4. Трошина Е.А. Зоб. – М.: Медицинское информационное агентство; 2012. – 335 с.
5. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации. Время принятия решений. / Под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова и академика РАМН Г.А. Мельниченко. – М.: Конти-Принт; 2012. – 232 с.
6. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. Утверждены Главным государственным санитарным врачом РФ 18.12.2008.
7. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности (диагностика, лечение, профилактика). Пособие для врачей. – М.; 2003.
8. Спиричев В.Б. Что могут витамины. Парадоксы правильного питания. – М.: АСТ-Пресс Книга; 2011. – 288 с.
9. Zimmermann M., Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. Eur J Clin Nutr 2004; 58 (7): 979–84. Doi: 10.1038/sj.ejcn.1601933.
10. Untoro J., Mangasaryan N., de Benoist B., Darnton-Hill I. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations. Public Health Nutrition. 2007; 10 (12A): 1527–1529. Doi: 10.1017/s1368980007705360.
11. Кияев А.В. Заболевания щитовидной железы у детей и подростков в йододефицитном регионе (эпидемиология, дифференциальная диагностика, терапевтическая тактика). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М.; 2008.
12. «О мерах по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом микронутриентов, развитию производства пищевых продуктов функционального и специализированного назначения». Постановление Главного Государственного санитарного врача РФ N31 14 июня 2013 г. N31 г. Москва.
13. WHO, Delange F., Robertson A., McLoughney E., Gerasimov G. Elimination of iodine deficiency disorders (IDD) in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States, and the Baltic States: WHO; 1998.
14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., и др. Профилактика и лечение йододефицитных заболеваний в группах повышенного риска. Пособие для врачей. – М.: Издательство ЮНИСЕФ; 2004. – 48 с.
15. Andersson M., de Benoist B., Delange F., Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. Public Health Nutrition. 2007; 10 (12A). Doi: 10.1017/s1368980007361004.
16. Taylor P.N., Okosieme O.E., Dayan C.M., Lazarus J.H. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. European Journal of Endocrinology. 2013; 170 (1): R1–R15. Doi: 10.1530/eje-13-0651.
17. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. World Health Organization: Geneva. – 2001.
18. Фадеев В.В. Эутиреоидный зоб. Патогенез, диагностика и лечение. // Клиническая тиреодология. – 2003. – Т. 1. – №1. – С. 3–13.
19. Галкина Н.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В. Генетические факторы в развитии диффузного эутиреоидного зоба. // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2008. – Т. 4. – №3. – С. 36–43.
20. Kreißl M., Tiemann M., Hänscheid H., Rendl J., Reiners C. Vergleich der Wirksamkeit zweier verschiedener dosierter Levothyroxin-Iodid-Kombinationen in der Therapie der euthyreoten diffusen Struma. DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2001; 126 (9): 227–231. Doi: 10.1055/s-2001-11478.
21. Трошина Е.А. Йододефицитные заболевания. В книге: «Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Руководство для практических врачей. Издание 2-е. Под общей редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко». – М.: Литтера; 2013.

Впервые опубликовано в журнале «Проблемы эндокринологии», №5, 2014 г., стр. 49–56.

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№014571от 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:		75 - 200
Эутиреоидный доброкачественный зоб:		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 тиреоэктомии 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.

Пролилтиоурацил, 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 адренкортикальной недостаточности. При наличии этого заболевания следует в первую очередь провести заместительную терапию (гидрокортизон).

В случае подозрения на автономию щитовидной железы 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 адьювантной 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 гипотиреоза 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-симптомиметические 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

Влияние статинов на риск возникновения новых случаев сахарного диабета



С.В. Шалаев – д.м.н., профессор, З.М. Сафиуллина – д.м.н., профессор
Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России,
г. Тюмень
Центр сердца и сосудов ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая
больница №1», г. Тюмень

В последние годы в литературе появляются данные об увеличении риска возникновения новых случаев СД на фоне приема статинов. В обзоре рассматриваются исследования последних лет, посвященные данной проблеме, возможные механизмы нарушения метаболизма глюкозы на фоне терапии статинами. Анализируются целевые уровни атерогенных липидов у пациентов с СД и метаболическим синдромом.

Ключевые слова: статины сахарный диабет сердечно-сосудистые осложнения целевой уровень липидов и липопротеидов.

Отношение риска и преимуществ каждого препарата нуждается в постоянном пересмотре по мере накопления новых данных. Все это, безусловно, касается вопросов применения ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазы (статинов).

В последние годы обсуждается проблема, связанная с возможным увеличением риска развития сахарного диабета (СД) 2-го типа на фоне лечения статинами. Опубликованные недавно результаты мета-анализа [1] 17 рандомизированных клинических исследований, в которые было включено 113 394 пациента, показали, что разные типы и дозы статинов проявляют различный потенциал к увеличению частоты возникновения новых случаев СД. Согласно данным мета-анализа, низкий риск возникновения случаев СД в сравнении с плацебо ассоциировался с правастатином в дозе 40 мг в сутки (отношение рисков 1,07, 95% ДИ 0,86–1,30). Аторвастатин в дозе 80 мг в сутки ассоциировался с промежуточным риском возникновения СД (отношение шансов 1,15, 95% ДИ 0,90–1,50), причем подобные результаты воспроизводились и при умеренных дозах. Наиболее выраженным оказалось действие розувастатина, который в дозе 20 мг/сут. ассоциировался с уве-

личением риска СД на 25% по сравнению с плацебо (отношение рисков 1,25, 95% ДИ 0,82–1,90).

Возможные механизмы влияния статинов на возникновение новых случаев СД

В настоящее время не существует единого мнения относительно патогенетических механизмов влияния статинов на возникновение СД.

В работе L.H. Chamberlain (2001) показано, что инсулинорезистентность на фоне терапии статинами может возникать за счет влияния на процесс образования мембранного белка-транспортера глюкозы – SLC2A4 (ГЛЮТ-4), при этом эффект статинов устраняется под действием предшественника изопреноида – мевалоната [2].

Возникновению статин-индуцированной инсулинорезистентности способствует дисфункция инсулиновых рецепторов и/или рецепторов инсулиноподобного фактора роста в результате нарушения гликозилирования [3].

В работе О.М. Драпкиной [4] выделяются следующие основные механизмы влияния статинов на углеводный обмен:

Статины подавляют секрецию инсулина, осуществляемую в ре-

зультате поступления глюкозы в β -клетки поджелудочной железы через транспортер глюкозы GLUT2, ее последующее фосфорилирование при участии глюкокиназы с образованием глюкозо-6-фосфата, что сопровождается закрытием АТФ-зависимых калиевых каналов, деполаризацией клеточной мембраны, а также поступлением кальция в β -клетки поджелудочной железы [5, 6].

Снижение синтеза холестерина de-novo приводит к избыточному поступлению в β -клетки ХС ЛНП, который угнетает активность глюкокиназы.

Подавление синтеза убихинона (CoQ10), эссенциального фактора, обеспечивающего транспорт электронов в митохондриях, может приводить к замедлению образования АТФ в β -клетках поджелудочной железы, способствуя задержке высвобождения инсулина из клеток [7].

Ингибируя активность ГМГ-КоА-редуктазы, статины подавляют синтез изопреноидов, что приводит к уменьшению экспрессии GLUT4 на поверхности адипоцитов и снижает поступление в них глюкозы.

Снижение уровня атерогенных липидов на фоне угнетения активности ГМГ-КоА-редуктазы сопровождается увеличением экспрессии

рецепторов ХС ЛНП, что вызывает избыточное поступление ХС ЛНП в клетки.

Окисление ХС способствует активации цепи воспалительных реакций, что приводит к нарушению функции и повреждению β -клеток поджелудочной железы и последующему снижению секреции инсулина.

Избыточная продукция NO, индуцированная цитокинами, индуцирует апоптоз β -клеток поджелудочной железы посредством активации кальпаина [8].

Основные исследования статинов последних лет, в которых оценивался риск возникновения новых случаев сахарного диабета

В недавно опубликованном мета-анализе более агрессивная терапия высокими дозами статинов в сравнении с терапией умеренными дозами ассоциировалась с большим риском возникновения СД за время наблюдения [9]. Исследование включало более 1000 пациентов, наблюдение за которыми продолжалось более 1 года. Среди 32 752 пациентов без СД в исходном состоянии, участвовавших в 5 испытаниях статинов, СД развился у 1449, распределенных к терапии интенсивными дозами, и у 1300 – к терапии умеренными дозами. Всего было зарегистрировано 2749 новых случаев СД, что означает 2 дополнительных случая в группе интенсивной дозы на 1000 человеко-лет. Явное преобладание снижения риска ишемических событий существенно уменьшило клиническое значение выявленного повышения риска СД. Сердечно-сосудистые осложнения зарегистрированы у 6684 пациентов – соответственно у 3134 в группе интенсивной и у 3550 в группе терапии умеренными дозами, то есть на 6,5 случаев на 1000 человеко-лет меньше в группе интенсивной дозы на протяжении 4,9 (1,9) лет наблюдения (взвешенная средняя [СО стандартное отклонение]). Отношения шансов были равны 1,12 (95% ДИ 1,04–1,22) для впервые развившегося СД и 0,84 (95% ДИ 0,75–0,94) для сердечно-сосудистых событий среди участников, получавших ин-

тенсивную терапию в сравнении с получавшими терапию умеренными дозами. Число пациентов, которых необходимо лечить в течение года для нанесения вреда (number needed to harm) по сравнению с терапией статинами в умеренных дозах, было 498 для вновь возникшего СД. Число пациентов, которых необходимо лечить в течение года с применением терапии статинами в интенсивных дозах (number needed to treat per year) для предупреждения сердечно-сосудистого события, было равно 155. Таким образом, в данном исследовании было явно продемонстрировано, что польза от статинов в отношении сердечно-сосудистых осложнений перевешивает любое потенциально вредное действие на обмен глюкозы и риск диабета.

Использование статинов и риск диабета оценивался у женщин в постменопаузе в the Women's Health Initiative [10]. В исследование было включено 153 840 женщин без СД. Использование статинов ассоциировалось с увеличенным риском СД (отношение рисков [ОР], 1,71; 95% ДИ 1,61–1,83). Важно, что эта ассоциация сохранялась после учета других потенциально воздействующих факторов (многофакторное скорректированное ОР 1,48; 95% ДИ 1,38–1,59) и наблюдалась при всех типах статинов.

В мета-анализе 5 исследований с участием 51 619 пациентов СД был диагностирован у 1943 больных [11], риск развития СД составил 13% (ОР 1,13; 95% ДИ 1,03–1,23).

N. Sattar et al. [12] в мета-анализе 13 рандомизированных клинических исследований статинов, включивших 91 140 пациентов, изучали вероятность развития СД. Терапия статинами ассоциировалась с повышением риска развития СД на 9% (ОР 1,09; 95% ДИ 1,02–1,17), что соответствовало развитию одного впервые выявленного случая СД на 255 пациентов, получавших лечение статинами в течение 4 лет, при этом абсолютный риск был низким – 1 случай на 1000 пациентов-лет лечения.

Был сделан вывод о том, что небольшой абсолютный риск развития СД перевешивается пользой статинов в отношении уменьшения риска

сердечно-сосудистых событий, поэтому потенциально повышенный риск СД должен приниматься во внимание, если терапия статинами рассматривается у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском.

Риск развития СД увеличивается при лечении современными статинами (аторвастатин, розувастатин) в более высокой дозе, повышается с возрастом. В данном мета-анализе [12] наиболее высокий риск возникновения СД был отмечен среди 24 714 пациентов, принимающих розувастатин (ОР 1,18; 95% ДИ 1,04–1,33).

Исследование JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [13] выявило увеличение частоты случаев впервые выявленного СД среди пациентов, принимающих розувастатин (ОР 1,25; 95% ДИ 1,05–1,49).

Опубликованные недавно результаты мета-анализа 17 рандомизированных клинических исследований, в которые было включено 113 394 пациента, показали, что разные типы и дозы статинов проявляют различный потенциал к увеличению частоты возникновения новых случаев СД.

В мета-анализе D.D. Waters (2011) [14] анализировался риск развития СД на фоне приема аторвастатина 80 мг в сутки по результатам исследований TNT (аторвастатин vs аторвастатин 10 мг в сутки у пациентов с ИБС), IDEAL (аторвастатин vs симвастатин 20 мг в сутки у пациентов, перенесших инфаркт миокарда) и SPARCL (аторвастатин vs плацебо у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда или транзиторной ишемической атакой). В исследовании SPARCL аторвастатин в дозе 80 мг в сутки ассоциировался с повышенным риском развития СД в сравнении с группой плацебо (ОР 1,37; 95% ДИ 1,08–1,75; $p=0,011$). В исследованиях TNT и IDEAL отмечалась стойкая тенденция к увеличению количества случаев впервые выявленного СД на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг в сутки в сравнении с приемом аторвастатина 10 мг в сутки (ОР 1,10; 95% ДИ 0,94–1,29; $p=0,226$) или симвастати-

на 20 мг в сутки (ОР 1,19; 95% ДИ 0,98–1,43; $p=0,072$). Риск возникновения СД по результатам данного исследования зависел от наличия у пациента таких факторов риска, как повышенный уровень глюкозы натощак, увеличение индекса массы тела и содержания триглицеридов, наличие артериальной гипертензии. При одновременном существовании данных факторов риск возникновения СД увеличивался на 25%, а в случае отсутствия этих факторов риск возникновения СД составлял 2%. С другой стороны, проблема состоит в том, что именно пациенты с наличием множественных факторов риска развития СД нуждаются в терапии статинами для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, в последних мета-анализах было показано увеличение риска возникновения СД на 9–13% у пациентов, принимавших статины [11–14], причем этот эффект был дозозависимым [9] и был связан с возрастом [12]. Напротив, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), включившем 5974 пациента, было продемонстрировано, что лечение правастатином 40 мг в сутки ассоциировалось с уменьшением риска развития СД на 30% (ОР 0,7; 95% ДИ 0,5–0,99) [15].

В недавнем исследовании FIN-D2D [16] анализировалось влияние статинов на возникновение новых случаев СД и метаболизм глюкозы у пациентов с высоким риском СД. Исходно 484 пациента (17,3%) принимали статины, из них у 31 (7,5%) развился СД в процессе годового проспективного наблюдения в сравнении со 126 (6,5%) пациентами, не принимавшими статины (ОР 1,17, 95% ДИ 0,78–1,76, $p=0,442$). Уровень глюкозы натощак увеличился на 0,08 ммоль/л в группе принимавших статины и остался на прежнем уровне в группе не принимавших статины. Таким образом, количество новых случаев СД в данном исследовании достоверно не отличалось в группах, принимавших и не принимавших статины. Наблюдение, касающееся незначительного увеличения уровня глюкозы натощак в группе

принимавших статины, позволило предположить, что прием статинов может оказывать неблагоприятное воздействие на метаболизм глюкозы у пациентов с высоким риском возникновения СД.

Терапия статинами эффективна в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [17–19].

В ранее выполненных исследованиях было показано, что возникновение новых случаев СД 2-го типа может быть отсрочено профилактическими мероприятиями, включающими снижение веса, здоровое питание и увеличение физической активности [20–24]. Небольшое увеличение уровня глюкозы натощак у пациентов с СД, принимающих статины и не занимающихся активно профилактическими мероприятиями по коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, было выявлено в исследованиях [8, 25] в сравнении с пациентами без СД.

Статины могут оказывать влияние как на секрецию [26], так и на чувствительность к инсулину [27]. В исследовании [28] средиземноморская диета, обогащенная омега-3 жирными кислотами, потенцировала гипохолестеринемическое действие симвастина, противодействовала его эффекту в отношении повышения уровня инсулина натощак и не снижала содержание антиоксидантов. В данной работе оценивался эффект средиземноморской диеты и симвастина 20 мг в сутки на содержание липидов, инсулина, антиоксидантов у 120 пациентов с гиперхолестеринемией в процессе 12-недельной терапии. Средиземноморская диета, обогащенная омега-3 жирными кислотами, способствовала снижению общего ХС на 7,6% ($p<0,001$), ХС ЛНП на 10,8% ($p<0,001$), ХС ЛВП на 4,9% ($p=0,01$), аполипопротеина В на 5,7% ($p=0,003$), инсулина в плазме крови на 14,0% ($p=0,02$), и альфа-токоферола на 3,5% ($p=0,04$). Симвастин снижал общий ХС на 20,8%, ЛНП на 29,7%, триглицериды на 13,6%, аполипопротеин В на 22,4%, альфа-токоферола на 16,2%, бета-каротин на 19,5% и содержание ибихинона на 10–22,0% ($p<0,001$),

увеличивал уровень ХС ЛВП на 7,0% ($p<0,001$) и содержание инсулина на 13,2% ($p=0,005$). Уровень глюкозы в группах не изменялся.

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов со 2-м типом СД оценивался эффект симвастина на уровень инсулина натощак и чувствительность к инсулину [29–32]. При этом были получены противоречивые результаты. Ohrvall и соавт. [29] выявили повышение уровня инсулина на 21% и снижение чувствительности к инсулину на 28% без изменений содержания триглицеридов натощак на фоне терапии симвастином 10 мг в сутки на протяжении 4 мес. В двух небольших плацебо-контролируемых исследованиях симвастин вызывал статистически незначимые изменения показателей чувствительности к инсулину [30, 31]. В другой работе [32] 61 пациент был рандомизирован к приему симвастина и 67 пациентов – к приему плацебо, при этом симвастин достоверно снижал инсулинорезистентность на 9%, уровень инсулина в группах достоверно не изменялся.

Согласно последним национальным и европейским рекомендациям, ХС не-ЛВП или уровень apo В являются хорошими маркерами содержания ХС в липопротеидах и их ремнантах и дополнительными мишенями терапии

О.М. Драпкина [3] отмечает, что эффекты статинов на метаболизм глюкозы зависят от их свойств. Водорастворимые статины – розувастатин, правастатин являются гепатоспецифичными, образуют слабые связи с ГМК-КоА редуктазой и обладают ограниченной способностью блокировать путь мевалоната вне клеток печени. Жирорастворимые статины – симвастин и аторвастатин проникают во внепеченочные клетки, ингибируют синтез изопреноида, снижая уровень секреции инсулина и усиливая инсулинорезистентность [33–34].

Данные ретроспективного исследования [35], анализировавшего национальную базу данных здоровья тайваньского населения на протяжении более 7 лет, выявили достоверное повышение выявления новых

случаев диабета на фоне приема статинов – ОР 1,15 (95% ДИ 1,08–1,22, $p < 0,001$). Как и в предыдущих исследованиях, польза от снижения сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема статинов превысила риск возникновения новых случаев СД в популяции пациентов с умеренным и высоким риском.

Современные целевые уровни липидов у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом

Многоцентровые рандомизированные исследования показали несомненную эффективность статинов в коррекции дислипидемий и существенном снижении числа кардиоваскулярных осложнений у больных с СД (4S, CARDS). СД и метаболический синдром сопровождаются выраженными нарушениями липидного обмена, проявляющимися повышенными уровнями триглицеридов, апо В, мелких, плотных, легко окисляющихся частиц ЛНП, а также низким уровнем ХС-ЛВП и апо А1. Согласно последним национальным и европейским рекомендациям [35–36], ХС не-ЛВП или уровень апо В являются хорошими маркерами содержания ХС в липопротеидах и их ремнантах и дополнительными мишенями терапии. Увеличение окружности талии и повышенный уровень триглицеридов

является простым маркером, позволяющим выявить пациентов с метаболическим синдромом из группы высокого риска.

Всем больным СД 1-го типа с наличием микроальбуминурии и заболеванием почек рекомендуется снизить уровень ХС ЛНП, независимо от исходной концентрации, как минимум на 30% перед назначением статинов (в некоторых случаях показана комбинированная терапия I C).

У пациентов с СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями или хроническими заболеваниями почек, а также у пациентов в возрасте >40 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, но с наличием одного и более факторов риска или с признаками поражения органов-мишеней, рекомендуемый уровень ХС ЛНП составляет $<1,8$ ммоль/л (менее ~ 70 мг/дл); дополнительными целями терапии являются уровни ХС не-ЛВП $<2,6$ ммоль/л (100 мг/дл) и апо В-100 <80 мг/дл (I B).

У пациентов с СД 2-го типа без других факторов риска основной целью терапии является достижение уровня ХС ЛНП $<2,5$ ммоль/л (менее ~ 100 мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня ХС не-ЛВП $<3,3$ ммоль/л (130 мг/дл) и уровня апо В <100 мг/дл (I B).

Достижение указанных уровней ХС ЛНП в условиях монотерапии статинами становится более реаль-

ным при применении аторвастатина и розувастатина, как правило, в средних или максимально рекомендуемых суточных дозах.

Заключение

Таким образом, риск возникновения новых случаев СД на фоне терапии статинами зависит от характеристики используемого статина, продолжительности терапии, дозы препарата. Статины снижают сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с СД при незначительном риске увеличения новых случаев СД, что обуславливает их применение у пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Пациенты с избыточной массой тела или ожирением, повышенным уровнем глюкозы натощак, дислипидемией, наличием артериальной гипертонии имеют наибольший риск возникновения СД при назначении статинов. При этом именно в этой группе пациентов терапия статинами наиболее эффективна в снижении сердечно-сосудистых осложнений. Следует учитывать, что при назначении статинов в качестве элемента многофакторного подхода к лечению сердечно-сосудистой патологии у пациентов с множественными факторами риска развития сахарного диабета необходимо обеспечить мониторинг уровня глюкозы или гликированного гемоглобина. ■

Список литературы

1. Navarese E.P., Buffon A., Andreotti F., Kozinski M., Welton N., Fabiszak T., Caputo S., Grzesk G., Kubica A., Swiatkiewicz I., Sukiennik A., Kelm M., De Servi S., Kubica J. Meta-Analysis of Impact of Different Types and Doses of Statins on New-Onset Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*, 2013 Jan 24. pii: S0002-9149(12)02640-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037. [Epub ahead of print].
2. Chamberlain L.H. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*, 2001, 507 (3): 357–61.
3. Драпкина О.М. Статины и риск развития сахарного диабета. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*, 2013, 9 (4): 444–447.
4. Драпкина О.М. Статины и сахарный диабет: риск и польза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012, 11 (6): 85–90.
5. Nakamura H., Arakawa K., Itakura H., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 368: 1155–63.
6. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 1623–30.
7. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149–58.
8. Sukhija R., Prayaga S., Marashdeh M., et al. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *J Investig Med*, 2009, 57: 495–499.

Полный список литературы находится в редакции.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №03, 2016 г., стр. 54–57.

Прегабалин в практике врача–эндокринолога



В.И. Панькив¹ – д.м.н., профессор, Ш.С. Абубакирова² – к.м.н.

¹ Украинский научно–практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

² Центральная больница управления делами президента Республики Казахстан, г. Алматы

В настоящее время изучение уже известных препаратов с целью расширения спектра их действия при различных патологических состояниях является актуальным. Доказательная медицина давно пытается найти наиболее эффективное средство для купирования нейропатического болевого синдрома. Однако многие группы препаратов не оправдали себя в большинстве исследований, которые проводились с целью терапии нейропатической боли, к ним относятся: бензодиазепины, миорелаксанты, противоэпилептические средства (карбамазепин, клоназепам, фенитоин, вальпроевая кислота, ламотриджин, топирамат), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, нестероидные противовоспалительные препараты и декстрометофан.

В истории клинической фармакологии известны факты, когда препарат, созданный для терапии одного заболевания, меняет свои показания и применяется для лечения других заболеваний или состояний. Так, например, всем известный препарат ацетилсалициловая кислота, первично применявшийся как жаропонижающее средство, теперь используется с целью профилактики атеротромбозов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Другой пример: группа сульфаниламидов, применявшаяся как бактериостатические средства, показала гипогликемизирующий эффект, на основании чего была создана большая группа сахароснижающих препаратов, без которых невозможно представить современную диабетологию.

Так и прегабалин, являющийся препаратом из группы противоэпилептических средств, показал прекрасный эффект для купирования нейропатической боли.

На современном этапе для терапии нейропатической боли используется прегабалин – сходная по структуре с ГАМК аминокислота, хорошо проникающая через гематоэнцефалический барьер. Прегабалин отличается быстрым достижением

высокой концентрации препарата в плазме, постоянством концентрации при применении различных доз, дозозависимым усилением клинического ответа и минимальным периодом титрования. **Отсутствие лекарственного взаимодействия с большинством препаратов позволяет применять прегабалин у пациентов с сопутствующими заболеваниями.** Безусловно, всегда важно помнить про необходимость тщательного подбора дозы при почечной недостаточности и учитывать противопоказания к назначению препарата.

На сегодняшний день имеются результаты исследований, свидетельствующие о возможностях применения прегабалина у пациентов с болями центрального происхождения и болями синдромами сочетанного происхождения [8]. Современные исследования показывают, что прегабалин эффективен в отношении как нейропатической боли, так и ее сочетания с другими типами боли, в монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами. **Сочетанное назначение прегабалина с другими препаратами возможно в случае частичного, но недостаточного ответа на монотерапию [9, 10].**

До последнего времени пациентам с нейропатическими болями при диабетической нейропатии назначали трициклические антидепрессанты. Однако прием этих препаратов сопровождается большим числом холинергических побочных эффектов: сухостью во рту, повышением внутриглазного давления, задержкой мочи, запорами, аритмиями и др., что резко ограничивает возможности их использования.

В связи с этим появление среди анальгетиков нового препарата – антиконвульсанта второго поколения – прегабалина стало новым современным этапом в лечении нейропатической боли, вызванной как диабетической полинейропатией, так и другими заболеваниями.

Прегабалин уменьшает выделение нейротрансмиттеров, замедляет таким образом передачу нервного импульса на следующий нейрон, что в результате приводит к редукции болевого синдрома.

В отличие от своего предшественника – габапентина, прегабалин обладает улучшенным фармакокинетическим профилем. Основные фармакокинетические параметры прегабалина и их клиническое значение представлены в таблице.

Таблица. Фармакокинетика прегабалина и клиническая значимость

Фармакокинетическая характеристика прегабалина	Клиническая значимость
Быстрое всасывание, C_{\max} достигается через 1 час	Быстро всасывается в кровь
Биодоступность не менее 90%; не зависит от приема пищи	Можно назначать независимо от приема пищи
Линейная фармакокинетика в рекомендуемом диапазоне доз, низкая вариабельность индивидуальных особенностей фармакокинетики (менее 20%)	Предсказуемые концентрации прегабалина, отсутствие необходимости в мониторинге концентрации в плазме крови, эффект пропорционален дозе
Период полувыведения 6,3 ч.	Можно назначать 2 раза в день
Состояние стабильной концентрации достигается через 24–48 ч.	Быстрая коррекция дозы, минимальный период титрования
Не связывается с белками, не метаболизируется в печени	Отсутствие лекарственных взаимодействий; отсутствие влияния на цитохром P-450, отсутствие гепатотоксического действия
Выводится в неизменном виде с мочой	Необходима коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек

По истечении нескольких лет успешного применения прегабалина клиницисты различных специальностей стали отмечать и его дополнительное свойство: уменьшение вазомоторных симптомов.

Dr. Loprinzi считается пионером в негормональной терапии «приливов» (hotflashes). Работая в Национальном онкологическом центре и проводя лечение женщин с раком груди, он отметил, что «приливы», возникающие у женщин, получающих терапию тамоксифеном, купируются, если женщинам был назначен против нейропатической боли прегабалин. Под его руководством были проведены клинические исследования, доказавшие эффективность прегабалина в симптоматической терапии «приливов» [25]. В настоящее время проведено множество работ с использованием прегабалина в лечении «приливов» [26, 27].

Всемирно известная своими рекомендациями для клиницистов клиника Мауо включила прегабалин в свои рекомендации по лечению «приливов» [28]. Вазомоторные симптомы («приливы») часто возникают у женщин в перименопаузе. Проявляясь чувством жара, потливостью (вплоть до «проливных потов»), тремором, тахикардией, подъемом артериального давления, гиперемией лица и другими признаками, они значительно ухудшают

качество жизни пациенток. Часто возникая ночью, нарушают сон, вызывают сонливость, снижение работоспособности в дневное время. Такие же вазомоторные симптомы могут испытывать и молодые женщины, получающие тамоксифен или диферелин.

Основные руководства по ведению пациенток в менопаузе рекомендуют начинать лечение с немедикаментозных методов: изменение образа жизни, включающее: адекватное питание, дозированные физические нагрузки, отказ от курения, при ожирении – мероприятия по снижению массы тела и т.д. Затем, по показаниям, с учетом противопоказаний, может быть назначена заместительная гормональная терапия или терапия фитогормонами. Однако, несмотря на эффективность заместительной гормональной терапии (купирование вазомоторных симптомов, лечение вагинальных атрофических процессов, профилактика постменопаузального остеопороза), многие женщины имеют абсолютные противопоказания к их применению (рак груди (все стадии), гиперэстрогенные опухоли, маточные кровотечения, гиперплазия эндометрия, венозные тромбозы, нелеченная артериальная гипертензия, заболевания печени, сахарный диабет, дислипидемия). В таких случаях проводится симптоматическая

терапия «приливов». При этом используются ингибиторы обратного захвата серотонина, клонидин (альфа-адреноблокатор) в виде трансдермальной формы, прегабалин, габапентин, витамин Е (обладает минимальным эффектом) [29].

Установлено, что при приеме прегабалина курсами до 13 недель по 2 раза в сутки и до восьми недель по 3 раза в сутки, риск развития побочных эффектов и эффективность препарата при приеме 2 или 3 раза в сутки одинаковы. При приеме курсом продолжительностью до 13 недель боль уменьшалась в течение первой недели, а эффект сохранялся на протяжении курса терапии. Уменьшение симптоматики генерализованного тревожного расстройства отмечается на первой неделе лечения. После восьми недель лечения 50% уменьшение симптоматики по шкале тревожности Гамильтона отмечалось у 52% пациентов, получавших прегабалин, и у 38% пациентов, получавших плацебо.

Таким образом, прегабалин прошел множество исследований и показал свою безопасность и эффективность в терапии «приливов». Кроме того, он имеет дополнительные преимущества: улучшение сна, уменьшение раздражительности и др. Показана высокая приверженность пациенток к терапии, учитывая значительное улучшение качества жизни.

Нами в клинической практике применялся препарат Максгалин (прегабалин компании SUN pharma) для купирования нейропатической боли у пациенток с диабетической нейропатией, имевших «приливы». И мы так же, как и наши коллеги убедились в эффективности этого препарата в уменьшении и даже ликвидации вазомоторных симптомов при климактерическом синдроме.

Однако, несмотря на все вышеприведенные факты, показаниями к применению прегабалина остаются только нейропатическая боль, тревожные расстройства. Поэтому, назначая этот препарат пациенткам с климактерическим синдромом, следует диагностировать основное зарегистрированное показание, а дополнительно сообщить пациенткам, что большинство известных руководств включает для прегабалина показание «Лечение приливов».

Как видим, за последние годы были достигнуты успехи в понимании фармакологических свойств прегабалина, его молекулярной структуры и нейробиологических механизмов, лежащих в основе анксиолитического действия препарата. Прегабалин эффективен в острую фазу лечения и для профилактики рецидивов генерализованного тревожного расстройства. Эффективность прегабалина сравнима с другими препаратами, а хорошая переносимость может иметь преимущества перед некоторыми другими видами лечения.

Необходимо подчеркнуть, что прегабалин эффективен в уменьшении тяжести физических и психологических симптомов тревоги, нарушений сна, сопутствующих симптомов депрессии. Поскольку прегабалин положительно влияет на уменьшение тяжести расстройств сна и соматических симптомов, он также рекомендован в качестве первой линии лечения пациентов с генерализованными тревожными расстройствами в условиях первичной медицинской практики. Однако как и при использовании любых психотропных медикаментов, следует внимательно оценивать переносимость прегабалина и симптомы отмены.

Нейропатическая боль – это бо-

левой синдром, обусловленный поражением соматосенсорной нервной системы. Причины поражения отличаются значительным разнообразием. Периферическая нейропатическая боль встречается при диабетической и алкогольной полинейропатии, острой и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, постгерпетической и тригеминальной невралгии, туннельных нейропатиях и компрессии (или инфильтрации) нерва опухолью, радикулопатиях, комплексном регионарном болевом синдроме, фантомной боли и еще в ряде случаев.

Нейропатическая боль представляет для лечащих врачей сложную задачу. Проблемы при ее лечении могут быть связаны с различными факторами. Признаки и симптомы этой боли не являются постоянными, их комбинации могут отличаться у разных больных. Статистика свидетельствует, что около 80% пациентов испытывают боль более года до своего первого обращения к специалисту.

В популяции нейропатическая боль встречается до 8% случаев, ее объединяют в целую группу хронических болевых синдромов, возникающих при поражении периферической и центральной нервной системы. К этой группе относят болевой синдром при различных мононейропатиях и полинейропатиях. Среди них наиболее часто боли возникают при диабетической и алкогольной полинейропатиях (25–45%). Постгерпетическая невралгия (в пожилом возрасте это осложнение возникает в 70% случаев опоясывающего герпеса) также является вариантом нейропатической боли.

К нейропатическим формам болевого синдрома относится комплексный регионарный болевой синдром (локальные боли с отеком, трофическими расстройствами и остеопорозом). Невралгия тройничного нерва, фантомные боли, постинсультная центральная боль, болевой синдром при рассеянном склерозе, сирингомиелии, поражения спинного мозга – являются типичными примерами нейропатической боли.

По данным разных авторов, нейропатическая боль встречается: при диабетической полинейропатии – до 45%, рассеянном склерозе – 28%, сирингомиелии – 75%, мозговом инсульте – 48%.

В США и Европе зарегистрирован и применяется при нейропатической боли препарат прегабалин, который является производным гамма-аминомасляной кислоты (5-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота) и относится к группе противосудорожных препаратов. Установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α_2 -дельта-протеин) потенциалзависимых кальциевых каналов в ЦНС, необратимо замещающая (3Н)-габапентин. Предполагается, что такое связывание может способствовать проявлению анальгезирующего и противосудорожного эффектов прегабалина. Прегабалин является продолжением разработок в направлении специфических препаратов, действующих независимо от этиологии на центральные и периферические механизмы нейропатической боли и обеспечивает высокую эффективность купирования нейропатического болевого синдрома. Прегабалин показал высокую эффективность в лечении боли и эпилептических припадков [1].

Прегабалин имеет высокую аффинность к α_2 -дельта-протеину в ЦНС, связывание с которым приводит к уменьшению высвобождения ряда нейротрансмиттеров боли (включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р) в перевозбужденных нейронах. Благодаря снижению высвобождения нейротрансмиттеров прегабалин селективно подавляет возбудимость сети нейронов, причем только при патологических состояниях.

На современном этапе развития медицинской науки врачи имеют доступ к передовым знаниям и разработкам. Но проблема лечения и контроля боли, которая давно безуспешно изучается во всем мире, по сей день остается актуальной для большинства специалистов [2]. Хотя рекомендации по лечению болевого синдрома говорят о направленности на механизмы его патогенеза, при-

вычной для практикующих врачей терапией остается назначение нестероидных противовоспалительных препаратов [3], и это верно при наличии у пациента ноцицептивной боли и воспаления. Однако около 20% пациентов обращаются к врачам с другими жалобами, которые при пристальной детализации указывают на нейропатическую боль [4].

Центральная нейропатическая боль встречается при травмах спинного мозга, рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, сирингомиелии, сосудистой, пострадиационной и ВИЧ-обусловленной миелопатии, а также при компрессионной миелопатии вследствие стеноза позвоночного канала. Частота ее встречаемости в популяции составляет 6–7%, а на неврологических приемах – до 10–12% [5].

Клинически этот тип боли характеризуется комплексом специфических чувствительных расстройств, которые можно разделить на две группы. С одной стороны, это позитивные симптомы: спонтанная боль, аллодиния, гипералгезия, дизестезии, парестезии; с другой – негативные симптомы: гипестезия, гипалгезия. Этот тип болевого синдрома трудно лечить, не всегда удается полностью его купировать. Нередко у таких пациентов нарушается сон, развиваются депрессия и тревожность, снижается качество жизни. Многие из них долго мучаются, прежде чем получают адекватную помощь. Большинство пациентов (около 80%) испытывает боль более года до своего первого обращения к специалисту. Лечение основного заболевания не всегда приводит к редукции боли. Кроме того, отмечается диссоциация между выраженностью боли и степенью поражения нервной системы [6].

Нейропатическая боль существенно снижает качество жизни, а также ограничивает работоспособность и повседневную физическую активность не только пациентов, но и их ближайших родственников. Бремя нейропатической боли складывается из больших прямых медицинских затрат, потери работоспособности как пациентами, так

и теми, кто вынужден за ними ухаживать, а также из потребности в других видах помощи. Довольно затруднительно оценить совокупность этих затрат и их влияние на общество в отношении пациентов с хронической болью [7].

Монотерапия прегабалином или его комбинация с другими лекарственными средствами дает преимущества в лечении нейропатической боли, включая резистентные к терапии случаи [11].

В недавнем обзоре 349 статей [12] было показано, что прегабалин реально уменьшает боль при диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии, а также фибромиалгии. Отдельные исследования также демонстрируют эффективность комбинированного применения прегабалина при боли у пациентов с онкологическими заболеваниями. При этом подчеркивается необходимость дальнейших исследований в отношении возможностей прегабалина при различных заболеваниях.

Применение прегабалина у пациентов с нейропатической болью, связанной с онкологической патологией, может снизить количество назначаемых опиатов [13]. Прегабалин эффективен также в терапии послеоперационной боли. Отдельные исследователи [14] показали преимущества прегабалина в сравнении с трамадолом не только с точки зрения обезболивания, но и с точки зрения побочных и нежелательных эффектов.

Исследования продемонстрировали еще одно свойство прегабалина: улучшение сна у пациентов с нейропатической болью, фибромиалгией, синдромом беспокойных ног и генерализованным тревожным расстройством и даже при нейропатической боли, связанной с постоперационными состояниями [15].

Безопасность применения прегабалина подтверждена множеством исследований у пациентов при различных заболеваниях. D.D. Cardenas et al. показали, что неблагоприятные эффекты, отраженные в профиле безопасности прегабалина в клиническом исследовании у пациентов с

нейропатической болью после спинальной травмы, были выражены умеренно. В основном пациенты сообщали о сонливости и головокружении [16].

Многие больные неоправданно опасаются возникновения зависимости при использовании прегабалина, особенно при необходимости его длительного приема. В таких случаях врач должен разъяснить пациенту, что риск формирования лекарственной зависимости и злоупотребления прегабалином доказан лишь у людей, имеющих наркотическую зависимость [17].

Анализ действенности, эффективности и безопасности применения прегабалина, затратной эффективности на модели Маркова, а также инкрементальный анализ инновационного лекарственного препарата у больных с нейропатической болью продемонстрировали, что его применение в качестве средства первого ряда является предпочтительным, т.к. обеспечивает лучший контроль течения заболевания, кроме того, препарат доступен по цене [18].

В клинической практике эндокринологов Максгалин (прегабалин) в первую очередь используется у пациентов с диабетической нейропатией.

Эндокринологи убедились в эффективности прегабалина, назначая его для купирования нейропатической боли при диабетической нейропатии.

Диабетическая нейропатия является распространенным осложнением сахарного диабета и регистрируется у 30–50% и более больных. Ее частота связана с длительностью заболевания, степенью гликемического контроля, уровнем липидов и другими атеросклеротическими маркерами. Наиболее частой формой поражения нервной системы при сахарном диабете является дистальная симметричная полинейропатия (также ее называют периферической диабетической нейропатией). Периферическая диабетическая нейропатия может носить болевой характер (острая и хроническая болевая фор-

мы) или безболевого характер (хроническая безболевого нейропатия), в последнем случае представляя большую угрозу развития безболевого поражений стоп: хронических язв, остеоартропатии и нетравматических ампутаций.

Боль относится к наиболее частым симптомам, которые заставляют пациентов с диабетом обращаться к врачу. Не только периферическая полинейропатия, но фокальные и мультифокальные диабетические нейропатии могут сопровождаться болью. Частота болевой диабетической нейропатии по данным исследований варьирует от 7 до 20% в зависимости от критериев оценки болевого синдрома. Нейропатические болевые симптомы значительно влияют на качество жизни, особенно могут нарушать сон и способствовать развитию депрессии.

Клинически периферическая диабетическая полинейропатия характеризуется постепенным развитием. Типичными жалобами пациентов являются покалывание и онемение в стопах и голенях, усиливающиеся в ночное время. В то же время у больных могут возникать резкие, стреляющие, пульсирующие и жгучие боли. У части пациентов отмечаются аллодиния и гипалгезия. Гипералгезия характеризуется усилением болевой чувствительности, в результате чего относительно интенсивная боль может провоцироваться сравнительно слабым болевым раздражением. Для аллодинии характерно возникновение болевого ощущения при неболевом раздражении – прикосновении, легком давлении, штриховом раздражении или разминании (механическая аллодиния), воздействии слабого термического раздражителя, который в норме не вызывает ощущения боли (холодовая или тепловая аллодиния), движении. В целом нейропатическая боль при диабетической полинейропатии характеризуется сочетанием позитивных и негативных сенсорных феноменов, представленность которых может варьировать с течением времени.

Определенную роль в этом процессе играют сенситизация ноцицепторов и связанных с ними

C-волокон, эктопическая спонтанная активность частично поврежденных участков нервных волокон и регенерирующих аксональных отростков. Важное значение также принадлежит вторичной функциональной реорганизации центральных нейронов под действием усиленной периферической афферентации.

Таким образом, хроническая нейропатическая боль является распространенным осложнением сахарного диабета, сопровождается депрессией, нарушениями сна и снижением качества жизни и часто ассоциируется с инвалидностью.

Терапия боли, обусловленная диабетическим поражением периферической нервной системы, является трудной задачей. Очень важно строго контролировать уровень гликемии и проводить комплексное лечение полинейропатии (α -липоевая кислота, бенфотиамин и др.). В лечении боли применяют различные нелекарственные методы лечения (лазерная терапия, акупунктура, магнитотерапия, чрескожная электро-нейростимуляция, массаж и др.), эффективность которых остается недоказанной. В настоящее время в лечении нейропатической боли наиболее эффективной является лекарственная терапия. Следует сразу подчеркнуть, что простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты в лечении болей при диабетической полинейропатии не проявляют эффективности и обладают высокой частотой нежелательных явлений при длительном применении (осложнения со стороны ЖКТ, печени и крови).

Основными группами препаратов для лечения нейропатической боли при диабетической полинейропатии являются: антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоидные анальгетики и местные анестетики.

Одно из первых рандомизированных контролируемых клинических исследований было посвящено изучению эффективности прегабалина у пациентов с болевой диабетической полинейропатией [19]. Наблюдавшиеся 146 пациентов на протяжении восьми недель получали прегабалин (76 больных) по

300 мг/сут. или плацебо. В основной группе наблюдалось достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома, что сопровождалось также достоверным улучшением показателей качества жизни (в соответствии со стандартным опросником SF-36). Наиболее значимые изменения касались подшкал, позволяющих оценить интенсивность боли, общее состояние, уровень тревоги. Важным следствием применения прегабалина оказалось восстановление ночного сна, связанное, в первую очередь, с уменьшением выраженности боли. Авторы также отметили хорошую переносимость прегабалина. Наиболее частыми побочными эффектами оказались общая слабость и несистемное головокружение, возникновение которых, однако, не потребовало прекращения проводимого лечения и назначения дополнительных препаратов.

При диабетической полинейропатии эффективность прегабалина в лечении нейропатической боли была продемонстрирована в ходе масштабных клинических исследований с участием 9000 больных. Все исследования были рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми, длительностью до 13 недель. Дозировка прегабалина была гибкой или фиксированной от 75 до 600 мг/день. Во всех без исключения исследованиях прегабалин в разных дозах показал свою высокую эффективность по сравнению с плацебо, значительно (свыше 60%) уменьшая не только интенсивность боли, но и параллельно восстанавливая нарушенный сон и качество жизни. Согласно результатам проведенного несколько позже мета-анализа, эффект препарата отмечался уже к концу второго или началу третьего дня терапии, продолжаясь до конца исследований, а количество респондеров с 50% и более снижением интенсивности боли составило порядка 65% пациентов. Часть из описанных выше исследований имела продолжение в открытой фазе, средняя длительность приема прегабалина составила 15 месяцев, а максимальная – 3,5 года. Эти данные позволяют говорить о прегабалине как

об эффективном и безопасном средстве для длительной терапии нейропатической боли при диабетической полинейропатии [20, 21].

Имеется опыт применения препарата у пациентов с тяжелой, не купирующейся другими средствами болью. Так, в еще одном открытом постмаркетинговом исследовании у пациентов с болью, рефрактерной к терапии габапентином, трициклическими антидепрессантами или другими препаратами, применение прегабалина достоверно уменьшало интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале и выраженность тревоги и нарушений сна [22].

В Германии было проведено открытое исследование с участием 10 300 пациентов, в том числе был включен 5091 пациент с диабетической полинейропатией. В исследовании также принимали участие пациенты с различными другими нозологиями: боль в спине с нейропатическим компонентом, постгерпетическая и тригеминальная невралгия, алкогольная полинейропатия, другими различными полинейропатиями и нейропатической болью вследствие опухоли. Достоверное снижение интенсивности боли отмечалось уже на первой неделе терапии. К шестой неделе лечения прегабалином интенсивность боли снизилась в среднем на 62%, при этом у пациентов улучшались сон и настроение [23].

Известно, что большая часть пациентов с сахарным диабетом – пожилые люди, часто с серьезными сопутствующими заболеваниями. В этой связи примечательно, что прегабалин прошел клинические исследования и показал свою безопасность при применении у пожилых пациентов [24].

Прегабалин хорошо переносится. Наиболее частыми побочными эффектами являются головокружение и сонливость. Как показывают данные клинических исследований, головокружение и сонливость на фоне приема прегабалина имеют транзиторный характер, возникая через 1–2 дня приема и прекращаясь на 2–4 неделе терапии. К другим, более редким, побочным эффектам отно-

сятся раздражительность, диплопия, сухость во рту, утомляемость, отеки, транзиторное повышение веса.

Прегабалин не метаболизируется в печени и не связывается с белками плазмы, поэтому риск взаимодействия с другими лекарствами, в том числе противодиабетическими, минимален.

Препарат практически не имеет противопоказаний, кроме повышенной чувствительности к его компонентам, а противопоказан детям и подросткам, так как нет данных о его применении. Диапазон суточных терапевтических доз прегабалина – от 150 мг до 600 мг в сутки, разделенных на два приема. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. В Казахстане зарегистрирован препарат Максгалин (прегабалин) в дозировках 75 мг и 150 мг.

При лечении нейропатической боли рекомендуемая стартовая доза составляет 150 мг/сут. в два приема. В зависимости от эффекта и переносимости дозу можно увеличить до 300 мг/сут. через 3–7 дней. При необходимости, можно увеличить дозу до максимальной (600 мг/сут.) еще через 7 дней. У пациентов с нарушением функции почек лечение рекомендуется начинать и проводить в меньших дозах. Согласно опыту, полученному в клинических исследованиях, в случае прекращения приема препарата, дозу рекомендуется снижать постепенно, в течение недели.

В конце 2006 года были опубликованы рекомендации Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) по терапии части состояний, сопровождающихся нейропатической болью. Эксперты этой федерации провели поиск всех клинических исследований по нейропатической боли, зарегистрированных в Кокрановской библиотеке (база данных доказательных клинических исследований), начиная с 1966 года. В результате были отобраны исследования с высоким уровнем доказательности, и на их основании построены европейские рекомендации по фармакотерапии нейропатической боли. При болевых полинейропатиях в качестве препаратов

первого ряда терапии европейскими экспертами были рекомендованы: прегабалин, габапентин, трициклические антидепрессанты [30].

Таким образом, нейропатическая боль при сахарном диабете имеет разнообразную клиническую картину и трудно поддается лечению. Применение новых эффективных препаратов, таких как Максгалин (прегабалин), позволяет достичь быстрого и значимого клинического эффекта – более 60% снижения выраженности боли, при снижении числа побочных явлений – и является важным достижением на пути прогресса в лечении болевой диабетической нейропатии.

Опыт клинической практики показывает, что пациенты, прочитав инструкцию по применению препарата, обращают внимание на факт назначения по поводу боли противоэпилептического препарата. Поэтому, назначая (Максгалин) прегабалин, следует указывать пациентам на показания к применению препарата, где основным является лечение нейропатической боли.

Таким образом, на современном этапе прегабалин остается эффективным препаратом для лечения нейропатической боли и имеет широкие возможности применения в противоболевой терапии. Опираясь на накопленный опыт применения прегабалина, врач может эффективно контролировать нейропатическую боль и ее компоненты при различных заболеваниях, а также уменьшать симптомы коморбидных состояний (в частности «приливов»). При этом важно помнить, что нейропатический характер боли подразумевает вовлечение в патологический процесс структур периферической и центральной нервной системы, такая боль более склонна к хронизации.

Поэтому при лечении невропатических болевых синдромов необходимым является комплексный подход с применением нейропротективной терапии, а также психологической коррекции медикаментозными и немедикаментозными средствами. ■

Список литературы

1. Frampton J.E. Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder // *CNS Drugs*. 2014 Sep; 28 (9): 835–54. Doi: 10.1007/s40263-014-0192-0.
2. Симонов С.Г., Данилов А.Б. Прегабалин: возможности противоболевой терапии на современном этапе // *РМЖ*. – 2013. – №1. – С. 6–7.
3. Котова О.В. Проблема боли в современной неврологии // *РМЖ*. – 2013. – №16. – С. 840–843.
4. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу // *Боль*. – 2008. – №3. – С. 24–32.
5. Dworkin R.H., Backonja M., Rowbotham M.C. et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*, 2003; 60: 1524–34.
6. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Принципы и алгоритмы лечения нейропатической боли // *РМЖ*. – 2008. – Т. 16, спец. выпуск. – С. 11–16.
7. O'Connor A.B. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy // *Pharmacoeconomics*. – 2009. – Vol. 27 (2). – P. 95–112.
8. Siddall P.J., Cousins M.J. et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67 (10). – P. 1792–1800.
9. Attal N. Pharmacological treatment of neuropathic pain in primary care // *Rev Prat*. – 2013. – Vol. 63 (6). – P. 795–802.
10. Ohtori S., Inoue G. et al. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis // *Yonsei Med J*. – 2013. – Vol. 54 (5). – P. 1253–1258.
11. Blanco Tarrío E., Galvez Mateos R. et al. Effectiveness of pregabalin as monotherapy or combination therapy for neuropathic pain in patients unresponsive to previous treatments in a Spanish primary care setting // *Clin Drug Investig*. – 2013. – Vol. 33 (9). – P. 633–645.
12. Martinotti G., Lupi M. et al. The potential of pregabalin in neurology, psychiatry and addiction: a qualitative overview // *Curr Pharm Des*. – 2013. – Vol. 19 (35). – P. 6367–6374.
13. Raptis E., Vadalouca A. et al. Pregabalin vs. Opioids for the Treatment of Neuropathic Cancer Pain: A Prospective, Head-to-Head, Randomized, Open-Label Study // *Pain Pract*. – 2013 Mar 6.
14. Kumar K.P. et al. Pregabalin versus tramadol for postoperative pain management in patients undergoing lumbar laminectomy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study // *J Pain Res*. – 2013. – Vol. 6. – P. 471–478.
15. Roth T., Arnold L.M. A review of the effects of pregabalin on sleep disturbance across multiple clinical conditions // *Sleep Med Rev*. – 2013 Oct 9.
16. Cardenas D.D., Nieshoff E.C. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury // *Neurology*. – 2013. – Vol. 80 (6). – P. 533–539.
17. Gahr M. Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2013. – Vol. 69 (6). – P. 1335–1342.
18. Сарвилина И.В. Клинико-экономическая оценка инновационных лекарственных технологий при нейропатической боли // *РМЖ*. – 2009. – Спец. выпуск. – С. 13.
19. Rosenstock J., Tuchman M., LaMoreaux L., Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. // *Pain*. – 2004. – Vol. 110 (3). – P. 628–638.
20. Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L. et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy randomized control trial. // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63 (11). – P. 2104–2110.
21. Ritcher R.W., Portenoy R., Sharma U. et al. Relief of painful diabetic neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. // *Pain*. – 2005. – Vol. 6 (4). – P. 235–260.
22. D'Urso De Cruz E. et al. Long term treatment of DPN and PHN with pregabalin in treatment-resistant patients, poster presented at ADA, 2005.
23. Brassier M., Mallison R., Tilke C. Efficacy and Tolerability of Pregabalin in Patients with Peripheral Neuropathic Pain in Real-Life Settings. Poster, presented at EFNS, 2006.
24. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies / Semel D., Murphy T.K., Zlateva G. et al. // *BMC Fam Pract*. – 2010. – Vol. 11. – P. 85. Doi: 10.1186/1471-2296-11-85.
25. Loprinzi C.L., Qin Rui Baclueva E.P. et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. // *J Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 28. – P. 641–647.
26. Present C.A., Kelly C. Palliation of vasomotor instability («hot flashes») using pregabalin. // *Community Oncol*. – 2007. – Vol. 4. – P. 83–84.
27. The use of pregabalin in the treatment of hot flashes / Nguyen M.L. // *Canadian Pharmacists Journal*. – 2013. – Vol. 146 (4). – P. 193–196.
28. Mayo Clinic. Menopause: Agent Provides Treatment Option For Women With Hot Flashes. Science Daily. 22 May 2009. www.sciencedaily.com/releases/2009/05/090515093225.htm.
29. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause / Neil F., Rhoda H., Ginzburg S.B. et al. // *Endocrine practice*. – 2011. – Vol. 17 (Suppl. 6).
30. Attal N., Cruccu G., Haanpaa M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. // *European Journal of Neurology*. – 2006. – Vol. 13. – P. 1153–1169.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства **Максгалин**

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 07 июля 2016 г. № N002752, N002753

Торговое название Максгалин

Международное непатентованное название Прегабалин

Лекарственная форма Капсулы 75 мг, 150 мг

Состав Одна капсула содержит активное вещество - прегабалин 75,00, 150,00 вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (Фарматоза 200 М), тальк, состав оболочки капсулы: титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172), натрия лаурилсульфат, желатин

Фармакологические свойства

Фармакокинетика Прегабалин быстро всасывается натощак. Концентрация препарата в плазме крови достигает пика через 1 час как при однократном, так и повторном применении. Биодоступность прегабалина при приеме внутрь составляет $\geq 90\%$ и не зависит от дозы. При повторном применении равновесное состояние достигается через 24-48 часов. Прием пищи ухудшает всасывание прегабалина. При этом C_{max} снижается примерно на 25-30%, а время достижения максимальной концентрации (t_{max}) увеличивается приблизительно до 2,5 ч. Однако, применение прегабалина с пищей не имеет клинически значимого эффекта на продолжительность всасывания. Объем распределения прегабалина после приема внутрь составляет примерно 0,56 л/кг. Препарат не связывается с белками плазмы крови.

Прегабалин практически не подвергается метаболизму. Примерно 98% препарата определялось в моче в неизменном виде. Прегабалин выводится, в основном, почками. Средний период полувыведения составляет 6,3 ч. Клиренс прегабалина из плазмы и почечный клиренс прямо пропорциональны клиренсу креатинина. У больных с нарушенной функцией почек необходима коррекция дозы.

Фармакодинамика Действующим веществом препарата Максгалин является прегабалин – аналог гамма-аминобутировой кислоты ((S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота). Прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α_2 -дельта-протейн) потенциал-зависимых кальциевых каналов периферических сенсорных нейронов в центральной нервной системе, предполагается, что такое связывание может способствовать проявлению его анальгетического и противосудорожного эффектов.

Показания к применению периферическая нейропатическая боль у взрослых; эпилепсия у взрослых с парциальными судорогами (в качестве вспомогательного средства); генерализованные тревожные расстройства у взрослых.

Способ применения и дозы Препарат применяют внутрь в дозе от 150 до 300 мг/сут в два или три приема. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. **Нейропатическая боль** Лечение начинают с дозы 150 мг/сут. Для пациентов с минимальным клиренсом креатинина в 60мл/мин, в зависимости от достигнутого эффекта и переносимости можно увеличить до 300мг/день в течение 1 недели. Прегабалин выводится в основном с мочой, для пациентов со сниженной функцией почек дозировка должна быть должным образом откорректирована. Несмотря на то, что прегабалин также изучался в дозировке 600 мг/день, доказательств, подтверждающих, что данная доза представляет дополнительную значительную пользу, выявлено не было, к тому же она хуже переносилась. В виду зависящих от дозировки побочных эффектов, лечение с использованием доз свыше 300 мг/день не рекомендуется и предназначается только для тех пациентов, у которых наблюдаются сильные боли и хорошая переносимость дозы 300 мг.

Генерализованные тревожные расстройства Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут в два или три приема. Необходимость лечения должна пересматриваться регулярно. Лечение начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут, еще через неделю – до 450 мг в день, а еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут.

Отмена препарата Если лечение необходимо прекратить, рекомендуется делать это постепенно в течение минимум 1 недели.

Больные с нарушением функции почек Учитывая, что Максгалин в основном выводится почечной экскрецией, доза Максгалина пациентам с нарушением функции почек должна быть откорректирована.

Применение у больных с нарушением функции печени У больных с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Применение у пожилых

людей (старше 65 лет) Людям пожилого возраста может потребоваться снижение дозы препарата в связи со снижением функции почек. **Детский возраст** Безопасность и эффективность Максгалина в детском возрасте не установлена.

Побочные действия

Очень часто (>1/10) головокружение, сонливость **Часто (>1/100, <1/10)** повышение аппетита; головная боль, гриппоподобный синдром; эйфория, спутанность сознания, раздражительность, астения; атаксия, нарушение внимания, нарушение координации, ухудшение памяти, амнезия, тремор, дизартрия, парестезии; нечеткое зрение («пелена перед глазами»), диплопия; вертиго; сухость во рту, рвота, метеоризм, запор; снижение либидо, эректильная дисфункция; утомляемость, периферические отеки, чувство жажды, изменение походки; повышение массы тела; боли в груди

Редко (>1/1000, <1/100) анорексия; деперсонализация, аноргомия, беспокойство, депрессия, агитация, лабильность настроения, бессонница, подавленное настроение, трудности в подборе слов, галлюцинации, необычные сновидения, повышение либидо, приступы паники, апатия, суицидальные мысли; когнитивные расстройства, гипестезия, дефекты полей зрения, нистагм, нарушение речи, миоклонические судороги, миастения, ослабление рефлексов, дискинезия, психомоторная гиперактивность, головокружение, гиперстезия, потеря вкусовых ощущений, чувство жжения слизистых оболочек и кожи, ступор, обморок; снижение остроты зрения, боль в глазах, астенопия, сухость в глазах, отечность век, повышенное слезотечение, фотофобия, блефарит, отек сетчатки; тахикардия; гиперемия лица; одышка, сухость слизистой оболочки носа; повышенное слюноотделение, гастроэзофагеальный рефлюкс, ощущение снижения чувствительности в полости рта, отек языка, язвенный стоматит, гастроэнтерит, холецистит, желудочно-кишечные кровотечения, мелена; потливость; папулезная сыпь, крапивница, сухость кожи, зуд, экзема, везикулезно-буллезная сыпь; скованность мышц, миалгии, подергивания мышц, судороги, припухлость; суставов, артралгии, боль в спине, боль в конечностях; дизурия, недержание мочи, гематурия, альбуминурия; задержка эякуляции, сексуальная дисфункция; астения, слабость, чувство стеснения в груди; повышение уровня аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, аспаратаминотрансферазы, тромбоцитопения

Противопоказания гиперчувствительность к активному веществу или любому другому; компоненту препарата; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия Максгалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном или этанолом. Установлено, что пероральные сахароснижающие средства, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс Максгалина. При применении пероральных контрацептивов, содержащих норэтистерон и/или этинилэстрадиол, одновременно с Максгалином равновесная фармакокинетика обоих препаратов не менялась. Максгалин усиливает нарушения когнитивной и двигательной функций, вызванные оксикодоном. Максгалин может усилить эффекты этанола и лоразепама.

Имеются сообщения о дыхательной недостаточности и коме у пациентов, получающих Максгалин и препараты, подавляющие ЦНС.

При одновременном назначении Максгалина и с препаратами, способными вызывать запор, такими как опиоидные анальгетики, возможно снижение функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта (например, обструкция кишечника, паралитическая непроходимость кишечника, запор).

Особые указания Препарат не следует назначать больным с редкими наследственными заболеваниями, в том числе переносимостью галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа и нарушением всасывания глюкозы/галактозы. У части больных сахарным диабетом в случае прибавки массы тела на фоне лечения Максгалином может

потребоваться коррекция доз сахароснижающих средств. Лечение препаратом сопровождалось головокружением и сонливостью, которые повышают риск случайных травм (падений) у пожилых людей. До тех пор, пока больные не оценят возможные эффекты препарата, они должны соблюдать осторожность. Сведения о возможности отмены других противосудорожных средств при подавлении судорог Максгалином и целесообразности монотерапии этим препаратом недостаточны.

Имеются сообщения о реакциях гиперчувствительности, включая случаи ангионевротического отека. При появлении симптомов ангионевротического отека, таких как отек лица, отек вокруг рта или отек верхних дыхательных путей, следует немедленно прекратить прием Максгалина. Также имеются сообщения о потере сознания, спутанности и снижении умственной деятельности. В связи с этим, пациенты должны быть информированы о потенциальном воздействии препарата.

Наблюдался случаи транзиторной размытости изображения и другие нарушения остроты зрения у пациентов на фоне лечения Максгалином. Отмена препарата может привести к улучшению этих симптомов со стороны зрения. После прекращения кратковременного и длительного лечения Максгалином у некоторых пациентов наблюдался синдром отмены. Наблюдался следующие явления: бессонница, головная боль, тошнота, тревога, гипергидроз (повышенная потливость) и диарея.

Сообщалось об улучшении функции почек после отмены или снижения дозы Максгалина.

Имели место сообщения о застойной сердечной недостаточности у некоторых пациентов, получавших Максгалин, несмотря на то, что причинной связи между воздействием Максгалина и застойной сердечной недостаточностью не установлено. В связи с ограниченными данными по тяжелой застойной сердечной недостаточности, Максгалин должен применяться с осторожностью у таких пациентов. **Беременность и период лактации** Адекватных и контролируемых исследований о применении прегабалина у беременных женщин нет. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Препарат можно назначать при беременности только в том случае, если польза для матери явно перевешивает возможный риск для плода.

При лечении Максгалином женщины репродуктивного возраста должны пользоваться адекватными методами контрацепции.

Во время лечения препаратом не рекомендуется кормить грудью.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, Максгалин может вызывать головокружение и сонливость.

Передозировка **Симптомы:** усиление побочных эффектов, аффективные расстройства, сонливость, спутанность сознания, депрессия, агитация, беспокойство.

Лечение: проводится промывание желудка, поддерживающее лечение и при необходимости гемодиализ.

Форма выпуска и упаковка По 30 капсул в контурной безычейковой упаковке из фольги алюминиевой. По 3 контурные безычейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Условия хранения Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 2 года

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель Sun Pharmaceutical Industries Ltd., Индия

Наименование и страна организации-упаковщика Sun Pharmaceutical Industries Ltd., Индия

Владелец регистрационного удостоверения

Sun Pharmaceutical Industries Ltd., Индия

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

050004, г. Алматы, ул. Тулебаева, 38, 5 этаж
Тел. (727) 250-92-35, факс (727) 250-33-64
sunreports@intelsoft.kz,
sunalmaty@intelsoft.kz



Клеточные технологии в лечении синдрома диабетической стопы



Р.Ш. Нуралин, Э.А. Апсартов
Центр «Диабетическая стопа», г. Алматы

В настоящее время сахарный диабет (СД) и его осложнения остаются одной из самых актуальных проблем теоретической и практической медицины. По данным международной диабетической федерации (IDF), число больных СД в 2015 году составило 415 млн человек. Во всем мире синдромом диабетической стопы (СДС) страдает более 20 млн. человек. Отчетливая тенденция к «старению» человечества и повышение количества больных сахарным диабетом не позволяет рассчитывать на существенное изменение сложившейся ситуации в лучшую сторону [1].

По статистическим данным ряда авторов, распространенность СДС среди больных СД составляет в среднем 4–10%. В 50–70% случаев причиной ампутаций является гангрена, в 20–50% наличие инфекции. В большинстве случаев ампутации выполняются при сочетании ишемии и инфекции. Более 50% пациентов с ампутацией подвергаются контралатеральной ампутации в течение 4 лет.

Несмотря на развитие хирургии, СДС все еще остаются тяжелой патологией с высоким риском ампутации и смертности. В настоящее время интенсивно изучаются вопросы патогенеза СДС. Использование в практической медицине научных данных, полученных в этой области в последние годы, позволяет надеяться на улучшение результатов лечения пациентов с данной патологией [2].

Прорывом в поиске новых способов лечения хронической ишемии конечностей стала разработка инновационных технологий «терапевтического ангиогенеза» – стимуляция роста кровеносных сосудов и коллатералей в зоне ишемии с помощью фармакологических и иных средств, в частности, путем введения:

- ангиогенных факторов в «чистом виде» (VEGF, FGF, трансформирующий фактор роста – ТФР б, ГМ-КСФ и др.);

- генетических конструкций, способных обеспечить синтез упомянутых факторов в ишемизированной ткани конечности;
- имплантации стволовых (прогениторных) клеток, выделяющих в окружающую среду различные трофические, ростовые и в т.ч. ангиогенные факторы [3].

Перспективным направлением реализации идей «терапевтического ангиогенеза» при СДС является применение препаратов стволовых и других прогениторных клеток (далее СК). Это направление базируется на выдающихся достижениях последних десятилетий в изучении биологии и «поведения» СК в тканях макроорганизма.

Цель работы: определение клинической эффективности и безопасности применения аутологичных мононуклеарных клеток (АМК) аспирата костного мозга в комплексном лечении СДС.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 42 пациента (20 мужчин и 22 женщины, средний возраст $59 \pm 3,7$ лет) с синдромом диабетической стопы. В исследование включались больные с СДС 2–4 степени по Вагнеру. В кон-

трольной группе (n=10) выполнялось стандартное комплексное лечение. В основной группе (n=32) выполнялась аутоцитотерапия АМК аспирата костного мозга и по показаниям хирургическое лечение. Фракции АМК аспирата костного мозга получали по известным специалистам методам. Полученные АМК по персонализированной схеме вводились местно, перивазально в пораженную нижнюю конечность, процедура аутоцитотерапии проводилась в асептических условиях, в один день. Всем пациентам для контроля динамики до и после лечения проводилось ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов нижних конечностей (УЗДГ) с оценкой количественных и полуколичественных показателей скорости кровотока. Площадь гнойно-некротических поражений и ее изменения на фоне лечения производили с помощью планиметрического метода Поповой Л.Н., основанного на измерении площади язвенной поверхности в динамике. Измерение выполняли до начала лечения и повторяли на 3–4, 7–8 сутки и в отдаленные сроки на 14, 18, 21 сутки, вычислялся процент уменьшения площади раневой поверхности за сутки по отношению к предыдущему результату, который определяли по формуле:

$S = (S - S_n) \times 100 / S \times t$, где S – величина площади раны при предшествующем измерении; S_n – величина площади раны в настоящий момент; t – число дней между первым и последующим измерениями.

Все пациенты получали общепринятое лечение на основании клинических рекомендаций Консенсуса по диабетической стопе (The Consensus of diabetic foot Supplement, Amsterdam, 2003), которые регламентируют работу практического врача, ведущего пациентов с СДС [2].

У всех исследуемых определяли уровень компенсации углеводного обмена измерением уровня сахара крови стандартной методикой 6 раз в сутки. Клинические и лабораторные исследования проводили до, во время и после проведенного курса лечения.

Местное лечение согласно международным рекомендациям состояло из санации раны (удаления некротических тканей), наложения влажной раневой повязки [4], разгрузки конечности [5] и по показаниям этапные оперативные вмешательства на пораженной нижней конечности (табл. 1). Площадь раневой поверхности у исследуемых больных составляла от 898 мм² – до 1960 мм². Клиническая картина СДС, до начала аутоцитотерапии, была следующей. Мумифицированные некротические ткани черного цвета, интимно спаянные с окружающими тканями (пальцы или часть стопы, пяточная область). Скудное отделяемое из ран носило серозный характер или отсутствовало. Грануляционная ткань была вялой, бледной, тусклой, консистенция незернистой или отсутствовала. Очаги эпителизации отсутствовали, отмечался налет фибрина на раневой поверхности. Кожа вокруг ран была истонченная, сухая.



До лечения АМК

Таблица 1. Распределение оперативных вмешательств на нижних конечностях у пациентов с СДС (n=42)

№	Операции	Основная группа (n=32)	Контрольная группа (n=10)
1	Некротомия	19	6
2	Некрэктомия	13	0
3	Экзартикуляция пальца(ев) стопы	18	2
4	Ампутация пальца(ев) стопы	9	3
5	Ампутация на уровне метатарзальных костей	5	2
6	Ампутация на уровне голени	1	1
7	Ампутация на уровне бедра	0	3

Результаты аутоцитотерапии СДС нами рассматривались в аспекте эффективности применения АМК в качестве мер по снижению местных и общих патологических изменений, связанных с основным заболеванием и, прежде всего, в плане предотвращения или снижения уровня ампутаций конечности.

Статистическая обработка данных исследования произведена с использованием прикладных компьютерных программ статистической обработки «Microsoft Excel 2010», «Statistica 6.0», а также программного калькулятора «UKPDS Risk Engine 2.0». В вариационных рядах с распределением, близким к нормальному, для выявления достоверности полученных различий между двумя группами, вычислялся t-критерий Стьюдента. Для выявления наличия и силы связи между факторами вычислялся линейный коэффициент корреляции r-критерий Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Оценивая результаты после окончания курсового комплексного ле-

чения, в группе наблюдения всеми пациентами зафиксировано улучшение самочувствия. Отмечалась положительная динамика у больных СДС, имевших недостаточность кровообращения (n=11). Побочных эффектов не наблюдалось.

Динамика клинических показателей была следующей: боли в нижних конечностях уменьшились или исчезли к концу курса лечения у 26 (81,25%) больных в основной группе и у 12 (37,5%) – в контрольной группе; зябкость ног у 24 (75%) в группе наблюдения и у 10 (31,25%) – в группе сравнения, соответственно. Уже после первой процедуры применения АМК у 17 пациентов основной группы исчезли так называемые малые признаки ишемии (зябкость, судороги, парестезии). Зарегистрировано повышение кожной температуры в области стоп и голеней. Улучшилось пульсовое кровенаполнение на голенях и стопах. В результате анализа показателей доплеросонометрии качественно повысилось состояние периферического сосудистого русла нижних конечностей, о



В процессе лечения АМК



После лечения АМК

чем свидетельствовали изменения количественных и полуколичественных гемодинамических показателей нижних конечностей (табл. 2).

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что применение АМК в комплексном лечении СДС позволяет добиться существенного клинического эффекта, улучшения гемодинамики и снижения степени ишемии конечностей.

Если принять во внимание, что при критической ишемии прогноз для неоперабельных пациентов является неутешительным (в течение ближайших 6 месяцев в 20% – смерть, у 40% – ампутация конечности), результаты проведенного лечения пациентов с критической ишемией выглядят весьма обнадеживающими. Несмотря на предварительный характер полученных данных, имеется необходимость в подтверждении полученных результатов в сравнительном контролируемом исследовании на больших группах пациентов с СДС.

В основной группе клинический эффект от аутоцитотерапии АМК проявлялся в купировании признаков воспалительного процесса в 1-й фазе раневого процесса, в среднем на $71,23 \pm 2,7\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем. Также отмечалось достоверное ($p < 0,01$) ускорение 2-й и 3-й фаз раневого процесса, очищение ран от некротических тканей и гнойного отделяемого происходило в течение $16 \pm 2,6$ суток. Появление и заполнение ран грануляционной тканью в течение $27 \pm 3,8$ суток. Появление очагов грануляции и краевой эпителизации на $36 \pm 2,3$ сутки. Скорость заживления в основной группе составляла $6,09 \pm 0,4\%$ в сутки. Побочных явлений при лечении отмечено не было. У всех пациентов в основной группе удалось ограничиться «малыми ампутациями» и купирования воспалительного процесса (рис. 1).

В контрольной группе ($n=10$) также отмечался эффект от лечения. Однако появление грануляционной ткани началось в среднем на $10 \pm 1,77$ сутки, краевой эпителизации на $15,76 \pm 0,35$ сутки лечения. Скорость заживления язв в этой группе составила $2,63 \pm 0,62\%$ сутки (рис. 1). Пол-

Таблица 2. Средние гемодинамические показатели у пациентов СДС с критической ишемией до и после применения АМК ($n=11$)

Показатели	До лечения ($M \pm \sigma$)	После лечения ($M \pm \sigma$)
М (см/сек.)	$27,6 \pm 42$	$63,3 \pm 54^*$
ИГ	$2,4 \pm 0,17$	$4,8 \pm 0,64^*$
ИП	$0,32 \pm 0,07$	$0,71 \pm 0,2^{**}$
ЛПИ	$0,19 \pm 0,13$	$0,47 \pm 0,16^*$

* – $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля; ** – $p < 0,5$ в сравнении с группой контроля.

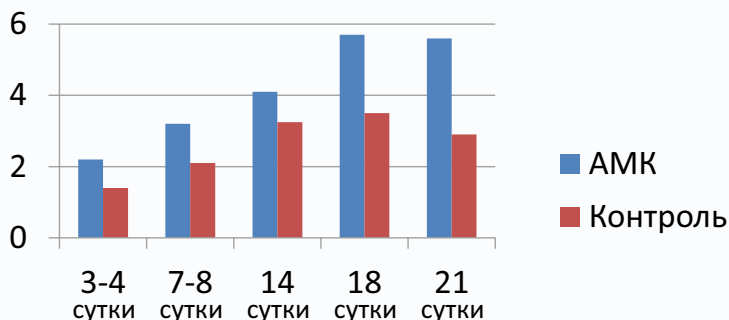


Рисунок 1. Скорость заживления хронических ран у больных СДС после проведенного комплексного лечения с применением АМК (% в сутки)

ной эпителизации в сроки 14 суток у данной группы не достигли ни у одного пациента, а уменьшение размеров язв в 2 раза наблюдали только у 1 пациента с СДС. По жизненным показаниям у троих больных СДС (30%) была ампутирована конечность на уровне голени (10%) или бедра (20%) (табл. 2).

Вероятно, на первый взгляд, столь высокие результаты в настоящем исследовании могут показаться астергальными, а причины в значительной степени спекулятивны, но, вполне возможно они являются результатом адекватного патогенетического лечения СДС с применением АМК. Раневой процесс при СД имеет свои особенности течения. Во-первых, в результате гипергликемии в повреждении тканей участвуют несколько молекулярных механизмов: это – полиоловый и гексозаминовый пути гликолиза, путь протеинкиназы С и конечных продуктов гликирования. Все они прямо или опосредованно изменяя транскрипцию генов, структуру белков внеклеточного матрикса или циркулирующих белков крови, приводят к нарушению функции клеток, воспалению, нарушению кровотока в тканях. Во-вторых, накопление в ране клеточного детрита, некротических тканей и бактериаль-

ных токсинов ведет к пролонгации воспаления и повышенной выработке цитокинов макрофагами и нейтрофилами. Активация макрофагов и фибробластов ведет к избыточной выработке металлопротеаз. Избыточное количество матриксных металлопротеаз в ране в сочетании с подавлением активности тканевых ингибиторов металлопротеаз ведет к их гиперактивации и инактивации факторов роста, их рецепторов, деградации матриксных белков, что в сочетании с фенотипической несостоятельностью клеток краев раны приводит к хронизации раневого процесса. Все это обуславливает более продолжительное течение первой фазы раневого процесса. Причем на фоне ишемии конечности раны зачастую осложняются формированием очагов вторичных некрозов, что требует выполнения этапных, повторных некрэктоми. В-третьих, состояние хронической гипергликемии приводит к подавлению функциональной активности лейкоцитов, нарушению процессов репарации тканей и снижению выраженности воспалительной реакции. Также характерно усугубление гипоксии тканей как за счет гемической гипоксии, так и за счет отека тканей, что ведет к еще большему ухудшению микроциркуляции [2].

Механизмы биологического действия СК обусловлены их свойствами пролиферации, миграции, тканеспецифической дифференцировки и способностью к синтезу комплекса трофических/ростовых факторов и других биологически активных молекул. Специфичность действия СК определяется их фенотипической принадлежностью к тому или иному виду ткани и молекулярно-клеточными характеристиками микроокружения. Реализация свойств СК происходит на основе существующих (физиологических) механизмов развития ткани и восстановления после повреждений. По современным представлениям, клеточная репарация повреждения в тканях осуществляется двумя способами: встраиванием СК в элементы тканевых структур (замещение клеток, утраченных вследствие повреждения) и саногенетическим паракринным действием на микроокружение биологически активных молекул [3]. Гипотеза трофической поддержки ишемизированной ткани СК представляется достаточно обоснованной результатами многочисленных экспериментов *in vitro* и *in vivo*, свидетельствующих о способностях СК к миграции в очаг повреждения (хоуминг), пролиферации и выделению трофических/ростовых факторов и других биологически активных молекул – цито- и хемокинов. Это выражается в феноменах цитопротекции, активации ангиогенеза и нейрогенеза, стимуляции резидентных (тканеспецифичных) СК и включении их в репаративные процессы, а также в противовоспалительном и иммуносупрессивном влиянии на микроокружение.

В.И. Шумаков и Н.А. Онищенко считают, что СК устраняют дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в поврежденной ткани [6].

Если говорить об АМК, полученных из взрослого организма, механизмы их репаративного действия включают паракринные эффекты, связанные с их секреторной активностью, дифференцировку в специфические клетки ткани и сосудов и слияние с клетками ткани, что позволяет придать им новые свойства. Результаты экспериментальных и первых клинических работ по клеточной терапии были очень оптимистичными и свидетельствовали о возможности улучшить неоваскуляризацию ишемизированного миокарда и скелетных мышц, о безопасности и хорошей переносимости клеточной терапии. Однако при оценке ее эффективности в первых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях получены весьма неоднозначные данные [2].

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что применения аутоцитотерапии АМК аспириата костного мозга в комплексном лечении больных СДС позволяет добиться существенного клинического эффекта, улучшения гемодинамики, снижения степени ишемии конечностей и ускорение сроков регенерации. Являются эффективным и безопасным методом терапии при поздних осложнениях СД. Полученные данные вселяют надежду на проведение успешного лечения, в результате которого уменьшится риск проведения большой ампутации у пациентов с СДС и в итоге повысится шанс сохранить конечность.

Выводы

Лечение СДС требует огромного терпения и опыта. Цель всех стараний при этом состоит в предотвращении ампутации, в заживлении ран и язв, а не в экстренном оперативном вмешательстве, так как преждевременная ампутация на уровне стопы обычно ведет к неблагоприятному развитию болезни. Опыт показывает, что за исключением весьма редких случаев, срочной ампутации не требуется и, в сущности, всегда остается время для диагностики, мероприятий по последовательной борьбе с инфекцией и проведения консервативной сосудистой терапии.

Применение аутоцитотерапии АМК аспириата костного мозга в комплексном лечении СДС позволяет сократить все три фазы течения раневого процесса, в сравнении с контрольной группой пациентов. Так, в 1-й фазе купирование воспалительного процесса наступает в 1,7 раза быстрее, а во 2-й – заметно ускоряется процесс развития грануляционной ткани в 2,6 раза, появление очагов и краевой эпителизации в 3,1 раза.

Комплексное лечение в сочетании с клеточной терапией ускоряет процессы заживления и реабилитации СДС, в среднем в 2,46 раз по сравнению с контрольной группой пациентов.

По результатам данного исследования можно отметить безопасность применения аутоцитотерапии АМК аспириата костного мозга в лечении СДС, а также перспективность дальнейшего изучения данного метода лечения. ■

Список литературы

1. Корейба К.А. Лечебно-диагностический комплекс у больных с синдромом диабетической стопы «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы». Материалы VIII всероссийской научно-практической конференции. – Казань. – 2016. – С. 63–72.
2. Нуралин Р.Ш. Комплексное лечение хронических ран при сахарном диабете. Методические рекомендации/НИИ КиВБ. – Алматы, 2014. – 40 с.
3. С.В. Лебедев, А.В. Карасев, В.В. Кунгурцев, А.В. Лохонина, Е.Б. Клейменова. Клеточная терапия критической ишемии нижних конечностей (проблемы и перспективы). Вестник РАМН. – 2013. – №3.
4. Weitz J.I., Byrne J., Clagett G.P., et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Arterial Insufficiency of the Lower Extremities: A. Critical Review. Circulation. 1996; 94: 3026–3049.
5. Arcan J.C., Panak E. Ticlopidine in the treatment of peripheral occlusive arterial disease. Semin Thromb Hemost. 1989; 15: 167–170.
6. Онищенко Н.А. «Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органических дисфункций». Под редакцией Шумакова В.И. – М.: Лавр. – 2009. – 308 с.

Высокий уровень железа ассоциирован с повышенным риском развития гестационного сахарного диабета

У беременных высокий уровень железа связан с повышенным риском развития гестационного сахарного диабета (ГСД) – к такому выводу в ходе новой работы пришли ученые Национального института здоровья (National Institutes of Health), Бетесда, США. Они отметили, что полученные выводы ставят под сомнение обоснованность рутинных рекомендаций по приему препаратов железа в период беременности. Результаты исследования представлены онлайн в журнале «Diabetologia».

Как избыток, так и недостаток железа в организме оказывают негативное влияние на состояние здоровья. В период беременности женщины склонны к развитию железодефицитных состояний и связанных с ними неблагоприятных исходов. Однако, несмотря на это, существует несколько противоположных терапевтических подходов, которые рассматривают специалисты при выявлении низкого уровня железа у беременной. Так, эксперты Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) рекомендуют регулярно проверять обеспеченность организма беременной железом и назначать препараты только после диагностирования дефицита. В то же время ученые Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization – WHO) и Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) предлагают рутинно назначать препараты железа всем беременным.

В ходе данного исследования ученые сравнивали состояние 107 женщин с ГСД (1-я группа) и 214 беременных без данной патологии (2-я группа). Представительницы двух групп были сопоставимы по возрасту, расе и этнической принадлежности. В течение беременности у них брали образцы крови для определения уровня гепсидина и ферритина, ГСД диагностировали по результатам глюкозотолерантного теста. Оказалось, что концентрация гепсидина в течение 15–26-й недели гестации у женщин 1-й группы была на 16% выше, чем у участниц 2-й группы ($p=0,02$), кроме того, она была положительно взаимосвязана с риском развития ГСД (относительный риск (ОР) верхний квартиль против нижнего – 2,61). При оценке ученые принимали во внимание индекс массы тела женщин, демографические показатели и другие факторы риска. Аналогичные результаты получены и при оценке уровня ферритина – ОР в I триместр составил 2,43, а в течение 15–26-й недели гестации – 3,95.

При анализе данных ученые обращали внимание и на уровень растворимого рецептора трансферрина. Оценивая данный показатель вместе с уровнем ферритина, они могли делать выводы о клеточной по-



требности в железе и наличии запаса микроэлемента в организме. Эти показатели оказались обратно пропорциональны риску развития ГСД. Авторы работы под руководством доктора Шришти Равал (Shrishi Rawal) пришли к выводу, что высокий уровень железа в организме беременной может играть определенную роль в развитии ГСД, начиная с I триместра. Они отметили, что полученные результаты имеют важное клиническое значение, поскольку свидетельствуют о наличии взаимосвязи между обеспеченностью железом и нарушением толерантности к глюкозе. В связи с этим ученые опасаются, что рекомендации к рутинному назначению препаратов железа всем беременным являются необоснованными.

Комментируя данную работу, доктор Джоел Зонсзейн (Joel Zonszein) из Клинического центра диабета (Clinical Diabetes Center), Нью-Йорк, США, выразил сомнения по поводу полученных результатов и отметил, что если бы железо было непосредственно связано с риском развития ГСД, оно бы приводило к прогрессирующему ухудшению состояния пациенток. В данном случае не у каждой беременной, принимавшей препараты железа, развивалась указанная патология, к тому же взаимосвязь, выявленная в III триместр, с большей вероятностью обусловлена приемом лекарственных средств и витаминных препаратов, назначаемых на длительный период. Доктор Д. Зонсзейн резюмировал, что железо, вероятней всего, оказывает влияние на развитие ГСД, однако о характере данной связи невозможно судить по результатам исследования.

Frellick M. (2016) High iron levels linked with gestational diabetes. *Medscape*. Nov. 10 (<http://www.medscape.com/viewarticle/871721>).

Rawal S., Hinkle S.N., Bao W. et al. (2016) A longitudinal study of iron status during pregnancy and the risk of gestational diabetes: findings from a prospective, multiracial cohort. *Diabetologia*, Nov. 10 [Epub. ahead of print].

Юлия Котикович
www.umj.com.ua

Действительно ли сладкие напитки не приводят к ожирению и сахарному диабету?

Когда компании, производящие какой-либо продукт, финансируют более глубокие исследования его свойств, в том числе и безопасности, – это стандартная практика. Но вот насколько источник финансирования влияет на результаты таких исследований? Не вносит ли этот фактор дополнительной субъективности в полученные данные и их трактовку, особенно когда речь идет о таких распространенных продуктах, как сахаросодержащие безалкогольные напитки?

Практически одновременно этим вопросом занялись две группы ученых с разных концов света – из Сиднея (Австралия) и Сан-Франциско (Калифорния, США); результаты их исследований опубликованы с разницей в один день в журналах «Journal of the American Medical Association» и «Annals of Internal Medicine» соответственно.

Руководитель терапевтического отделения в Больнице общего профиля Сан-Франциско Дин Шиллингер (Dean Schillinger) и его коллеги из Университета Калифорнии (University of California), Сан-Франциско, США, проанализировали 60 различных научных публикаций, в том числе систематических обзоров, мета-анализов, оригинальных исследований, и выявили интересную закономерность.

Все 26 работ, подтверждающих отсутствие связи между ожирением и/или сахарным диабетом (СД) 2-го типа и употреблением сахаросодержащих напитков, профинансированы компаниями – производителями напитков. В то же время среди 34 публикаций, демонстрирующих наличие такой связи, компаниями-производителями профинансирована лишь одна, что составило 2,9% общего числа. По словам Д. Шиллингера, это можно трактовать следующим образом: исследования, источниками финансирования которых служили компании – производители сладких напитков, в 34 раза чаще подтверждали отсутствие связи между сахаросодержащими напитками и ожирением, а также СД 2-го типа (относительный риск (ОР) 34,00; 95% доверительный интервал (ДИ) 4,93–234,47; $p < 0,001$).

Результаты анализа американских ученых свидетельствуют о том, что используемые сейчас методики выявления и оценки потенциальных субъективных влияний несовершенны. Возможно, степень субъективности работ, финансируемых производителями, нельзя определить с помощью существующих на данный момент инструментов. Для того чтобы затруднить оценку степени субъективности, можно применять такие методы, как предвзятость при предварительном подборе факторов сравнения, а также факторов, влияющих на результаты исследования; предвзятое оценивание результатов; избирательная отчетность; дизайн исследований, не предусматривающий возможностей внешнего контроля, и др.

Кроме того, существующие рейтинговые системы, служащие для оценки субъективности, могут в принципе не учитывать источники финансирования (например, USDA Dietary Guidelines Advisory Committee Bias Assessment Tool).

Неутешительными оказались и результаты второго исследования, проведенного специалистами Сиднейского университета (University of Sydney), Австралия. Руководитель исследовательской группы Лиза Беро (Lisa Bero) и ее коллеги сравнили величину эффекта, статистическую значимость результатов, а также выводы, содержащиеся в исследованиях, финансируемых пищевой промышленностью, с таковыми в исследованиях, имеющих другие источники финансирования.

Результаты, удовлетворяющие пищевую промышленность, опубликованы по итогам 73 (20,6%) из 354 исследований, финансируемых производителями сладких напитков, в то время как среди исследований с иным источником финансирования аналогичный показатель составил 16,7% (54 исследования). Тем не менее выявленная тенденция не достигла уровня статистической достоверности (ОР 1,31; 95% ДИ 0,99–1,72).

Полученные данные свидетельствуют о пробеле в эмпирических данных касательно ассоциации между источниками финансирования или иными факторами, потенциально способными влиять на предвзятость выводов, и результатами соответствующих исследований.

Помимо того, есть повод поднять вопрос об инструментах, используемых для оценки методологического качества работ. При этом отмечается, что в целом финансируемые производителями исследования более высокого качества, чем прочие, но значительные различия в масштабах выборки могут влиять на итоговые выводы мета-анализов.

По мнению Д. Шиллингера, современные методы выявления и оценки степени субъективности являются недостаточными. Им предложено несколько вариантов решения этой проблемы. Первый заключается в том, чтобы изначально придавать результатам исследований, финансируемых производителями, меньший удельный вес, чем прочим (сейчас все исследования имеют одинаковую значимость при включении в мета-анализы). То же самое касается работ, чьи авторы получают плату за консультации от промышленных компаний или являются членами правления.

Другой подход требует гораздо большей прозрачности, чем принято в настоящее время, в частности по вопросам рандомизации участников и того, на всем ли своем протяжении исследование действительно соответствовало критерию «двойное слепое»; возможно, речь идет о доступе к первичным данным, а не только к итоговым результатам анализа.

Chartres N., Fabbri A., Bero L.A. (2016) Association of Industry Sponsorship With Outcomes of Nutrition Studies: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern. Med.*, Oct. 31 [Epub. ahead of print].

Алина Жугунова. www.umj.com.ua

Физическая активность снижает риск развития сахарного диабета 2-го типа

По данным нового исследования, опубликованного в журнале Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) «Diabetologia» 17 октября 2016 г., подтверждена значимость физической активности для снижения риска развития сахарного диабета 2-го типа, равно как и для контроля клинического состояния пациентов при уже существующем заболевании.

В своем научном проекте сотрудники Научно-исследовательского центра здорового поведения Университетского колледжа Лондона (Health Behaviour Research Centre, University College London), а также Института общественного здоровья при Кембриджском университете (Institute of Public Health, University of Cambridge) Андреа Смит (Andrea Smith) и соавторы проанализировали результаты 23 когортных исследований на предмет наличия взаимосвязи между физической активностью и манифестацией сахарного диабета 2-го типа. Мета-анализ включал 1 245 904 здоровых лиц из США, Азии, Австралии и Европы, среди которых у 82 319 человек в ходе последующих наблюдений (от 3 до 23,1 года) диагностирован сахарный диабет 2-го типа. Кроме того, авторы исследования выявили снижение риска развития указанного заболевания на 26% среди участников, достигающих 11,25 метаболически эквивалентных часов в неделю, что сравнимо с 150 мин в неделю умеренной физической активности, соответствующей минимуму физических тренировок согласно рекомендациям в сфере общественного здоровья. Результаты проведенного исследования также свидетельствуют о том, что положительный эффект, достигаемый при занятиях физическими тренировками в оздоровительном режиме, значительно возрастает в случае расширения объема физической активности выше минимальной.

Предыдущие исследования у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе давали некоторые объяснения того, как физическая активность может иметь профилактическое влияние на развитие сахарного диабета 2-го типа в группах повышенного риска. Однако большинство этих исследований акцентировало внимание на изменении пищевого рациона и физической активности одновременно, что затрудняло выделение конкретных положительных эффектов физической активности.

Smith A.D., Crippa A., Woodcock J. et al. (2016) *Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Diabetologia, Oct. 17*
 Наталья Савельева-Кулик
www.umj.com.ua

Гликемический индекс продуктов индивидуален для каждого человека

Согласно результатам нового исследования, проведенного специалистами Исследовательского центра питания и старения Туфтского Университета (Tufts University's Human Nutrition Research Center on Aging), Бостон, США, гликемический индекс (ГИ) продукта не является константной величиной. Его показатель не только строго индивидуален, но и изменяется в зависимости от физиологического состояния человека. Они отметили, что полученные результаты противоречат сложившимся убеждениям о том, что ГИ является неотъемлемой характеристикой пищевого продукта, а не вариантом метаболического ответа организма, и ставят под вопрос целесообразность его учета в клинической практике. Результаты работы представлены онлайн в «American Journal of Clinical Nutrition».

Показатель ГИ изначально разработан для помощи в выборе продуктов пациентами с сахарным диабетом, однако в настоящее время ему уделяют большое внимание при составлении разнообразных популярных диет для практически здоровых людей. В ходе данной работы ученые под руководством доктора Нирупы Р. Маттхан (Nirupa R. Matthan) определяли вариабельность гликемического ответа на один и тот же продукт и факторы, которые могли способствовать его изменению, у 63 мужчин и женщин. Они определили, что ГИ белого хлеба составлял в среднем 62,4, но мог значительно изменяться как у одного и того же человека (интраиндивидуальный коэффициент вариации – 20%), так и у отдельных участников (межиндивидуальный коэффициент вариации – 25%). Ученые установили, что возраст, индекс массы тела, уровень триглицеридов и С-реактивного белка определяли 5–11% вариабельности, а инсулиновый индекс и уровень гликозилированного гемоглобина – 15 и 16% соответственно.

Авторы исследования отметили, что даже после высокой стандартизации и учета нескольких методологических и биологических переменных, способных оказывать влияние на ГИ, диапазон индивидуальной вариабельности был очень большим. Так, показатель ГИ белого хлеба для 22 участников можно было охарактеризовать как низкий (ГИ 35–55), для 23 – как средний (ГИ 57–67) и для 18 – как высокий (ГИ 70–103). Это свидетельствует о том, что ГИ нецелесообразно указывать при маркировке продуктов питания или опираться на него, давая рекомендации по диете на индивидуальном уровне. Исследователи отметили, что лучшим подходом при планировании рациона является выбор диеты, содержащей большое количество фруктов, овощей, бобовых и рыбы в сочетании с разумным ограничением мяса, жирных молочных продуктов и напитков с высоким содержанием сахара.

Boggs W. (2016) *Glycemic index measures show substantial variability. Medscape, Sep. 12*
 Matthan N.R., Ausman L.M., Meng H. et al. (2016)
 Юлия Котикович
www.umj.com.ua



Три простых шага для получения результата



1 Вставьте тест-полоску (прибор включится автоматически)



2 Нанесите каплю крови на тест-полоску



3 Получите точный результат через 5 секунд и удалите тест-полоску (прибор выключится автоматически)

PK-MT-7 №013024 от 26.06.2014
Разрешение № KZ58VBV00000496 от 30.09.2014 по 20.01.2019

АККУ-ЧЕК® АКТИВ

Roche

Прибор, для определения уровня глюкозы крови Accu-Chek Active (модель GU) в комплекте с расходными материалами

Цифры расскажут Вам о МНОГОМ...

НОВАЯ МОДЕЛЬ



Обучающее видео Акку-Чек®



Узнайте, как пользоваться прибором, всего за несколько минут:
www.youtube.com

Используйте свои возможности.

Акку-Чек является товарным знаком Рош.

АККУ-ЧЕК®

С системой Акку-Чек Актив управление диабетом становится проще



Простота использования

- Простое управление всего двумя кнопками
- Легко читаемый большой дисплей с крупными цифрами **НОВИНКА**
- Два способа нанесения капли крови: в приборе и вне прибора



Функциональность

- Визуальные и аудионапоминания о проведении измерения через 2 часа после еды **НОВИНКА**
- Маркировка результатов «до» и «после» еды
- Расчет средних значений за 7, 14, 30, а теперь еще и за 90 дней **НОВИНКА**



Надежность

- Дополнительный визуальный контроль результата измерения
- Возможность нанесения дополнительной капли крови в течение 10 секунд **НОВИНКА**



УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «29» января 2016 г.
№ 000357

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Берлитион® 600 капсулы**

Торговое название
Берлитион® 600 капсулы

Международное непатентованное название
Нет

Лекарственная форма
Капсулы 600 мг

Состав
1 капсула содержит
активное вещество - тиазоквойной кислоты 600 мг
вспомогательные вещества: твердый жир, триглицериды
со средней длиной цепи
оболочка: 70 % раствор сорбитола, некристаллизующийся
(в пересчете на безводное вещество), 85 % глицерин (в
пересчете на безводное вещество), желатин, титана диоксид
(E 171), карминовый лак (E 120).

Описание
Мягкие желатиновые капсулы продолговатой формы,
розового цвета. Содержимое - пастообразная масса желтого
цвета

Фармакотерапевтическая группа
Прочие препараты для лечения заболеваний желудочно-
кишечного тракта и нарушений обмена веществ. Различные
прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и обмена
веществ. Тиазоквойная кислота
Cod. ATX A16AX01

Фармакологические свойства
Фармакокинетика
У человека тиазоквойная кислота после перорального
приема всасывается быстро. Вследствие выраженного
эффекта первого прохождения через печень абсолютная
биодоступность (в сравн. с в/в введением) принятой внутрь
тиазоквойной кислоты составляет приблизительно 20 %. Из-за быстрого
распределения в тканях период полувыведения тиазоквойной
кислоты из плазмы у человека составляет приблизительно
25 минут.
Относительная биодоступность тиазоквойной кислоты при
пероральном приеме ее твердых лекарственных форм
составляет в соотношении с растворами для приема внутрь
больше, чем 60 %. Максимальное содержание в плазме,
составляющее приблизительно 4 мкг/мл, достигается через
0,5 ч после перорального приема 600 мг тиазоквойной кислоты.
В экспериментах на животных (крысы, собаки) с помощью
радиоактивной метки удалось выявить преимущественно
ренальный путь выведения (80-90%), а именно, в форме
метаболитов. У человека в моче находится лишь
незначительные количества выведенного интактного
вещества. Биотрансформация происходит, в основном,
путем окислительного укорочения боковой цепи (бета-
окисление) и/или путем S-метилирования соответствующих
тиолов.
Тиазоквойная кислота реагирует *in vitro* с комплексами ионов
металлов (напр., с цинком). Тиазоквойная кислота с
молекулами сахара вступает в труднорастворимые
комплексные соединения.

Фармакодинамика
Тиазоквойная кислота является витаминоподобным, но
эндогенным веществом, выполняющим функцию
кофермента в окислительном декарбоксилировании
альфа-кетокислот. Вызывая сахарный диабетом
гипергликемию приводит к отложению глюкозы на
матричных протеинах кровеносных сосудов и образованию
конечных продуктов прогрессирующего гликирования
(«Advanced Glycosylation End Products»). Этот процесс
приводит к уменьшению эндотелиального кровотока
и к эндотелиальной гипоксии/ишемии, что связано
с повышенной выработкой свободных кислородных
радикалов, которые повреждают периферические нервы. В
периферических нервах также было установлено обилие
антиоксидантов, например, глутатиона. Экспериментальные
исследования показывают, что тиазоквойная кислота
участвует в данных биохимических процессах, уменьшая
образование конечных продуктов гликирования, улучшая
эндотелиальный кровоток и усиливая физиологические
уровни антиоксиданта глутатиона. Она также действует как
антиоксидант в отношении свободных радикалов кислорода
в нервах, пораженных диабетом. Длительные эффекты, наблюдаемые

в ходе эксперимента, предполагают то, что при помощи
тиазоквойной кислоты можно улучшить функциональность
периферических нервов. Это касается нарушений
чувствительности при диабетической полинейропатии, которые
могут проявляться в виде онемения и парестезии (например,
жжение, боль, чувство онемения или покалывания мурашек).
Клинические исследования демонстрируют благоприятное
воздействие тиазоквойной кислоты при симптоматическом лечении
диабетической полинейропатии, сопровождающейся такими
известными симптомами, как жжение, парестезия, ощущение
онемения и боли.

Показания к применению
- парестезии при диабетической полинейропатии

Способ применения и дозы
Дозировка
Суточная доза составляет 1 капсулу препарата Берлитион®
600 капсулы (соответствует 600 мг тиазоквойной кислоты),
которую принимают однократно, приблизительно за
30 минут до первого приема пищи.
При сильно выраженной парестезии можно вначале
провести инфузионную терапию тиазоквойной кислотой.
Дети и подростки
Берлитион® 600 капсулы не следует принимать детям и
подросткам.
Способ применения
Берлитион® 600 капсулы следует принимать натощак,
проглатывая целиком и запивая достаточным количеством
жидкости. Одновременный прием пищи может затруднить
всасывание. Поэтому пациентам, для которых характерно
длительное время опорожнения желудка, особенно важно,
чтобы лекарство принималось до завтрака до завтрака.
Так как в случае диабетической полинейропатии речь
идет о хроническом заболевании, может возникнуть
необходимость длительной терапии.
Основной лечебной при диабетической полинейропатии
является оптимальный контроль за лечением диабета.

Побочные действия
Часто (≥ 1/100 - < 1/10)
- головокружение
- тошнота
Очень редко (< 1/10000)
- аллергические реакции, такие как кожные высыпания,
крапивница и зуд
- гипогликемия
- диспепсия, головная боль, гипертония
- нарушения зрения
- рвота, боли в желудке и в кишечнике, диарея
- в связи с улучшением усвоения глюкозы возможно
снижение уровня глюкозы в крови. Сообщалось о жалобах,
свидетельствующих о гипогликемическом состоянии,
таких как головокружение, потливость, головная боль и
нарушение зрения.

Противопоказания
- гиперчувствительность к действующему веществу или
любому из вспомогательных веществ
- Препарат Берлитион® 600 капсулы не предназначен для
лечения у детей и подростков до 18 лет, поскольку опыт
клинического применения в этой популяции отсутствует
- период лактации

Лекарственные взаимодействия
При одновременном приеме Берлитион® 600 капсулы
имеет место снижение эффекта диспепсия.
Тиазоквойная кислота является агентом, хелатирующим
металлы, и поэтому -исходя из принципиальных
соображений - ее не рекомендуют назначать одновременно
с соединениями металлов (например, препараты
железа, магния, молочные продукты, из-за содержания
в них кальция). При приеме полной суточной дозы
Берлитион® 600 капсулы за 30 минут до завтрака
препараты железа и магния можно принимать в обед или
вечером.
Может усиливаться сахаропонижающее действие инсулина
и пероральных противодиабетических средств. Поэтому
показан тщательный контроль сахара крови, особенно на
начальном этапе терапии тиазоквойной кислотой.
В отдельных случаях, во избежание явлений гипогликемии,
может возникнуть необходимость уменьшения дозы
инсулина или дозы перорального противодиабетического
средства.
Указания:
Регулярный прием алкогольных напитков представляет
собой существенный фактор риска возникновения и
прогрессирования клинической картины нейропатии и
может препятствовать успеху лечения Берлитион® 600
капсулы. Поэтому пациентам с диабетической
полинейропатией рекомендован отказ от приема алкоголя,
насколько это возможно. Это также относится к периодам
между курсами терапии.

Особые указания
Препарат Берлитион® 600 капсулы содержит сорбит.
Пациентам с редким наследственным заболеванием -
нарушением непереносимости фруктозы данный препарат
принимать не следует.

Беременность и лактация
Беременность
В исследованиях на животных не установлено никаких
прямых или косвенных вредных воздействий препарата
в плане токсичности в отношении органов репродукции.
Препарат Берлитион® 600 капсулы во время беременности
может применяться только после тщательной оценки
соотношения пользы и риска.
Лактация
О возможном переходе тиазоквойной кислоты или ее
метаболитов в материнское молоко у человека ничего
не известно. Необходимо решить, следует ли прервать
грудное вскармливание или прекратить/ воздержаться от
терапии Берлитион® 600 капсулы, принимая во внимание
преимущества грудного вскармливания для ребенка и
пользу от терапии для женщины.
Фертильность
Исследования токсичности в отношении органов
репродукции не обнаружили никаких данных, касающихся
влияния на фертильность.
**Особенности влияния лекарственного средства на
способность управлять транспортным средством или
потенциально опасными механизмами**
Препарат Берлитион® 600 капсулы не влияет или оказывает
незначительное воздействие на способность к управлению
транспортными средствами и обслуживанию механизмов.

Передозировка
При передозировке могут появиться тошнота, рвота и
головные боли.
При приеме - случайном или с суицидальной целью -
пероральной дозы от 10 до 40 г тиазоквойной кислоты в
сочетании с алкоголем наблюдалась тяжелая интоксикация,
в некоторых случаях - с летальным исходом. Клиническая
картина интоксикации сначала может выражаться в
психомоторном возбуждении или помрачении сознания
и в дальнейшем протекает типично - с приступами
генерализованных судорог и развитием лактацидоза. Кроме
того, в качестве последствий интоксикации тиазоквойной
кислотой в высоких дозах, описывались гипогликемия,
шок, рабдомиолиз, гемолиз, диссеминированное
внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови, угнетение
костного мозга и полворганная недостаточность.
Терапевтические мероприятия при интоксикации
При одном лишь подозрении на интоксикацию препаратом
Берлитион® 600 капсул (например, > 10 капсул по 600 мг
у взрослых и > 50 мг/кг массы тела у детей) показаны
немедительное направление в больницу и проведение
мероприятий в соответствии с общепринятыми принципами
лечения в случаях интоксикации (например, высывание
рвоты, промывание желудка, активированный уголь и т.д.).
Лечение приступов генерализованных судорог, лактацидоза
и всех других последствий интоксикации, представляющих
угрозу для жизни, должно соответствовать современным
принципам интенсивной терапии и проводиться
симптоматически. В настоящее время уверенности в
пользе применения - в рамках форсированной элиминации
тиазоквойной кислоты - гемодиализа, методов гемоперфузии
или гемодиафильтрации нет.

Форма выпуска и упаковка
По 15 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку
из ПВХ, пленки (кашированной ПВХДХ) и фольги
алюминевой.
По 1 или 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по
медицинскому применению на государственном и русском
языках вкладывают в папку из картона.

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

Срок хранения
3 года
Не использовать по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек
По рецепту

**Производитель/Владелец регистрационного
удостоверения**
БЕРЛИН-ХЕМИ АГ (МЕНАРИНИ ГРУПП)
Глишкер Вег 125
12489 Берлин, Германия

Упаковщик
Каталент Германия Шорндорф ГмбХ, Германия

*Адрес организации, принимающей на территории
Республики Казахстан, претензии от потребителей
по качеству продукции (товара):*
Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК
г. Алматы, ул. Луначского, 54, кот. 2
Номер телефона: +7 727 2446183, 2446184, 2446185
номер факса: +7 727 2446180
адрес электронной почты:
Kazakhstan@berlin-chemie.com

Дата начала подготовки промо материала 06.10.2016