

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Алматинская школа
эндокринолога–2017**

**Нефропатия: актуальна
и обратима**

**Лечение диабетической
полинейропатии: какова
доказательная база?**

**Национальный семинар
«Новые возможности
лечения сахарного
диабета»**

**Доверяй, но проверяй,
или еще раз
о доказательной медицине**



№ 5 (83), 2017

**Эндокринология
Тиреодология**



ДЖАРДИНС®

УТВЕРЖДЕНА Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 05 ноября 2015 г. №1141

Торговое название ДЖАРДИНС®

Международное непатентованное название Эмпаглифлозин

Лекарственная форма Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 25 мг

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – эмпаглифлозин 10 мг или 25 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат; состав оболочки *Опадрай® желтый 02B38190*: гипромеллоза 2910, титана диоксид (E 171), тальк, макрогол 400, железа оксид желтый (E 172).

Описание Круглые двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, бледно-желтого цвета с оттиском «S10» на одной стороне таблетки и логотипом компании на другой стороне (для дозировки 10 мг).

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, бледно-желтого цвета, с оттиском «S25» на одной стороне таблетки и логотипом компании на другой стороне (для дозировки 25 мг).

Показания к применению Сахарный диабет 2 типа для улучшения контроля уровня глюкозы в крови в качестве: монотерапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений у пациентов с неадекватным гликемическим контролем и непереносимостью метформина; комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля

Способ применения и дозы

Монотерапия или комбинированная терапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг эмпаглифлозина (1 таблетка дозировкой 10 мг) 1 раз в день при монотерапии или комбинированной терапии в сочетании с другими гипогликемическими лекарственными препаратами, в том числе с инсулином.

Для пациентов с хорошей переносимостью эмпаглифлозина в дозировке 10 мг и СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², в случае, если необходим более строгий гликемический контроль, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозировкой 25 мг 1 раз в день).

Максимальная суточная доза составляет 25 мг.

При применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином для снижения риска гипогликемии возможно снижение дозировки производного сульфонилмочевины или инсулина.

Особые группы пациентов. Пациенты с нарушениями функции почек. При нарушении функции почек с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² или при клиренсе креатинина ≥ 60 мл/мин коррекции дозы не требуется.

Пациентам, у которых СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина ниже 60 мл/мин не следует начинать прием эмпаглифлозина.

Для пациентов с хорошей переносимостью эмпаглифлозина, у которых СКФ стабильно ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина ниже 60 мл/мин, доза эмпаглифлозина должна быть скорректи-

рована или поддерживаться на уровне 10 мг один раз в день.

Следует прекратить прием препарата пациентам с нарушениями функции почек с устойчивым значением СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² или если клиренс креатинина стабильно ниже 45 мл/мин

Пациентам с терминальной стадией ХБП или пациентам, находящимся на диализе, не следует принимать эмпаглифлозин в связи с его неэффективностью.

Пациенты с нарушениями функции печени. Пациентам с нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется. Эффект эмпаглифлозина усиливается при тяжелом нарушении функции печени. Опыт применения эмпаглифлозина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени ограничен и поэтому не рекомендован у данной группы.

Пожилые пациенты. Коррекции дозы у данной группы пациентов не требуется. При приеме препарата пациентами в возрасте 75 лет и старше следует учитывать повышенный риск обезвоживания. Пациентам в возрасте 85 лет и старше не рекомендуется начинать лечение эмпаглифлозином по причине ограниченного опыта применения.

Способ применения. Таблетку следует принимать один раз в день, запивая водой, независимо от приема пищи.

При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не допускается прием двойной дозы препарата в один день.

Побочные действия

Данный лекарственный препарат является предметом дополнительного мониторинга для выявления новой информации о безопасности препарата. Просим медицинских специалистов сообщать о любых предполагаемых нежелательных реакциях.

Общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпаглифлозин в ходе клинических исследований, приведены в таблице ниже с использованием следующей классификации: очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$, очень редко $< 1/10000$; выделяются также нежелательные реакции, частота которых неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Часто:	вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей
Нарушения со стороны метаболизма и питания	
Очень часто:	гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином)
Нарушения со стороны кожных покровов	
Часто:	зуд (генерализованный)
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	
Нечасто:	уменьшение объема циркулирующей жидкости
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто:	учащенное мочеиспускание
Нечасто:	дизурия

Описание отдельных нежелательных реакций.

Гипогликемия

Частота развития гипогликемии зависит от применяющейся сопутствующей гипогликемической терапии.

Легкая степень гипогликемии

Частота развития легкой гипогликемии была сходной у пациентов, принимавших эмпаглифлозин или плацебо в виде монотерапии, а также в случае комбинации эмпаглифлозина с метформином, а также с пиоглитазоном (с метформином или без него). Повышенная частота случаев отмечалась при комбинации препарата с метформином и производным сульфонилмочевины, а также при комбинации препарата с инсулином (с метформином или без него и с производными сульфонилмочевины или без них) в течение первых 18 недель лечения при невозможности коррекции дозы инсулина.

Тяжелая степень гипогликемии (гипогликемия, при которой требуется вспомогательная терапия). Увеличение частоты случаев гипогликемии тяжелой степени не наблюдалось при приеме эмпаглифлозина в качестве монотерапии в сравнении с плацебо, в качестве дополнения к приему метформина и производным сульфонилмочевины, а также в качестве дополнения к приему пиоглитазона с метформином или без него. Повышенная частота случаев отмечалась при комбинации препарата с инсулином (с метформином или без него и с производными сульфонилмочевины или без них).

Генитальные инфекции. Частота развития таких нежелательных явлений как вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и других генитальных инфекций была выше в случае применения эмпаглифлозина, чем при применении плацебо. Эти инфекции чаще отмечались у женщин, получавших лечение эмпаглифлозином в сравнении с плацебо. Разница в частоте случаев инфекций среди мужчин была менее выражена. Выраженность генитальных инфекций была слабой или умеренной.

Учащенное мочеиспускание. Частота учащенного мочеиспускания (оценивались такие симптомы, как поллакиурия, полиурия, никтурия) была выше в случае применения эмпаглифлозина, чем в случае применения плацебо. Частота развития никтурии была сопоставима в обеих группах пациентов. Выраженность данных побочных эффектов была слабой или умеренной.

Инфекции мочевыводящих путей. Общая частота развития инфекций мочевыводящих путей была сходной в случае применения эмпаглифлозина 25 мг и плацебо и выше в случае применения эмпаглифлозина 10 мг. Также как, и в случае применения плацебо, инфекции мочевыводящих путей на фоне приема эмпаглифлозина чаще отмечались у пациентов с хроническими и рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей в анамнезе. Интенсивность инфекций мочевыводящих путей (слабая, умеренная и тяжелая) была сходной у пациентов, принимающих эмпаглифлозин и плацебо. Инфекции мочевыводящих путей чаще отмечались у женщин, у мужчин различия в частоте случаев инфекций не отмечены.

Уменьшение объема циркулирующей жидкости. Частота развития гиповолемии, выражающаяся снижением систолического артериального давления, дегидратацией, гипотензией, гиповолемией, ортостатической артериальной гипотензией и обмороком) была сходной в случае применения эмпаглифлозина и плацебо. Частота случаев уменьшения объема циркулирующей жидкости увеличивалась у пациентов в возрасте 75 лет и старше при лечении эмпаглифлозином в сравнении с группой плацебо.

Противопоказания Повышенная чувствительность к активному веществу, к любому из вспомогательных компонентов препарата; сахарный диабет I типа; диабетический кетоацидоз; скорость клубочковой фильтрации < 45 мл/мин/1,73 м²; диализ; ред-

кие наследственные заболевания (дефицит лактозы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция); беременность и период грудного вскармливания; возраст старше 85 лет; детский возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Диуретики. Эмпаглифлозин может усиливать диуретический эффект тиазидных и петлевых диуретиков, а также может повысить риск обезвоживания и гипотензии.

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина. Инсулин и стимуляторы секреции инсулина, такие как производные сульфонилмочевины, могут повысить риск гипогликемии. Поэтому снижение дозы инсулина или стимуляторов секреции инсулина при их применении в сочетании с эмпаглифлозином может привести к уменьшению риска гипогликемии.

Фармакокинетические взаимодействия

Воздействие других лекарственных препаратов на эмпаглифлозин

Данные исследований в условиях *in vitro* позволяют заключить, что основной метаболический путь эмпаглифлозина представляет собой глюкуронирование уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансферазой UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 и UGT2B7. Эмпаглифлозин – субстрат человеческих переносчиков захвата OAT3, OATP1B1 и OATP1B3, но не OAT1 и OAT2. Эмпаглифлозин – субстрат Р-гликопротеина (Р-рр) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Совместный прием эмпаглифлозина с пробенецидом, ингибитором УДФ-ферментов и OAT3, приводит к увеличению C_{max} на 26% и увеличению AUC на 53%. Эти изменения не считаются клинически значимыми.

Воздействие индукции УДФ на эмпаглифлозин не было изучено. Следует избегать совместного приема с известными индукторами УДФ-ферментов в связи с потенциальным риском снижения эффективности.

Исследование лекарственного взаимодействия с гемфиброзилом, ингибитором *in vitro* переносчиков OAT3 и OATP1B1/1B3, показало, что после совместного приема C_{max} эмпаглифлозина увеличилась на 15%, а AUC увеличилась на 59%. Эти изменения не считаются клинически значимыми.

Ингибирование переносчиков OATP1B1/1B3 комбинированным приемом препарата с рифампицином вызвало увеличение на 75% показателя C_{max} и увеличение на 35% показателя AUC эмпаглифлозина. Эти изменения не считаются клинически значимыми.

Отмечалось одинаковое воздействие эмпаглифлозина с комбинированным приемом верапамила, ингибитора Р-рр или без него, что свидетельствует о том, что ингибирование Р-рр не оказывает клинически значимого влияния на эмпаглифлозин.

Исследования лекарственного взаимодействия, проведенные на здоровых добровольцах, показали, что на фармакокинетику эмпаглифлозина не влияет комбинированный прием препарата с метформином, глимепиридом, пиоглитазоном, ситаглиптином, линagliптином, варфарином, верапамиллом, рамиприлом, симвастатином, торасемидом и гидрохлоротиазидом. **Действие эмпаглифлозина на другие лекарственные препараты.** На основании исследований *in vitro* сделано заключение, что эмпаглифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоформы CYP450. Эмпаглифлозин не ингибирует UGT1A1. По этой причине лекарственное взаимодействие с участием основных изоформ CYP450 или UGT1A1 между эмпаглифлозином и принимаемыми совместно с ним субстратами этих ферментов считается маловероятным. Способность эмпаглифлозина ингибировать UGT2B7 не была изучена.

Эмпаглифлозин в терапевтических дозах не ингибирует Р-рр. Основываясь на исследованиях *in vitro*, маловероятно, что эмпаглифлозин может взаимодействовать с препаратами, являющимися субстратами Р-рр. Комбинированный прием дигоксина, субстрата Р-рр и эмпаглифлозина привел к увеличению AUC на 6% и C_{max} на 14% дигоксина. Эти изменения не считаются клинически значимыми.

Эмпаглифлозин не ингибирует человеческие переносчики захвата, такие как OAT3, OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro* в клинически значимых концентрациях в плазме. По этой причине лекарственное

взаимодействие с субстратами таких переносчиков захвата считается маловероятным.

Эмпаглифлозин не оказывает клинически значимого воздействия на фармакокинетику метформина, глимеперида, пиоглитазона, ситаглиптина, линagliптина, симвастатина, варфарина, рамиприла, дигоксина, диуретиков и оральных контрацептивов.

Особые указания ДЖАРДИНС не следует принимать пациентам с сахарным диабетом I типа и при лечении диабетического кетоацидоза.

Диабетический кетоацидоз В редких случаях возможно развитие диабетического кетоацидоза (ДКА) у пациентов, принимавших лечение ингибиторами SGLT 2, включая эмпаглифлозин. В ряде случаев проявление ДКА было не типичным, только с умеренно увеличенными значениями глюкозы в крови, ниже 14 ммоль/л (250 мг/дл).

Риск возникновения ДКА возможен в случае развития неспецифических симптомов, таких как тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, полидипсия, затрудненное дыхание, спутанность сознания, необычная утомляемость или сонливость. При возникновении данных симптомов следует рассмотреть полное или временное прекращение лечения препаратом ДЖАРДИНС. Препарат ДЖАРДИНС следует применять с осторожностью у пациентов, входящих в группу повышенного риска возникновения ДКА во время приема ингибиторов SGLT 2, включая пациентов, находящихся на диете с очень низким содержанием углеводов (возможно повышение производства кетоновых тел), пациентов с повышенным риском обезвоживания и пациентов со случаями кетоацидоза в анамнезе, у которых низкий запас функции бета-клеток.

Следует соблюдать осторожность при снижении дозы инсулина у пациентов, которым необходим инсулин (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Применение препарата пациентами с нарушением функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Контроль функции почек. В связи с механизмом действия препарата эффективность эмпаглифлозина зависит от функции почек. Поэтому рекомендуется проведение оценки функции почек:

- перед началом лечения эмпаглифлозином и периодически во время лечения, не реже одного раза в год;
- перед началом лечения любым сопутствующим лекарственным препаратом, который может отрицательно влиять на функцию почек.

Нарушения функции печени. В ходе клинических исследований эмпаглифлозина отмечались случаи нарушения функции печени. Причинно-следственная связь между приемом эмпаглифлозина и нарушениями функции печени не была установлена.

Пациенты пожилого возраста. Воздействие эмпаглифлозина на выделение глюкозы с мочой связано с осмотическим диурезом, что может повлиять на уровень насыщения организма водой (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

Применение препарата у пациентов с повышенным риском обезвоживания. На основании механизма действия ингибиторов SGLT 2 осмотический диурез, сопутствующий терапевтической глюкозурии, может привести к умеренному снижению артериального давления. По этой причине следует проявлять особую осторожность при лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, пациентов, получающих гипотензивную терапию, со случаями гипотензии в анамнезе или пациентов в возрасте 75 лет и старше.

При возникновении условий, которые могут вызвать потерю жидкости организмом (например, расстройство желудочно-кишечного тракта), для пациентов, принимающих эмпаглифлозин, рекомендовано внимательное наблюдение за степенью обезвоживания (т.е. данные физического обследования, измерение артериального давления, лабораторные исследования, включая гематокрит) и уровня электролитов. Следует рассмотреть возможность временного прекращения лечения эмпаглифлозином до тех пор, пока водный баланс организма не будет восстановлен.

Инфекции мочевыводящих путей. Следует рассмотреть возможность временного прекращения лечения эмпаглифлозином для пациентов с осложненной инфекцией мочевыводящих путей (пиелонефрит или уросепсис).

Сердечная недостаточность. Опыт применения препарата у пациентов класса I–II по классифика-

ции Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) ограничен, данные клинических исследований эмпаглифлозина среди пациентов класса III–IV по классификации NYHA отсутствуют.

Лабораторные исследования мочи. В связи с механизмом действия препарата у пациентов, принимающих ДЖАРДИНС, будут отмечаться положительные результаты при определении глюкозы в моче.

Лактоза. Препарат ДЖАРДИНС содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, лактозной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать данный лекарственный препарат.

Фертильность, беременность и период грудного вскармливания

Исследования воздействия препарата ДЖАРДИНС на репродуктивную функцию человека не проводились. Доклинические исследования показали отсутствие прямого или косвенного вредного воздействия препарата на репродуктивную функцию.

Отсутствуют данные о применении эмпаглифлозина беременными женщинами. Тем не менее, доклинические исследования выявили нежелательные явления, связанные с постнатальным развитием. В качестве меры предосторожности не рекомендуется прием препарата ДЖАРДИНС во время беременности.

Отсутствуют какие-либо данные о выделении эмпаглифлозина в грудное молоко. Однако имеющиеся токсикологические данные доклинических исследований подтвердили факт выделение эмпаглифлозина в молоко. Не рекомендуется прием препарата ДЖАРДИНС во время кормления грудью.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Пациенты должны быть предупреждены о необходимости соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, так как при применении препарата ДЖАРДИНС (особенно в комбинации с производными сульфонилмочевины и/или инсулином) может развиваться гипогликемия.

Передозировка **Симптомы:** у пациентов с СД 2 типа при приеме однократной дозы эмпаглифлозина до 800 мг (в 32 раза превышающую максимальную суточную дозу) и многократных доз до 100 мг (в 4 раза превышающих максимальную суточную дозу) токсичность не выявлена. Эмпаглифлозин увеличивает выделение глюкозы с мочой, что приводит к увеличению объема мочи. Наблюдаемое увеличение объема мочи не зависит от величины дозы и не имеет клинического значения. Опыта применения дозы, превышающей 800 мг, нет.

Лечение: в случае передозировки рекомендуется удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, клинический контроль и симптоматическое лечение. Выведение эмпаглифлозина с помощью гемодиализа не изучено.

Форма выпуска и упаковка По 10 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

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

Срок хранения 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек По рецепту врача.

Производитель Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия

Владелец регистрационного удостоверения Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара): Представительство «Берингер Ингельхайм Фарма Гес мбХ» в РК

г. Алматы, 050008, пр-т Абая 52, Бизнес-центр «Innova Tower», 7-й этаж. Тел.: +7 (727) 250-00-77
Факс: +7 (727) 244-51-77.

E-mail: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenheim.com

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 5 (83), 2017

Эндокринология. Тиреодология

Уважаемые читатели!

Мы рады предложить вам очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный эндокринологии и тиреодологии.

С целью предоставить возможность казахстанским врачам и молодым специалистам получить передовые знания для повышения эффективности диагностики и лечения сахарного диабета весной 2017 года прошла Алматинская школа эндокринолога. Именно с освещения этого события начинается номер журнала.

Еще одно событие, которое также прошло в Алматы весной для врачей-практиков из всех регионов Казахстана – это семинар «Новые возможности лечения сахарного диабета». После многих лет «нейтральных» результатов клинических исследований появились четкие данные о том, что, применяя сахароснижающие препараты, эндокринологи могут получить не только подтверждение их сердечно-сосудистой безопасности, но и рассчитывать на кардиоваскулярные преимущества при лечении больных диабетом с высоким сердечно-сосудистым риском. Об этом и других подобных исследованиях вы сможете прочитать на страницах журнала.

Также для вас представлена статья «Применение альфа-липовой кислоты при эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом». Рассмотрены клинические случаи «Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа» и «Клиническая анатомия и особенности невозвратного гортанного нерва в хирургии щитовидной железы».

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

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

Уважаемые коллеги!

**Приглашаем вас принять участие в X Международном Конгрессе
«Человек и Лекарство – Казахстан» – 2017.**

**Конгресс будет проходить в следующих городах Казахстана:
25-26 октября в г. Алматы, 27 октября в г. Шымкенте**

**Также приглашаем вас на I Республиканский Конгресс «Рациональная
антибиотикотерапия в клинической практике», который проводится
08 ноября в г. Усть-Каменогорске, 10 ноября в г. Караганде,
15 ноября в г. Костанай**

С программой конгрессов можно ознакомиться на сайте www.chil.kz
с 1 октября 2017 г.

С уважением, Дуйсева Гульмира



Учредитель:

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

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсева Гульмира

Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
Абseitova C.P. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузак М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургузаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолқын

Журналисты:

Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судяков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 26Б
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Алматинская школа эндокринолога–2017	6
Нефропатия: актуальна и обратима	14
Результаты исследования LEADER®	17
Национальный семинар «Новые возможности лечения сахарного диабета»	22
Выявление и лечение различных форм низкорослости у детей	30

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Бенфотиамин в реабилитации ишемического инсульта на фоне сахарного диабета. <i>С.Т. Туруспекова, А.Д. Даулетбай, Г.А. Есетова, Г.А. Заирова, М.Ш. Зайнишов, А.Б. Сейданова</i>	38
---	----

ОБЗОРЫ

Влияние статинов на риск возникновения новых случаев сахарного диабета. <i>С.В. Шалаев, З.М. Сафиуллина</i>	42
Новые возможности лечения сосудистой деменции. <i>Г.А. Дуцанова</i>	47

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа: клинический случай. <i>Л.Х. Тевосян, А.В. Древаль, И.В. Крюкова, И.А. Барсуков</i>	53
Клиническая анатомия и особенности невозвратного гортанного нерва в хирургии щитовидной железы. Клинический случай. <i>Д.А. Галушко, А.Г. Асмарян, М.А. Пасько</i>	57

КЛУБ ЭНДОКРИНОЛОГОВ: ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Лечение диабетической полинейропатии: какова доказательная база? <i>Б.Н. Маньковский</i>	61
--	----

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Совершенствование методов лечения заболеваний сетчатки глаза. Текущие и новые перспективы	66
De Gustibus. Доверяй, но проверяй, или еще раз о доказательной медицине. <i>Г.А. Герасимов</i>	86

НОВОСТИ	90
---------------	----

Алматинская школа эндокринолога – 2017

Эндокринологи обсудили на двухдневной конференции АШЭ – 2017 не только профессионально-образовательные, но и организационные вопросы «Алматинская школа эндокринолога» – 2017 (АШЭ) продолжает свою работу по поддержанию достойного профессионального уровня образования. 7–8 апреля 2017 года АШЭ прошла, предоставив возможность казахстанским врачам и молодым специалистам получить передовые знания для повышения эффективности диагностики и лечения сахарного диабета

Эндокринологи, ежедневно помогающие людям сохранять или улучшать качество их жизни и преданные своему делу, понимают, что конечный результат лечения пациентов со сложной патологией во многом зависит от их квалификации. АШЭ – прекрасная возможность проверить и обновить свои знания. В конференц-холле можно было слышать: «Я так рада, что и в этом году попала на Школу» или «Я так хотела приехать на Школу». Основная миссия АШЭ – вовлечение в образовательный процесс максимально большого количества казахстанских специалистов без длительного отрыва от повседне-

ной деятельности. Это мероприятие, несомненно, содействует улучшению лечебно-диагностического процесса и позволяет рассчитывать на повышение качества медицинской помощи, а также внедрение в практику единых подходов к диагностическим исследованиям и лечению.

В организационный комитет Школы вошли такие заслуженные специалисты отрасли как ректор КазМУНО Раушан Исаева, председатель Ассоциации врачей-эндокринологов (АВЭК) Казахстана Римма Базарбекова, главный эндокринолог Министерства здравоохранения Лаура Даниярова.

Открыла АШЭ профессор Базарбекова. Она представила спикеров Школы из Израиля, нескольких регионов России, из Украины и, конечно, казахстанских коллег и отметила, что научная программа АШЭ всегда индивидуальна и строится, исходя из особенностей системы оказания медицинской помощи и имеющихся проблем, что благодаря этому снижается вероятность ошибок и осложнений в работе врачей.

РОЭ АВЭК в 2016–2017 годах вступила в национальную палату здравоохранения. Предстоит аккредитация. Сейчас создана рабочая группа по обновлению клинических протоколов диагностики и лечения эндокринных заболеваний. Члены Комитета РОЭ АВЭК приняли участие в семи экспертных советах. Они занимаются обучением врачей, читают лекции.

Контакты Ассоциации и Школ работают и все больше врачей расширяют знания в узких областях специальности. Преследуя ту же цель – повышение квалификации врачей, четыре эндокринолога, в



том числе, из Павлодара, обучались в аналогичной же Школе – ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology – Европейское общество педиатров-эндокринологов) в октябре прошлого года в Баку. Этой осенью, объявила Римма Базарбекова, желающие могут поехать на учебу в Душанбе. А желающие стать членами АВЭК могут подавать заявления и заполнять анкеты.

Подавать заявки на обучение по гранту в Европе призвала **Лаура Даниярова**. Такая практика есть и ее нужно расширять.

Главный эндокринолог Минздрава сделала «Анализ по эндокринологической службе» в республике, в соответствии, в том числе, с дорожной картой по совершенствованию эндокринологической службы. На 2017 год утверждена аналогичная карта, – сообщила она, – и информация о ее реализации будет представлена в Министерство здравоохранения Республики Казахстан в конце года.

О росте числа больных диабетом, в том числе – детей и подростков, о распределении и выявлении больных по регионам Казахстана и обеспеченности областей врачами-эндокринологами, говорила спикер.

«Средняя обеспеченность врачами-эндокринологами – всего 40%. В остальном задачи эндокринолога решают врачи общей практики, – отметила руководитель эндокринологического отдела КазНИИ К и ВБ Лаура Даниярова. – Идеальная ситуация в Астане – обеспеченность превышает 100%. Хорошая, в целом, ситуация в Алматы – 78%. Плачевная ситуация в городе Актау – всего 14% от необходимого числа эндокринологов обеспечено». ... Поэтому столица могла бы поддержать Мангистау. Надо решать эту проблему. Пусть приглашают молодых врачей. Они будут приезжать, работать, – предложила госпожа Даниярова.

По данным казахстанского регистра сахарного диабета спикер представила социально-демографический портрет больного: диабетом болеют чаще женщины – 68%. Люди

после 40 лет составляют 80% когорты больных диабетом. Еще почти 15% больных составляют, к сожалению, дети и подростки.

Частота осложнений – достаточно высокая. Осложнения – ретинопатия, нефропатия, атеросклероз и другие – тяжелые.

В среднем, 14% больных находятся на инсулинотерапии: наибольшее число – 26% и 20%, соответственно в Жамбылской и Северо-Казахстанской областях, наименьшее – около – в Мангистауской области.

Стоит отметить, что в Казахстане, по результатам Национальной скрининговой программы, с 2011 по 2015 годы отмечается увеличение доли лиц с впервые выявленным диабетом с 0,3% до 0,6%. За 9 месяцев 2016 года в целом по республике скрининг-обследованием на выявление сахарного диабета было охвачено 1 335 626 человек из числа подлежащих осмотру (1 449 852 человек), что составило 92,1%. Выявлено больных сахарным диабетом – 8106 человек, что составляет 0,6%. Взято на диспансерный учет из числа выявленных по стране 7621 человек – 94,0%.

Далее спикер описала профиль пациента, затраты на лечение диабета, лечение осложнений.

Сахарный диабет – серьезная проблема для здравоохранения. Она затрагивает лиц любого возраста и приводит к длительной утрате здоровья и ранней смерти больных. Количество больных диабетом во всем мире растет. Сахарный диабет приобрел характер «неинфекционной эпидемии», которая продолжает разрастаться вне зависимости от расовой принадлежности людей или уровня экономического развития страны. Проблема сахарного диабета в Казахстане представляет собой экономическое бремя.

Главный эндокринолог Минздрава представила фармакоэкономический анализ расходов на одного пациента в год в Казахстане с сахарным диабетом 1-го типа – 109 тысяч тенге, с сахарным диабетом 2-го типа – 42 тысячи тенге. В эту сумму входит стоимость лекарств, расходы на амбулаторное и

стационарное обслуживание пациента. Амбулаторная помощь пациентам с сахарным диабетом практически страдает, – заключила спикер. Она сравнила расходы в Казахстане с США, которым больной диабетом «стоит» – \$5,5 тысяч, Финляндией – \$3,3 тысячи, Великобританией – \$3,1 тысячи. – «Наша цифра мало сопоставима», – сказала госпожа Даниярова. – «Так что, есть куда двигаться».

Выступивший следом генеральный директор международного центра клинической репродуктологии «Персона» **проф. Вячеслав Локшин** говорил об успехе ежегодно проводимой АШЭ и общих интересах гинекологов и эндокринологов – прогрессивных технологиях в ходе лечения бесплодия и других болезней и предложил на следующую школу объединить усилия и подготовить доклад об эндокринной патологии, вызывающей бесплодие.

Спикер более детально остановился на проблеме распространения информации о лекарственных препаратах и роли в этом медицинского сообщества. Лекарства могут играть ключевую роль в достижении или поддержании здоровья, но при этом жизненно важно, чтобы они использовались рационально. Если пациент нуждается в лечении, он или она должны иметь доступ к нужным лекарствам, в правильной дозировке и в количестве достаточном для адекватного курса лечения. Врачи играют ключевую роль в обеспечении надлежащего применения лекарств, реально фокусируясь на целях лечения. Поэтому они должны получать информацию о разных, в том числе, конкурирующих лекарственных препаратах. Медицинские сообщества не должны допускать продвижения одной фармацевтической компании или одного лекарства.

Затем с докладом «Снижение сердечно-сосудистых рисков при сахарном диабете 2-го типа. Новый класс сахароснижающих препаратов – новые перспективы, смена парадигмы. Улучшение контроля уровня сахара в крови у взрослых с сахарным диабетом 2-го типа –



комбинация SGLT2 и метформина» выступил ведущий израильский эндокринолог, автор Гравичесентрической концепции лечения сахарного диабета 2 типа, доктор Шмуэль (Борис) Левит.

Сахарный диабет – гетерогенная группа заболеваний, объединяемая многими характерными чертами, но, очевидно, требующая различных терапевтических подходов к лечению. Доктор Левит представил слушателям АШЭ ключевые патогенетические особенности сахарного диабета 2 типа, обуславливающие выбор целей лечения и определяющие формирование оптимальной терапевтической тактики. Он сформулировал и патогенетически обосновал новую «гравичесентрическую» концепцию лечения сахарного диабета 2 типа, во многом отличающуюся от принятого в настоящее время подхода.

Суть «Гравичесентрической» концепции терапии СД 2 типа – все дело в энергетическом балансе! Основные положения «Гравичесентрической» концепции таковы: ожирение – главный враг, быстрая обратимость заболевания, избыток энергии является основным триггером развития резистентности к инсулину, предпочтительное использование антиэнергетических препаратов (они спасают жизни пациентов) и избегание проэнергетических препаратов (они потенциально опасны).

Доктор Левит сделал анализ подгрупп пациентов, умерших от сер-

дечно-сосудистых осложнений. Он рассмотрел данные исследования EMPA-REG-MET 1245.23, включавшего в себя два отдельных субисследования: EMPA-REG-MET, оценка эмпаглифлозина плюс метформин и EMPA-REG-METSU, оценка эмпаглифлозина плюс метформин и сульфонилмочевина.

Сделанные господином Левитом выводы свидетельствуют о том, что однократное ежедневное назначение эмпаглифлозина в дозе 10 мг и 25 мг, при добавлении к терапии метформином улучшает гликемический контроль у пациентов с СД2, скорректированное среднее значение от исходного уровня HbA_{1c} на 24 неделе терапии составило 0,7% для группы эмпаглифлозина 10 мг и 0,8% для группы 25 мг. Данные эффекты сохранились на 76 неделе терапии.

В открытой группе эмпаглифлозин в дозе 25 мг приводил к среднему снижению HbA_{1c} на 3,23% у пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} более 10%.

У пациентов группы эмпаглифлозина 25 мг среднее снижение веса тела на 2 кг по сравнению с плацебо.

Неотложная гипергликемическая терапия чаще требовалась пациентам в группе плацебо.

Частота развития ИМП на фоне эмпаглифлозина была сопоставима с плацебо.

Инфекции генитальных путей были отмечены в группах эмпаглифлозина и не зарегистрированы в группах плацебо.

В исследовании длительного удлинения (1245.31) приняли участие 3 исследования: 2, в которых эмпаглифлозин оценивался как комбинированная терапия (1245.19 и 1245.23) и 1 монотерапия (1245.20). 76-недельное исследование эмпаглифлозина как добавление терапии метморфином у пациентов с СД. Результаты были представлены отдельно для пациентов из каждого исследования.

Все исследования имели 3 манипуляции: эмпаглифлозин 10 мг, эмпаглифлозин 25 мг и плацебо. Кроме того, исследование 1245.23 включало в себя открытую группу лечения, включающую пациентов с очень плохим гликемическим контролем, исходный гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) составлял более 10%. Пациенты в этой группе имели эмпаглифлозин 25 мг.

Продолжительность исследования варьировала от 24 недель (1245.19 и 1245.23) до 2 лет. Результаты эффективности и безопасности в течение 76 недель для пациентов, включенных в исследования 1245.19 и 1245.23, были доступны в исследовании 1245.31. Первичной мерой исхода в испытаниях было изменение уровней HbA_{1c} от исходного уровня. Результаты показали, что эмпаглифлозин в обеих дозах (10 мг или 25 мг) был связан со статистически значимым снижением среднего уровня HbA_{1c} по сравнению с плацебо у пациентов с различной фоновой терапией, включая инсулин. Эти сокращения поддерживались

Двойная терапия: пациенты с исходным уровнем метформина

1245.23 (только субисследование метформина)	На неделе 24	-0,13±0,05	-0,70±0,05	-0,77±0,05
	Значение P	-	<0,0001	<0,0001
1245.31 (пациенты из 1245.23 метформина только в подгруппе)	На неделе 76	-0,01±0,05	-0,62±0,05	-0,74±0,05
	Значение P	-	<0,0001	<0,0001

Тройная терапия: пациенты с исходным уровнем метформина плюс SU

1245.23 (metformin plus SU sub-study)	На неделе 24	-0,17±0,05	-0,82±0,05	-0,77±0,05
	Значение P	-	<0,001	<0,001
1245.31 (пациенты из 1245.23 метформина плюс SU-исследование)	На неделе 76	-0,03±0,06	-0,74±0,06	-0,72±0,06
	Значение P	-	<0,0001	<0,0001

на протяжении всего периода лечения в долгосрочном исследовании удлинения (1245.31).

У пациентов с неконтролируемым СД 2-го типа эмпаглифлозин значительно улучшал функцию бета-клеток. Улучшение появилось в течение первого дня лечения и сохранялось на 14-й день. Функция бета-клеток была улучшена на 76% и 100% на 1-й и 14-й день лечения, соответственно. Чувствительность бета-клеток к глюкозе была улучшена на 42% и 54% на 1-й и 14-й день лечения, соответственно. Эмпаглифлозин, снижая глюкозотоксичность, улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы.

Сегодня каждый эндокринолог – участник разгорающейся диабетологической «революции», которая расставит на надлежащие места все существующие терапевтические подходы. С помощью современных фармакотерапевтических (инкретин-ориентированное лечение) и хирургических (бариатрические операции) методов, а также способов оценки качества лечения, мы не только приближаемся к пониманию сути событий, происходящих с больными СД, но и имеем возможность влиять на них наиболее эффективно и безопасно. Безусловно, практическая эффективность «гравитационного» подхода в сравнении с «глюкозоцентрическим» должна быть проверена в ходе длительных больших клинических рандомизированных исследова-

ний. В то же время, «гравитационный» подход к лечению СД2, который, вероятно, в итоге придет на смену «глюкозоцентрическому», уже сейчас способен помочь многим практикующим врачам значительно улучшить результаты лечения своих пациентов, заключил выступление доктор Левит.

Справившись с серьезным мыслительным, интеллектуальным уровнем сообщения доктора Левит, эндокринологи внимательно слушали и четко структурированное выступление заведующей курсом эндокринологии, профессора, главного эндокринолога Тюменской области России Людмилы Супловой. Оно называлось «Современные возможности для старта и интенсификации инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа».

Отметив факт 95-летия со дня открытия инсулина, спикер коротко остановилась на основных концепциях лечения сахарного диабета. Это – создание глобальных алгоритмов лечения, многофакторность управления СД 2-го типа, своевременный старт и интенсификация терапии, индивидуализация целей терапии и персональный подход к выбору терапии.

Рассмотрев мультифакторный патогенез СД 2-го типа, она перешла к причинам выбора инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа.

Последние 15–20 лет из них интерес к выбору оптимальной терапии на всех этапах развития СД 2 типа

возрастает. Это связано с одной стороны с появлением новых научных данных, а с другой – со всё увеличивающимися возможностями фармакологического воздействия у этой категории больных. В настоящее время специалисты выделяют 9 групп таблетированных и инъекционных препаратов. Они представлены в совместном консенсусе Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по исследованию диабета (EASD), а также в недавно опубликованном Консенсусе Американской ассоциации клинических эндокринологов (AAACE)/Американской коллегии эндокринологов (ACE).

В документе специально оговаривается сравнение различных препаратов: «В настоящее время недостаточно данных, чтобы поддержать рекомендацию по какому-то конкретному классу сахароснижающих препаратов или их комбинации в отношении влияния на предупреждение осложнений. Поэтому, справедливо судить и сравнивать сахароснижающие агенты, так же, как и их сочетание, в первую очередь по их способности снижать и поддерживать уровень HbA_{1c} , а также по их безопасности, специфическим побочным эффектам, переносимости, удобстве в применении».

Далее подчеркивается особая роль инсулина в лечении СД. Это обосновывается мощным сахароснижающим действием инсулина. Своевременное начало инсулинотерапии обеспечивает оптимальный

контроль гликемии и, соответственно, улучшает прогноз СД 2 типа, замедляя развитие в организме необратимых изменений. Доказано влияние интенсивной инсулинотерапии на предупреждение развития сосудистых осложнений при диабете. По мере прогрессирования диабета заболеванием труднее управлять и инсулин даёт дополнительные преимущества, поскольку его действие не зависит от остаточной секреторной активности бета-клеток.

Согласно рекомендациям ADA/EASD (2009), а также стандартам специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом, для снижения риска микрососудистых и макрососудистых осложнений целевой уровень HbA_{1c} для взрослых составляет менее 7,0%. Эксперты Международной диабетической федерации (IDF 2007) и AACE/ACE (2009), предлагают более жёсткие критерии гликемического контроля, утверждая, что достижение уровня HbA_{1c} менее 6,5% минимизирует риск развития осложнений. Для ряда пациентов (впервые выявленный диабет, небольшая продолжительность заболевания, отсутствие выраженных микрососудистых осложнений) индивидуальный целевой уровень HbA_{1c} может быть установлен даже ниже этих значений при условии, что его удастся достичь без значительного увеличения частоты гипогликемий. Для пациентов с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе (особенно при неспособности распознавать гипогликемию), со сниженной предполагаемой продолжительностью жизни, с выраженными сердечно-сосудистыми осложнениями, может применяться менее строгий контроль. Обязательным условием оптимального гликемического контроля является контроль терапии с помощью измерения уровня HbA_{1c} и самоконтроля уровня глюкозы крови, а также регулярное, каждые 2–3 месяца, корректирование и усиление терапии, если индивидуально установленные цели не достигнуты. При этом контроль уровня постпрандиальной гликемии не менее

важен, чем контроль гликемии натощак, так как именно уровень постпрандиальной гликемии (ППГ) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Рассмотрев дизайн и основные результаты исследования SWITCH 2, пояснив сердечно-сосудистую безопасность инсулина деглудек, доказанную результатами исследования DEVOTE, профессор Суплотова сделала выводы:

Лечение инсулином деглудек сопровождается более низким риском ночных гипогликемий при одинаково хорошем контроле гликемии по сравнению с инсулином гларгин.

Разница по частоте гипогликемий увеличивается в поддерживающий период наблюдения, что свидетельствует о более низкой вариабельности действия инсулина деглудек по сравнению с инсулином гларгин.

Низкая вариабельность инсулина деглудек позволяет упростить протокол титрации дозы, повышает уверенность пациента и врача.

Реальная клиническая практика подтверждает результаты исследований.

Затем спикер описала кандидатов для терапии Райзодег как неохотно обсуждающих необходимость начала инсулинотерапии, одиноких, ведущих размеренный образ жизни без физических нагрузок, не могущих справиться с режимом инсулинотерапии и имеющими страх перед гипогликемией и поэтому нуждающихся в простом, но гибком графике инсулинотерапии.

Выводы профессора Суплотова были такими: Райзодег предусматривает гибкий график введения, меньше влияет на массу тела, уменьшает суточную дозу инсулина и в конечном счете, терапия Райзодег 2 раза/сутки – это простая альтернатива базис-болюсному режиму инсулинотерапии при СД 2-го типа.

Профессор Базарбекова свой доклад «Стабильный уровень базального инсулина – залог успеха в лечении сахарного диабета 2-го типа» начала со статистики распространения сахарного диабета.

Ежегодно в мире от сахарного диабета умирает число людей равное населению такого города как Санкт-Петербург.

Инсулины разделяются по продолжительности действия на короткого действия и пролонгированного, время действия инсулина у разных людей индивидуально. В связи с этим подбор инсулинотерапии требует стационарного наблюдения с контролем уровня гликемии, и подбора адекватных метаболизму, диете, физической нагрузке доз инсулина. При подборе инсулинотерапии следует добиваться максимально возможной компенсации углеводного обмена. Чем менее значительными будут суточные колебания уровня глюкозы крови, тем ниже риск возникновения разных осложнений сахарного диабета. Инсулинотерапия основана на имитации физиологической секреции инсулина, которая включает: базальную и стимулированную (пищевую) секрецию инсулина.

Базальная секреция обеспечивает оптимальный уровень гликемии в межпищеварительный период и во время сна, способствует утилизации глюкозы, поступающей в организм вне приемов пищи. Скорость её составляет 0,5–1 ед./час или 0,16–0,2–0,45 ед. на кг фактической массы тела, то есть 12–24 ед. в сутки. При физической нагрузке и голоде базальная секреция уменьшается до 0,5 ед./час. Секреция стимулированного пищевого инсулина соответствует уровню постпрандиальной гликемии. Уровень глюкозы крови зависит от уровня съеденных углеводов. На одну хлебную единицу (ХЕ) вырабатывается, примерно 1–1,5 ед. инсулина. Секреция инсулина подвержена суточным колебаниям. В ранние утренние часы – самая высокая. В среднем, секреторируется: на завтрак – 1,5–2,5 ед. инсулина, обед 1,0–1,2 ед. и на ужин 1,1–1,3 ед. инсулина. Единица инсулина снижает сахар крови, в среднем, на 2,0 ммоль/л, а 1 ХЕ повышает его на 2,2 ммоль/л. Из среднесуточной дозы инсулина величина пищевого инсулина составляет примерно 50–60% (20–30 ед.), а на

долю базального инсулина приходится 40–50%.

Препарату Гларгин 100 – самый назначаемый в Казахстане и в мире, во всяком случае до того, как появился деглудек, и самый изученный аналог человеческого инсулина. Уже 16 лет препарат доказывает клиническую эффективность, безопасность и удобство применения у пациентов с СД 2-го типа.

Но со временем оказалось, что Гларгин 100 не столь идеален, как хотелось бы. И был получен значительно лучший инсулин – гларгин (insulin glargine) [полученный из рекомбинантной ДНК], 300 МЕ/мл.

Дозирование Гларгина 300

Старт ИТ («инсулин-наивные» пациенты)

	Стартовая доза	Частота
СД1	0,2–0,4 Ед/кг/сутки	Однократно в сутки
СД2	0,2 Ед/кг/сутки	Однократно в сутки

Старт терапии Гларгином 300 Ед/мл у пациентов, уже получающих ИТ дал снижение суточной дозы на 20%. Результаты клинических испытаний по оценке эффективности и переносимости инсулина гларгин, 300 МЕ/мл, по сравнению с инсулином гларгином, 100 МЕ/мл, показали похожее снижение показателя гликозилированного гемоглобина с меньшей частотой случаев подтвержденной ги-

погликемии у пациентов с диабетом 2-го типа. Инъекционный препарат инсулин гларгин 300 МЕ/мл предоставляет уменьшенную площадь подкожного депо и обеспечивает более медленное продолжительное высвобождение инсулина гларгина в течение более суток. Он безопасен, удобен, эффективен.

После короткого перерыва началась первая сессия мастер-классов. Тема профессора кафедры эндокринологии Казахского Национального медицинского университета (КазНМУ) Акмарал Нурбековой – «Рациональная инсулиноterapia при сахарном диабете 2-го типа». Тема профессора Суплотовой – «Персонализированный подход к инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа. Ожидания врача и пациента. Клинический разбор». Аудитория разделилась на две части, и каждая послушала сначала одного мэтра, потом – второго. В более камерных аудиториях можно было задавать больше вопросов и врачи этим, конечно, воспользовались.

После обеда возобновились выступления в панельной сессии.

Профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, эндокринологии и диабетологии Саратовского государственного университета **Нина Болотова выступила с докладом «Помповая инсулиноterapia – важный фактор улучшения контроля при сахарном диабете».**

Инсулиновая помпа – маленькое устройство, которое вводит через сверхтонкую иглу и трубку инсулин в организм человека на протяжении суток, примерно также, как это делала поджелудочная железа до развития сахарного диабета.

Помповая инсулиноterapia – главный помощник контроля над сахарным диабетом. Помпа позволяет пациенту обходиться без инъекций и получать более усваиваемый организмом инсулин.

Преимущества введения инсулина с помощью помпы – очевидны. Устанавливается базальный режим, а по мере надобности пациент вводит дополнительные болюсы, необходимые для усвоения углеводов пищи. В помповой инсулинотерапии применяется инсулин ультракороткого действия в отличие инсулина длительного действия, который применяют при многократных инъекциях. При этом степень усвоения инсулина длительного действия организмом может различаться в разные дни и эта разница иногда достигает 52%. Содержание глюкозы в крови варьирует. Это – основная причина невозможности контролировать уровень сахара в крови, держать заболевание под контролем.

Применяемый в помпе инсулин ультракороткого действия усваивается организмом одинаково изо дня в день, разница в эффекте не превышает 3%. Использование инсулина ультракороткого действия позволя-



ет сделать концентрацию глюкозы в крови более предсказуемой. Инсулин подаётся в микродозах, лучше усваивается и позволяет изменять количество инсулина в организме. Использование помпы позволяет быстро изменить скорость подачи инсулина, когда это необходимо в зависимости от физической активности и поддерживать ровный уровень гликемии в любой ситуации, в том числе, во время болезни.

Использование инсулиновой помпы предполагает изменение места установки каждые три дня. Необходимо определять содержание глюкозы в крови минимум 4 раза в день. Инсулиновые помпы не избавляют от необходимости следить за углеводами и планировать физическую нагрузку. Однако, при её правильном использовании контролировать диабет и добиваться поставленных целей становится значительно проще.

Профессор Базарбекова рассказала докторам о рациональном подходе к выбору препаратов сульфонилмочевины при терапии сахарного диабета 2-го типа.

Последние несколько лет характерны глобальным пересмотром отношения к сахарному диабету 2-го типа. Оказалось, что этот тип диабета, которым болеет около 80% пациентов, сопровождается развитием макроваскулярных осложнений, формирующихся за 5–10 лет до выявления гипергликемии. Поэтому при первичной диагностике стойкой гипергликемии обнаруживают большую часть осложнений СД.

С точки зрения патофизиологии для СД 2-го типа характерно наличие клеточной инсулинорезистентности, избыточной выработки глюкозы печенью (в ночное время суток из липидов) и дефектов секреции инсулина. Последнее нарушение имеет двойственную природу: избыточная базальная (тощаковая) секреция инсулина и недостаточный стимулированный выброс инсулина после приема пищи (глюкоза, аминокислоты и др.). Поэтому наличие нескольких нарушений требует применения у больных СД 2-го типа комбинированной саха-

роснижающей терапии несколькими препаратами.

Современный врач стоит перед дилеммой: какой препарат назначить пациенту? – Одни препараты используются многие годы, их применение вошло в привычку, они стоят недорого, хотя пациенту и приходится принимать их по 2–3 раза в день. Другие препараты стоят дороже, но действуют 24 часа, и поэтому принимать их надо раз в день. То есть, несмотря на кажущуюся дороговизну, препараты для однократного приема являются с фармакоэкономической точки зрения более выгодными.

Длительно действующие пре-



параты сульфонилмочевины (СМ) первого поколения, такие как хлорпропамид, обуславливали большое количество случаев гипогликемии и других побочных эффектов. Препараты СМ второго поколения – гликлазид, глипизид, глибенкламид и глимепирид, с другой стороны, в большинстве случаев обладали более высокой безопасностью, демонстрируя низкую частоту случаев гипогликемии.

Средством выбора для лечения пациентов с СД 2-го типа, у которых не был достигнут рекомендованный гликемический контроль путем изменения образа жизни и применения монотерапии метформином, могут быть гликлазиды (диабетон и диабетон МВ). В отличие от остальных препаратов сульфонилмочевины он стимулирует не поздний, а ранний пик секреции инсулина.

О том, на каких факторах основывается диагностика низкорослости у детей, какие лекарственные средства с доказанными, в ходе международных исследований, свойствами, применяются и какие устройства для введения этих средств лучше использовать, говорил на прошедшей в Алматы двухдневной конференции «Алматинская школа эндокринолога» профессор кафедры госпитальной педиатрии Башкирского государственного университета **Олег Малиевский** в докладе «**Выявление и лечение различных форм низкорослости у детей**». Причем, по итогам первого дня выяснилось, что идеи профес-

сора нашли массовую поддержку и внимание абсолютного большинства из 250 участников «школы».

Профессор Малиевский, кроме простых и понятных объяснений, иллюстрируемых клиническими примерами, дал докторам несколько необходимых таблиц.

Он остановился более подробно на центильных нормативах роста и массы тела для мальчиков 2–20 лет, сориентировал коллег в программах Anthro, позволяющих проводить антропометрический мониторинг пациентов, описал причины низкорослости и охарактеризовал виды диагностики низкорослости, а также препараты для ее возможной коррекции.

Выступление профессора, заведующего кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная академия» Минздрава России

Леонида Стронгина на тему «Вариабельность гликемии и сердце у больных сахарным диабетом 2-го типа» было выслушано с не меньшим интересом и вниманием.

Эффективность обучения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне оптимизации физической активности и улучшения качества жизни пациентов растет. Причем повышение физической активности, о чем свидетельствуют оценка метаболических показателей, качества жизни, переносимость физических нагрузок – теста шестиминутной ходьбы, физическая активность – опросника IPAQ и шагомера, действует позитивно. Качество жизни пациентов связано с переносимостью нагрузок, менее значимая связь отмечается 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, ишемическая болезнь сердца, уровень HbA_{1c} не влияли на успех обучения.

Таким образом, 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, – заключил профессор Стронгин.

Последовавшие после этого выступления мастер-классы по описанной организационной схеме вели уже доктор Левит – на тему «Могут ли SGLT2 ингибиторы изменить естественный ход развития диабета» и доцент кафедры эндокринологии Северо-Западного государственного университета им. И.И. Мечникова Никита Иванов – на тему «Клинические аспекты применения новых аналогов инсулинов длительного действия».

Второй день конференции «Алматинская школа эндокринолога» открыла также профессор Базарбекова. Она выступила с докладом

на тему: «Несахарный диабет. Современные подходы к диагностике и лечению».

Выступившая следом доцент кафедры диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика Надежда Жердева из Киева рассказала о прошлом, настоящем, будущем жирорастворимого аналога витамина В₁ – бенфотиамине.

Больше похожая на телеведущую, доктор мед. наук, врач Института нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Людмила Астафьева развивала тему: «Подходы к диагностике и лечению

мэктомии, а также вопросы послеоперационного мониторинга, согласованные с последними рекомендациями российской и международных эндокринологических ассоциаций.

Она описала 10–12 клинических случаев диагностики и лечения акромегалии.

Последовавшие мастер-классы вели снова доктор Левит, но уже на другую тему «Второе рождение метформина – препарата жизни и долголетия. Комбинированная терапия диабета» и доктор мед. наук, вед. науч. сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический на-



акромегалии». Акромегалия – тяжелое заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИРФ-1), вызываемой в большинстве случаев аденомой гипофиза. Основными причинами смертности при акромегалии являются сердечно-сосудистые, респираторные и онкологические заболевания. Наиболее эффективный метод лечения – хирургическая аденомэктомия гипофиза. Радикальное удаление опухоли гипофиза приводит к нормализации уровней СТГ и ИРФ-1, регрессу симптомов заболевания и снижению риска смертности.

Доктор Астафьева «перебрала», при общем огромном внимании аудитории, современные критерии диагностики, ремиссии акромегалии после хирургической адено-

учный центр» Минздрава России Лариса Дзеранова – на тему «Гиперпролактинемия в условиях реальной клинической практики, от случая к случаю».

На открывшейся после обеда секции, модерлируемой докторами Даныяровой и Норбековой, выступило 14 спикеров. Каждое выступление содержало клинические примеры и было ориентировано на конкретную практическую проблему. Врачи высоко ценят возможность вживую задать вопросы профессионалам, которых раньше знали только по книгам и статьям.

Дискуссия и принятие резолюции, а также общее собрание членов РОО АВЭК завершили программу двухдневной конференции «Алматинская школа эндокринолога». ■

Валентина Владимировская

Нефропатия: актуальна и обратима*

9 марта нефрологи мира отмечают Всемирный день почки (World Kidney Day), учрежденный Международным обществом нефрологов и Международной федерацией почечных фондов. По данным ВОЗ и Международных нефрологических организаций, число больных с заболеваниями почечной системы сегодня составляет порядка 10% населения планеты, и эта цифра ежегодно растёт. В большинстве случаев речь идёт о тяжёлых хронических заболеваниях, которые часто заканчиваются летальным исходом, либо о заболеваниях, переходящих в категорию хронических. В 2017 году темой Дня стали болезни почек и ожирение.

Об этом и многом другом с нашими читателями поделилась С.К. Туганбекова, руководитель Республиканского общественного объединения «Общество нефрологов, врачей диализа и трансплантологов Казахстана».

– Салтанат Кенесовна, каковы современные тенденции нефрологии и почему?

Пристальное внимание клиницистов обращено на вовлечение почек при многих распространенных заболеваниях, исходно не считающихся почечными. В первую очередь это относится к ожирению и сахарному диабету. По оценкам ВОЗ, распространенность ожирения во всем мире с 1980 года выросла более чем вдвое. Так, в 2016 году журнал «Ланцет» опубликовал сводный анализ тенденций изменения индекса массы тела в 200 странах с 1975 по 2014 год. В 1974 году во всем мире ожирением страдало 105 миллионов взрослых. К 2014 году это число выросло до 640 миллионов, то

есть более чем в шесть раз. Маргарет Чен заявила, что «происходит настоящая замедленная катастрофа!».

Ситуация в Казахстане многим «лучше»: по данным ВОЗ распространенность избыточного веса и ожирения в Казахстане составляет 55,6% и 23,7%, соответственно. А это – более половины населения Казахстана! Общепопуляционный рост распространенности избыточной массы тела – тревожный сигнал, предвещающий серьезные проблемы, которые проявятся не сразу, однако неминуемо возникнут в виде волны хронических заболеваний. Роль ожирения как самостоятельного фактора риска наиболее очевидна в том, что касается сахарного диабета. Потому что диабет, с его тяжелыми осложнениями, включая потерю зрения, ампутацию конечностей и потребность в диализе, может стать колоссальным долгосрочным бременем для системы здравоохранения.



– То есть, ожирение и СД2 – это тандем заболеваний, который необходимо лечить для предотвращения нефропатий?

Именно. В последние годы становится очевидным, что в общей популяции ожирение является одним из существенных факторов риска ухудшения функции почек. Взаимосвязь ожирения с нарушениями углеводного обмена, включая сахарный диабет (СД) 2 типа, продолжает представлять большой интерес прежде всего в связи с необходимостью разработки эффективных подходов к профилактике поражения органов-мишеней – почек, тем более что сегодня уже можно с уверенностью говорить

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

о наличии общих механизмов формирования нефропатий метаболической природы.

Но если проблема массы тела у человека видна сразу, то с сахарным диабетом дело обстоит намного сложнее. Диабет 2 типа зачастую диагностируется спустя несколько лет после его фактического начала. Многие хронические осложнения диабета развиваются в течение пяти-десяти лет и более с момента установления диагноза СД2. При этом наряду с классическим диабетическим гломерулосклерозом у больных СД2 часто развивается поражение почек недиабетического генеза: хронический пиелонефрит, почечнокаменная болезнь, хронический гломерулонефрит, ишемическая нефропатия, уратная нефропатия, анальгетическая нефропатия. А сочетание нескольких форм нефропатии у одного человека значительно повышает риск необратимого ухудшения функции почек. В некоторых случаях именно хроническое осложнение диабета, а не повышенный уровень глюкозы в крови, наводит врача на мысль о наличии диабета 2 типа. Поэтому даже тем больным, которым диагноз был установлен недавно, необходимо тщательное обследование ввиду того, что их диабет может иметь долгую историю.

– Как происходит нарушение функции почек при диабете?

Важнейший показатель функции почек – скорость клубочковой фильтрации (СКФ), характеризующий очистительную функцию почек. При СД2 через почки проходит кровь с повышенным содержанием глюкозы, которая влечет за собой большое количество жидкости, а это, в свою очередь, значительно повышает давление вну-

три каждого клубочка. Поэтому на раннем этапе диабета СКФ значительно повышается. Клубочки окружены клубочковой базальной мембраной, которая при этом аномально утолщается. Вследствие чего постепенно вытесняются капилляры внутри клубочков. А чем меньше остается активных клубочков, тем хуже почки фильтруют кровь, то есть снижается их очищающая способность. При СД2 почки настолько истощаются, что появляются симптомы почечной недостаточности.

В целом схема развития данного осложнения такова:

1. На момент диагностики диабета почки увеличены, а клубочковая фильтрация повышена.

2. Примерно через два года клубочковая базальная мембрана и мезангии начинают утолщаться.

3. На протяжении 10–15 лет с момента выявления диабета отмечается период затишья, характеризующийся отсутствием клинических признаков поражения почек.

4. Через 15 лет наблюдаются патологические изменения состава крови, в частности, возрастает содержание в ней азота мочевины и креатинина. Кроме того, в моче присутствует большое количество белка.

5. Через 20 лет больному необходим либо диализ, либо пересадка почки.

– Каковы экономические затраты гемодиализа, как этапа при подготовке к трансплантации?

Диабетическая нефропатия в структуре диализной службы в РК на сегодня составляет 8–12%. Что значит сделать гемодиализ? Это трижды в неделю привозить пациента в специализированный центр на

несколько часов для очищения крови. То есть необходим специальный медицинский центр с оборудованием, специально обученным персоналом, необходимы люди, которые привезут пациента. Бюджетные затраты государства на лечение одного гемодиализного пациента в Казахстане составляют 3,7 млн. долларов США/год. Диабет и его осложнения влекут за собой существенные экономические потери как для семей диализных пациентов, так и для здравоохранения и национальной экономики ввиду прямых медицинских расходов, потери работы и заработной платы. Среди тех, кто проходит диализ и стоит в очереди на донорскую почку, диабетиков больше всего.

– Каким должно быть лечение ДН с точки зрения профилактики почечной недостаточности?

Сейчас лечение диабета должно начинаться с терапевта или врача семейной практики с последующим участием эндокринолога, кардиолога, нефролога. Этого требует коморбидность пациентов с СД2. Недостаточное участие нефролога в лечении пациентов наряду с поздней диагностикой, субоптимальной коррекцией гипергликемии и гипертензии является причиной роста числа больных СД2 с ДН. Сегодня не вызывает сомнения корреляция оптимального контроля гликемии для профилактики развития и нарастания тяжести ДН.

Самый ранний признак диабетической болезни почек – повышенная микроальбуминурия (МАУ). Она возникает задолго до того, как врач выявляет признаки заболевания почек. Важно назначить соответствующую патогенетическую терапию именно на этой стадии, поскольку

ку она полностью обратима. МАУ является не только предвестником развития клинически развернутой стадии ДН, но и связана с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД2.

Фармакологический спектр препаратов расширяется из года в год, появляются средства с солидной доказательной базой, многолетними и обширными исследованиями.

Например, на прошедшем недавно в Алматы Экспертном Совете обсуждались результаты клинического исследования препарата Лираглутид (Виктоза®), который в дополнение к стандартной терапии снижает риск развития нефропатии, сердечно-сосудистых событий, смертности от всех причин в сравнении с плацебо. Эффект Лираглутида на комбинированный исход по нефропатиям определялся изменением персистирующей макроальбуминурии. В целом, был сделан вывод об отсутствии ассоциации Лираглутида с увеличением риска развития почечных нежелательных событий. Препарат, несомненно, будет интересен для врачей разных специальностей, поскольку в ходе клинического исследования Leader® было выявлено снижение больших сердечно-сосудистых событий, составившее 13%, снижение смертности по ССЗ – 22%, нефатального инфаркта – 12%, нефатального инсульта – 11%. Одна из особенностей Лираглутида заключается в том, что это не только сахароснижающий препарат, но и средство, помогающее снижать и удерживать вес, что немаловажно для больных с СД2, как правило, имеющих повышенную массу тела. Сердечно-сосудистый риск, как один из факторов выбора сахароснижающей терапии, учтен в про-

токолах лечения таких стран, как Швейцария, Италия, Канада и др., включающих Лираглутид как препарат, снижающий СС-риск при СД2. При этом, все наблюдаемые в исследовании нежелательные явления не имели статистической значимости, что говорит о высокой степени безопасности препарата. Кроме этого, Лираглутид дополнительно к стандартной терапии снижает риск развития нефропатий по сравнению с плацебо. Систематический обзор экономической эффективности Лираглутида показал, что по данным современной литературы Лираглутид является наиболее эффективным противодиабетическим средством, связанным со снижением затрат на лечение осложнений СД2.

Немаловажный компонент нефропротективной терапии – это немедикаментозные методы лечения. Принципы диетотерапии больных СД с почечной патологией включают адекватную калорийность, ограничение соли, белка, животных жиров, профилактику гиперкалиемии, коррекцию нарушений фосфорно-кальциевого и пуринового обмена.

Остановить патологический процесс в почках на стадии микроальбуминурии могут стойкая компенсация углеводных нарушений, применение препаратов, нормализующих почечную гемодинамику и биохимический состав базальных мембран клубочков почек. Именно поэтому так важно своевременно диагностировать раннюю доклиническую стадию диабетической нефропатии и предпринять все профилактические меры для предупреждения ее дальнейшего прогрессирования.

Всем пациентам с диабетом 2 типа показано рутинное сни-

жение артериального давления и интенсивный гликемический контроль. Улучшению функции почек способствует нормализация липидного обмена. Терапия статинами для поддержания целевых показателей липидного обмена наиболее адекватна для профилактики прогрессирования ДН и сердечно-сосудистой патологии.

– Каковы методы профилактики прогрессирования ДН у больных СД?

Профилактика ДН при СД2 включает:

- достижение целевого уровня контроля АД – менее 130/80 мм рт.ст.;
- ограничение соли (менее 6 г/сут.) и белка (0,8–1,0 г/сут.);
- контроль гликемии (HbA1c);
- отказ от курения;
- коррекция дислипидемии;
- скрининг МАУ.

Кроме этого, следует избегать применения нефротоксических средств (контрастные средства, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты).

Помимо всего названного я бы отметила еще необходимость распространения информации о возможной профилактике ДН и интеграции с нефрологами в наиболее ранние сроки. Профилактика ДН возможна только при своевременном определении и коррекции факторов риска развития и прогрессирования этого осложнения. Такая тактика позволит замедлить прогрессирование поражения почек, уменьшит частоту развития ХПН и необходимость в дорогостоящей замещающей почечной терапии.

– Большое спасибо за интервью!

Результаты исследования

LEADER®

4 февраля 2017 г. при поддержке Ново Нордиск А/С в РК в Алматы состоялся Национальный Совет Экспертов, цель проведения которого заключалась в обсуждении результатов последних исследований препарата Лираглутид и возможностей их внедрения в клиническую практику.



Особенностью данного Экспертного Совета, как отметил Зельцер М.Е., директор Медицинского Центра «Институт Эндокринологии», заслуженный деятель Республики Казахстан, академик Академии профилактической медицины Казахстана, член Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, член Международной Диабетической Федерации является мультидисциплинарность, что особенно важно, учитывая различные клинические проявления сахарного диабета (сердечно-сосудистые, почечные, офтальмологические, неврологические), требующие рекомендаций медицинских специалистов разных специальностей. Помимо этого, появление новых, более эффективных препаратов требует пересмотра текущих протоколов лечения. В силу широчайшего фармакологического выбора, практическому врачу сейчас намного сложнее работать. Поэтому рекомендации специалистов, указывающих на преимущества

новых препаратов не только по снижению уровня глюкозы, но и улучшению других клинических симптомов, чрезвычайно важны. Одним из таких препаратов и является Лираглутид.

Лираглутид – первый аналог человеческого ГПП-1 (глюкагоноподобного пептида-1), произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК, его можно вводить один раз в день. Аминокислотная последовательность лираглутида на 97% идентична нативному ГПП-1. Взаимодействуя с рецепторами ГПП-1 в поджелудочной железе и других органах и тканях, Лираглутид воспроизводит все эффекты естественного ГПП-1: глюкозозависимым путем стимулирует секрецию инсулина и ингибирует секрецию глюкагона, замедляет скорость эвакуации пищи, способствует более быстрому насыщению и снижению аппетита. Впервые результаты исследования LEADER® были объявлены в 2016 году на 76-й сессии ADA (Американской Диабетической Ассоциации).

СД 2 типа ассоциируется с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений. Достоверно известно, что гликемический контроль снижает риск микрососудистых осложнений, но макроваскулярные до сих пор не до конца изучены. Среди больных с диабетом такие макрососудистые осложнения, как ИБС, инсульт, являются ведущей причиной инвалидизации и смертности. С 2008 года FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США) ужесточило требования для регистрации новых сахароснижающих препаратов, которые должны не только снижать уровень гликемии, но и обладать безопасным кардиологическим профилем.

О критериях оценки сердечно-сосудистой безопасности препаратов терапии СД2 и дизайне исследования LEADER® сообщила **Базарбекова Р.Б.**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Казахского Непрерывного Образования,

Президент ассоциации врачей-эндокринологов Казахстана.

LEADER® – долгосрочное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффектов Лираглутида на сердечно-сосудистые события.

К исследованиям сердечно-сосудистого риска препаратов предъявляются следующие требования:

- масштабность. При незначительном числе пациентов статистические данные недостоверны, а единичные отклонения не позволяют интерпретировать их как значимые.
- долгосрочность. Длительность лечения влияет на получение определенно устойчивого эффекта, кроме того долгосрочность влияет на косвенные показатели.
- основные конечные точки, включающие смерть от ССЗ, нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт.

В исследовании LEADER® было включено 9340 пациентов в 32 странах. Лечение составляло от 3,5 лет до 5 лет с момента получения назначенной терапии, а последующее наблюдение – в те-

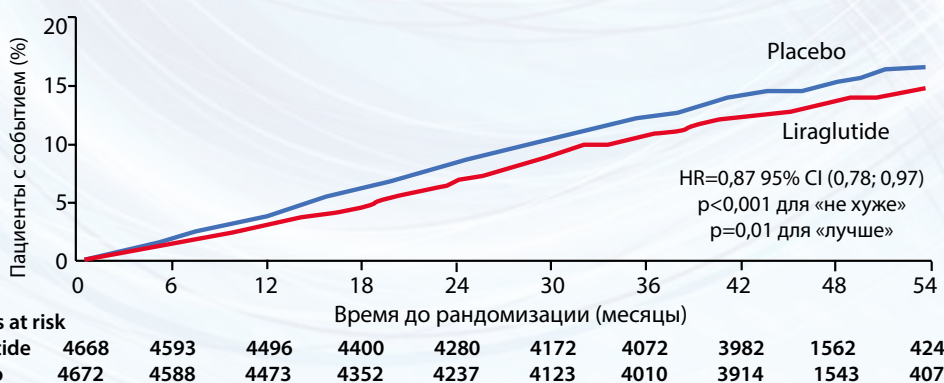
чение дополнительных 30 дней. В обеих группах пациенты были идентичны по количеству, возрасту, длительности СД2, принадлежности к разным расам, из разных регионов, с идентичными факторами риска ССЗ, степенью нарушения почечной функции, ИМТ и др. В исследование были включены пациенты с исходно высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений: ожирение I–II степени по классификации ВОЗ, наличие в анамнезе документально подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний у 80% и длительный стаж заболевания (на момент начала исследования средняя продолжительность диабета у пациентов составляла 12,8 лет, а средний уровень гликированного гемоглобина составил 8,7%).

В исследовании LEADER® принимали участие и российские исследователи, среди которых была **Сергеева-Кондраченко М.Ю.** – д.м.н., профессор кафедры терапии, общей врачебной практики, эндокринологии и гастроэнтерологии, ГБОУ ДПО Пензенского института усовершенствования врачей МЗ РФ, рассказавшая участникам Совета о его результатах. В России было задействовано 13 центров, в которых принимали

участие 13 главных исследователей, 49 – соисследователей, скрининг прошли 394 пациента, рандомизировано – 335 пациентов. С самого начала все пациенты получали сопоставимую терапию как по ССЗ, так и контролю гликемии.

Первичная конечная точка данного исследования – время до наступления первого МАСЕ (большого сердечно-сосудистого события), включавшее сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт. Основными вторичными точками были время до первого события, а именно исходы, входящие в расширенный состав СС-исходов (в дополнение к вышеуказанным коронарная реваскуляризация, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, или госпитализация с связи с сердечной недостаточностью), смерть по любой причине и каждый отдельный компонент расширенного состава СС-исхода.

В результате исследования, достоверное снижение МАСЕ в группе пациентов, получавших Лираглутид составило 13% (см. рис. 1), снижение сердечно-сосудистой смертности на – 22%, нефатального инфаркта на 12%, нефатального инсульта на 11%.



Me primary composite outcome in the time-to-event analysis was the first occurrence of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. The cumulative incidence were estimated with the use of the Kaplan-Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months. CI – confidence interval; CV – cardiovascular; HR – hazard ratio. Marso S.P. et al. N. Engl J. Med., 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

Рисунок 1. Основной исход – МАСЕ (смерть от ССЗ, нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт)

	Отношение рисков (95% ДИ)	p	Лираглутид			Плацебо		
			N	%	R	N	%	R
Количество пациентов			4668	100,0		4672	100,0	
СС смертность	0,78 (0,66; 0,93)	0,007	219	4,7	1,2	278	6,0	1,6
Нефатальный инфаркт миокарда	0,88 (0,75; 1,03)	0,11	281	6,0	1,6	317	6,8	1,8
Нефатальный инсульт	0,89 (0,72; 1,11)	0,30	159	3,4	0,9	177	3,8	1,0

Hazard ratios and p-values were estimated with the use of a Cox proportional-hazards model with treatment as a covariate. % – percentage of group; CI – confidence interval; CV – cardiovascular; HR – hazard ratio; N – number of patients; R – incidence rate per 100 patient-years of observation.

Marso S.P. et al. N. Engl J. Med., 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

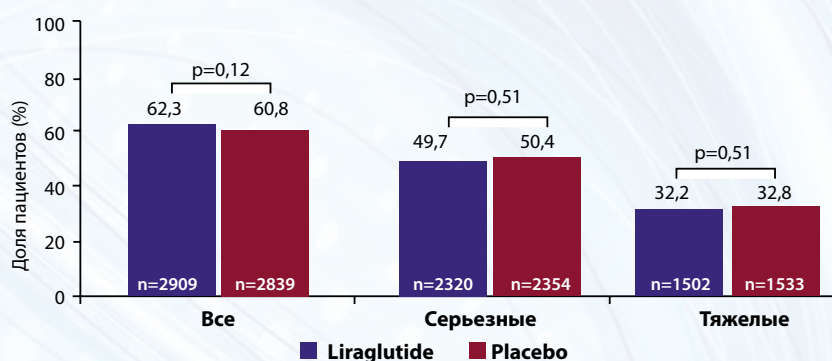
Рисунок 2. Отдельные компоненты основного исхода

То есть преимущества в группе Лираглутида были получены по всем индивидуальным компонентам MACE (см. рис. 2).

Что касается расширенных MACE, то по данному показателю снижение составило 12%. Учитывая пандемию СД2, результаты исследования LEADER® представляют интерес для специалистов-кардиологов, эндокринологов, терапевтов. В группе Лираглутида была достоверно ниже смертность по всем причинам на 15%, а также продемонстрировал преимущества как по сердечно-сосудистой смерти, так и по смертности от не сердечно-сосудистых причин. Помимо этого, Лираглутид показал снижение госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 13%.

Сердечно-сосудистый риск является одним из важных факторов выбора сахароснижающей терапии, что уже учтено в протоколах лечения многих стран. Так, руководство ADA, а также некоторые страны включают Лираглутид как препарат, снижающий СС-риск при СД2.

Одной из основных составных частей безопасности пациентов является безопасность лекарств, предполагающая контроль нежелательных явлений. О безопасности Лираглутида участникам Совета рассказала **Даньярова Л.Б.** – Ph.D., руко-



Marso S.P. et al. N. Engl J. Med., 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Рисунок 3. Нежелательные явления в исследовании LEADER®

дитель эндокринологического отдела Казахского Национального исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, главный эндокринолог Министерства здравоохранения РК.

Как видно из рис. 3, по частоте встречаемости нежелательных явлений в обеих группах не имело статистической значимости.

Гипогликемия также является одним из нежелательных явлений для сахароснижающих препаратов, так как запускает каскад эффектов, влияющих на СС смертность. Число подтвержденных гипогликемий в данном исследовании (содержание глюкозы в крови ниже 3,1 ммоль/л) в группе, где к стандартной терапии был добавлен Лираглутид, была на 20% меньше, а тяжелых гипогликемий на 31%. Это свидетельствует о хорошем гликемиче-

ском контроле Лираглутида. Во время исследования в группе Лираглутида меньшее число пациентов нуждалось в дополнительной сахароснижающей терапией (инсулин, сульфонилмочевины и глиниды), и сердечно-сосудистой терапии (диуретики, холестеринснижающей терапии, антиагрегантов и др.) по сравнению с группой плацебо.

Далее Экспертный Совет продолжил **Нургожин Т.С.**, д.м.н., руководитель Научно-исследовательского института экспериментальной, клинической фармакологии и фармации, Центра наук о жизни «National Laboratory Astana», профессор Назарбаев Университета.

Казахстан ежегодно тратит миллиарды тенге на лечение осложнений СД2. И самую большую группу больных составляют люди

зрелого, наиболее трудоспособного возраста. По данным национального регистра за 10 лет (с 2004–2014 гг.) распространенность сахарного диабета в Казахстане выросла на 113,8% (с 114 355 до 244 541 человека). По прогнозам казахстанских специалистов, при таком темпе роста в 2024 году таких пациентов будет до 525 763 человек. При этом в 80% случаев развитие СД2 можно предотвратить за счет изменения структуры питания, повышения физической активности и улучшения знаний о диабете, снизив таким образом человеческие и экономические затраты за счет инвестирования в профилактику и раннюю диагностику с целью предотвращения осложнений. Но в тех случаях, когда следует применять терапию, необходимо определить соотношение затрат на лечение с эффективностью терапии.

Согласно фармакоэкономическому анализу российских специалистов, использование Лираглутида 1,2 мг в комбинации с метформином является экономически более выгодным по сравнению с комбинацией метформина с глимепиридом или розиглитазоном (Куликов А.Ю., Новиков И.В., Москва).

В 2014 году Patrick M. Zueger, Neil M. Schultz, Todd A. Lee провели систематический обзор экономической эффективности Лираглутида, показавший, что по данным современной литературы Лираглутид является наиболее эффективным средством для лечения СД2, связанным со снижением затрат на лечение осложнений СД2.

Таким образом, Лираглутид по результатам ряда сравнительных исследований показал себя экономически эффективным сахароснижающим средством.

«Как правило, у пациентов с СД2 диабет ассоциирован с другими заболеваниями. Кто же должен лечить СД, эндокринолог или кардиолог? На сегодняшний день, однознач-

ного ответа дать нельзя, потому что и тот, и другой должны участвовать в лечении диабетического пациента», – считает **Раисова А.М.**, зав. отделением терапии Казахского Национального исследовательского института кардиологии и внутренних болезней. А препаратами выбора при лечении СД2 должны быть препараты, улучшающие кардиоваскулярные исходы.

При лечении взрослых с СД важно контролировать три момента: гипергликемию, гипертензию и дислипидемию. Лираглутид не только контролирует гликемию, но и влияет на гипертензию и дислипидемию, улучшая контроль систолического давления и снижая уровень липопротеидов низкой и очень низкой плотности и триглицеридов, чем на сегодняшний день не обладает ни один сахароснижающий препарат. Помимо этого, ГПП1 обладают следующими кардиопротективными действиями:

- улучшение функции миокарда при сердечной недостаточности,
- увеличение поглощения глюкозы миокардом,
- улучшение функционального восстановления после ишемии миокарда,
- уменьшение размера зоны миокарда,
- улучшение функции эндотелия.

При применении Лираглутид также не вызывает удлинения интервала QT и не увеличивает частоту возникновения аритмий. Касательно рисков развития панкреатита и рака поджелудочной железы при использовании Лираглутида, подтверждения причинно-следственной связи не обнаружено, о чем и было заявлено регуляторными органами США и Европы, FDA и EMA.

Абсеитова С.Р., главный научный сотрудник Национального Научно-медицинского центра, главный внештатный кардиолог МЗ РК, представила Экспертно-

му Совету доклад о сердечно-сосудистых исходах как причине изменения направления лечения СД. Многочисленные исследования СС осложнений, связанных с СД2, явились причиной изменения направления лечения диабета. Сейчас сам сахарный диабет расценивается как эквивалент фактора риска развития СС3, требующего мультифакторного лечения.

«Прогресс в терапии СД и его осложнений привел к увеличению продолжительности жизни больных, но в то же время определил неуклонно возрастающий удельный вес хронических поражений почек в структуре хронической почечной недостаточности (ХПН). 25%–50% больных сахарным диабетом страдают нефропатиями, являющимися одной из наиболее частых причин развития терминальной ХПН, что, в свою очередь, требует применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки)», – продолжила руководитель Республиканского общественного объединения «Общество нефрологов, врачей диализа и трансплантологов Казахстана» **Туганбекова С.К.** Поэтому во всем мире наблюдается тенденция предупреждения болезней почек, значительно повышающих риск развития СС3.

Почечные исходы исследования LEADER® рассматривались в ноябре 2016 года в Чикаго (США). Первичными композитными почечными исходами были развитие макроальбуминурии, удвоение уровня сывороточного креатинина, терминальная стадия почечной недостаточности или смерть от болезней почек. В исходном состоянии микроальбуминурия была диагностирована у 26,4% и 26,6% пациентов, рандомизированных на получение Лираглутида или плацебо, соответственно.

По результатам исследования Лираглутид превосходил пла-



цебо по времени до первичного почечного исхода (относительный риск 0,78; 95% ДИ 0,67–0,92; $p=0,003$). Результат был обусловлен достоверным снижением развития макроальбуминурии (ОР 0,74; 95% ДИ 0,60–0,91; $p=0,004$).

В целом, результаты исследования LEADER® свидетельствуют о том, что Лираглутид при дополнении к стандартной терапии снижает риск развития сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и смертности по всем причинам, риск развития и про-

грессирования нефропатии по сравнению с плацебо, что расширяет потенциальные показания к применению Лираглутида у больных сахарным диабетом 2 типа, а именно, включение в первую линию терапии СД2 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и высоким кардиоваскулярным риском.

По мере расширения наших представлений о сути процессов, происходящих при сахарном диабете 2 типа, меняются и требования к идеальному сахароснижающему препарату. Появление

инкретиновых средств открыло уникальные возможности патофизиологически обоснованной терапии для пациентов с СД2. Благодаря исследованию LEADER® мы имеем еще один эффективный препарат, учитывающий многие аспекты СД, который можно применять в режиме монотерапии или в комбинации, что во многих случаях позволяет не только достичь стойкой компенсации углеводного обмена, но и предотвратить развитие хронических осложнений заболевания. ■

Список литературы

1. Материалы докладов участников Экспертного Совета.
2. Marso S.P. et al. N. Engl. J. Med. – 2016. – DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
3. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/>
4. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care 2016; 39 Suppl 1: S1–112.
5. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
6. Guidance for Industry Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Silver Spring, MD: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.

Национальный семинар «Новые возможности лечения сахарного диабета»

В Алматы 11–12 марта 2017 года при поддержке представительства Ново Нордиск А/С в Казахстане состоялся Национальный медицинский семинар «Новые возможности лечения сахарного диабета» для врачей–практиков из всех регионов Казахстана. Сейчас интереснейшее время в диабетологии, считают эксперты, работавшие на семинаре. После многих лет «нейтральных» результатов клинических исследований в последние годы появились четкие данные о том, что, применяя сахароснижающие препараты, эндокринологи могут получить не только подтверждение их сердечно-сосудистой безопасности, но и рассчитывать на кардиоваскулярные преимущества при лечении больных диабетом с высоким сердечно-сосудистым риском. Улучшились шансы на хорошее качество жизни для больных диабетом 2-го типа – беременных и соблюдающих пост в месяц Рамадан.

Группу «тренеров» возглавляли доктор медицинских наук, директор медицинского центра «Институт эндокринологии», заслуженный деятель и академик Академии профилактической медицины Казахстана, член Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета и Международной диабетической федерации Михаил Зельцер, заведующая кафедрой эндокринологии Казахского медицинского университета непрерывного образования, президент Ассоциации врачей-эндокринологов Казахстана Римма Базарбекова, доктор наук, профессор Новосибирского госмедуниверситета, заведующая кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, член правления Российской ассоциации эндокринологов и EASD Людмила Руюткина, а также другие ученые – доктора, PhD и кандидаты наук.

В течение двух дней слушатели рассматривали современные подходы к лечению сахарного диабета. Сахарный диабет – это груп-

па эндокринных заболеваний, связанных с нарушением усвоения глюкозы и развивающихся вследствие абсолютной или относительной (нарушение взаимодействия с клетками-мишенями) недостаточности гормона инсулина, в результате чего развивается гипергликемия – стойкое увеличение содержания глюкозы в крови. Заболевание характеризуется хроническим течением, а также нарушением всех видов обмена веществ: углеводного, жирового, белкового, минерального и водно-солевого.

Сахарный диабет в Казахстане выявляется недостаточно

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, сейчас в мире сахарным диабетом болеет около 420 миллионов человек. По прогнозам организации, к 2040 г. число больных может возрасти до 600 миллионов человек. Сахарный диабет 2-го типа выявляется сегодня даже у детей.

Официально в Казахстане числится 293 171 больных сахарным диабетом. Реальная цифра, больше раза в два. «Сахарный диабет среди нашего населения выявляется недостаточно», – считает Римма Базарбекова. Такую же позицию по выявлению больных диабетом в России занимает Людмила Руюткина. Другие эксперты солидарны с коллегами.

С каждым годом число больных, страдающих этим заболеванием, растет. К примеру, в 2006 г. на учете стояла 151 тысяча человек, в 2013 г. – 225 тысяч больных. Многие не стоят на учете. Большинство больных не знают, что у них повышен уровень глюкозы в крови.

Сахарный диабет занимает третье место среди причин смертности в мире. Каждые 6 секунд от диабета умирает 1 человек. Это, по данным Международной федерации диабета – IDF, от 2015 г., около 5 млн. смертей в год. Количество смертей от диабета – 5 млн. в 2015 г. значительно превысило их число от ВИЧ-инфекций, туберкулеза или малярии.

Сахарный диабет 2-го типа, как известно, ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Фактически, поражение сердечно-сосудистой системы является ведущей причиной смерти при сахарном диабете, им обусловлено половина всех смертельных исходов.

Большинство пациентов с сахарным диабетом 2-го типа имеют разные сопутствующие заболевания, среди которых – ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия. Гипергликемия в комбинации с этими сопутствующими нарушениями является причиной повышенного риска осложнений

со стороны сердечно-сосудистой системы у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В настоящее время приблизительно только каждый десятый пациент с диабетом в Казахстане способен одновременно обеспечивать адекватный контроль и гликемии, и гипертензии, и липидемии.

В дополнение к повышенному риску развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа применение некоторых сахароснижающих препаратов также может сопровождаться более высоким риском поражения сердца и сосудов. Такое побочное действие сахароснижающих препаратов послужило причиной ужесточения контроля безопасности новых препаратов со стороны регуляторных органов. В настоящее время все новые препараты, предназначенные для лечения сахарного диабета 2-го типа, по требованию Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA), в обязательном порядке должны изучаться в отношении риска развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

Высокие требования со стороны регуляторных органов побудили к созданию протоколов клинических исследований по новым препаратам для лечения сахарного диабета, предполагающих изучение не только контроля уровня глюкозы в крови, но и влияния терапии на сердечно-сосудистую систему. Такая практика существенно увеличивает период проведения клинических исследований и расходы на них.

Лираглутид снижает риск сердечно-сосудистых осложнений

В прошлом году в специализированных изданиях, на платформах общения специалистов эндокринологов появилась сенсационная информация о том, что способность снижать риск основных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы была достоверно показана для лираглутида.

Эти результаты были получены в многоцентровом международном исследовании «Изучение долгосрочного влияния Лираглутида на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа» (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results – A Long-Term Evaluation, акроним LEADER®). Исследование было на-



чато в 2010 г. В его рамках, в течение 5 лет наблюдались 9340 взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Участники были рандомизированы на группы. В исследовании сравнивались две схемы терапии сахарного диабета 2-го типа: стандартной терапии с добавлением лираглутида и без него.

С докладом «Сердечно-сосудистые риски при СД2. Исследование сердечно-сосудистой безопасности препаратов для терапии СД2. Результаты исследования LEADER®» выступила **PhD, руководитель эндокринологического отдела «НИИ кардиологии и внутренних болезней», главный эндокринолог МЗ РК Лаура Даниярова.**

Подобное изучение препарата соответствует требованиям FDA по безопасности препаратов, применяемых в лечении сахарного диабета 2-го типа.

Лираглутид – первый аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1, специально синтезированный для лечения сахарного диа-

бета 2-го типа. Лираглутид снижает уровень глюкозы крови за счет стимуляции высвобождения инсулина и снижения секреции глюкагона при гипергликемии (глюкозозависимый механизм действия). Помимо этого, препарат снижает скорость эвакуации пищи из желудка, способствует уменьшению массы тела и объема жировой ткани за счет снижения аппетита и потребления меньшего количества пищи. Препарат вводится 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Лираглутид разрешен к применению в странах Евросоюза с июня 2009 г., в США и Японии – с января 2010 г. В настоящее время его применяют пациенты с сахарным диабетом 2-го типа практически во всех странах мира.

В течение 5-летнего периода наблюдения в группе лираглутида у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском наблюдалось статистически значимое снижение MACE (риск возникновения серьезных неблагоприятных кардиальных событий (major adverse cardiac events), а именно сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт или нефатальный инсульт. Данное исследование подтвердило безопасность лираглутида при длительном применении: частота побочных эффектов была аналогична тем, которые представлены в предыдущих клинических испытаниях с лираглутидом.

Данные исследований программы свидетельствуют о том, что применение лираглутида не только улучшает контроль гликемии и приводит к снижению гликозилированного гемоглобина (HbA1c) на 1,0–1,6%, но также сопровождается снижением веса в среднем на 2–3 кг и артериального давления на 2–6 мм рт.ст. По всей видимости, этот препарат также способствует нормализации липидного профиля и других факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, таких как – общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, свободные жирные кисло-

ты, натрийуретический пептид и С-реактивный протеин.

«На основании имеющегося опыта клинического применения лираглутида мы знаем, что препарат эффективно снижает уровень глюкозы в крови и предоставляет пациенту дополнительные преимущества в виде снижения веса. Последние данные доказали эффективность препарата в достижении целевого уровня контроля гликемии (HbA1c <7%) без прибавки в весе и гипогликемии при раннем назначении лираглутида пациентам с сахарным диабетом 2-го типа. Риск сердечно-сосудистой смертности у пациентов, принимавших лираглутид, снижается на 22%», – говорит Лаура Даниярова.

Таким образом, положительные результаты исследования LEADER® показали, что лираглутид достоверно снижал риск основных нежелательных сердечно-сосудистых событий.

Возможности сахароснижающей терапии для постящихся в Рамадан

Неподдельный живой интерес аудитории эндокринологов вызвала тема **выступления кандидата медицинских наук, заведующей отделением терапии «НИИ кардиологии и внутренних болезней» Айгуль Раисовой «Возможности сахароснижающей терапии в Рамадан».**

В мире проживает около 1,5 млрд. мусульман, что составля-

ет около четверти всего населения планеты. Соблюдение религиозных канонов предписывает соблюдение поста в период священного месяца Рамадан. Однако, люди, страдающие хроническими заболеваниями или имеющие недуг, освобождены от соблюдения поста. Тем не менее, как показывают данные эпидемиологических исследований и опросов, подавляющее большинство пациентов с СД 2-го типа (СД2) в период священного месяца Рамадан соблюдают пост. Экстраполируя эти данные, можно сделать вывод о том, что в среднем около 45 млн. пациентов с диабетом, исповедующих ислам, соблюдают пост.

По данным опроса врачей, прибывших на семинар «Новые возможности лечения сахарного диабета», только 28% их пациентов предупреждают о намерении поститься в месяц Рамадан. Половина эндокринологов не знает, как они признались в ходе опроса на семинаре, как много их пациентов соблюдают пост.

Особенностью соблюдения поста в этот период, кроме требований в духовной сфере, является отказ от приема пищи, в том числе питья, а также лекарственных препаратов в светлое время суток. Таким образом, в большинстве случаев прием пищи происходит два раза в день: один раз после заката – Iftar, второй раз перед рассветом – Suhur. Продолжительность периода соблюдения поста в Рамадан составляет 29–30 дней, с учетом

летних месяцев и географического пояса – длительности световой части суток. Значит, воздержание от приема пищи и воды может достигать 22 часов.

Коран освобождает больных от обязанности соблюдения поста, особенно, если пост может привести к серьезным последствиям для здоровья человека. Руководства по лечению не рекомендуют поститься пациентам с сахарным диабетом во время Рамадана. Пациенты с сахарным диабетом имеют высокий риск ухудшения состояния здоровья, потому что резкая смена режима питания, отказ от приема сахароснижающих препаратов, ограничение потребления жидкости, может привести к таким тяжелым осложнениям, как диабетический кетоацидоз, кетоацидотическая и гиперосмолярная кома, развитию острых тромбозов, тяжелой гипогликемии. Очень важно осознание этих рисков не только врачами, но и самими пациентами.

«Тяжелые риски развития осложнений, связанные с постом – это тяжелая гипогликемия или кетоацидоз в течение трех, предшествующих Рамадану, месяцев, не распознанные гипогликемии в анамнезе, постоянно плохой гликемический контроль и СД 1-го типа, а также острые заболевания, гиперосмолярная гипергликемическая кома, в течение трех, предшествующих Рамадану, месяцев, постоянные тяжелые физические нагрузки, беременность, хронический диа-



лиз. Соблюдение поста таким пациентам не позволяется», – говорит Айгуль Раисова.

Уменьшение потребляемой пищи является фактором риска развития гипогликемии. Последствия развития гипогликемии у пациентов с СД2 могут представлять большую угрозу с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых событий. Значительно ухудшается гликемический контроль.

Основной причиной резкого ухудшения гликемического контроля являлось чрезмерное сокращение дозы сахароснижающих препаратов, что было продиктовано необходимостью предотвращения гипогликемических эпизодов. Соблюдение поста повышает риск развития гипогликемии у пациентов с СД2, применяющих как пероральные, так инъекционные препараты.

Помимо симптоматического дискомфорта, связанного с легкой гипогликемией, более тяжелая гипогликемия может привести к потенциально опасным для жизни осложнениям, связанным с увеличением заболеваемости и летальности.

Длительное ограничение потребления жидкости во время поста является причиной обезвоживания. В этом году в Казахстане Рамадан проходит с 26 мая по 24 июня. Это уже достаточно жаркое время года. Риск обезвоживания всех постящихся и, особенно, тех, кто имеет тяжелые физические нагрузки, то есть в условиях повышенного потоотделения, растет.

Кроме того, гипергликемия может привести к осмотическому диурезу и способствовать изменению состава электролитов плазмы, снижению объема циркулирующей крови. Из-за гиповолемии и гипотонии может возникнуть ортостатическая гипотензия, обмороки, падения, раны и переломы. Гиповолемия способствует повышению свертываемости крови. У пациентов с сахарным диабетом отмечается гиперкоагуляция вследствие увеличения факторов свертываемости крови, уменьшения эндогенных антикоагулянтных свойств и сниже-

ния фибринолиза. Увеличение вязкости крови из-за обезвоживания может еще больше увеличить риск развития тромбозов. Ряд исследований показал, что у пациентов, соблюдающих пост, отмечена большая частота окклюзий вен сетчатки глаза по сравнению с пациентами, не соблюдающими пост. Данных об увеличении частоты госпитализаций из-за обострения сердечно-сосудистой патологии во время Рамадана нет.

По мнению Айгуль Раисовой, пациентов, намеренных, несмотря ни на что, «держать» пост, надо подготовить к этому. Подготовка или пре-Рамадан предполагает обеспечение пациентов измененным планом питания, который улучшит гликемический контроль во время поста Рамадан. Пациентам с ожирением нужно помочь успешно и безопасно сбросить лишний вес. Необходимо отрегулировать антидиабетические лекарства в соответствии с измененным питанием, поощрять физическую активность пациентов во время Рамадана. Важно также разъяснить им предупреждающие симптомы обезвоживания, гипогликемии и других возможных острых осложнений.

Ведение постящихся с СД2 до и в месяц Рамадан

Пациентам, принявшим решение поститься, необходимо обратиться к лечащему врачу за шесть недель до начала Рамадана, для выработки индивидуальных рекомендаций по соблюдению режима питания и оптимизации сахароснижающей терапии.

Им необходимо пройти контрольное медицинское обследование. Особое внимание должно быть уделено оценке состояния здоровья пациента, уровня глюкозы крови (данные самоконтроля, уровня гликированного гемоглобина HbA1c), артериального давления и уровня липидов крови. Каждого пациента необходимо предупредить о тех рисках, которые могут ожидать в период соблюдения поста. По результатам обследования необходимо внести изменения в режим

питания и лечения таким образом, чтобы максимально стабилизировать имеющиеся метаболические нарушения или нарушения функции органов и систем.

Питание во время Рамадана должно соответствовать принципам здорового питания, быть сбалансированным. Необходимо обратить внимание пациента на поддержание массы тела. По данным ряда исследований, у 50–60% соблюдающих пост масса тела остается неизменной, в то время как у 20–25% отмечается клинически значимое ее увеличение или снижение (более 3–5%). Обычно во время поста Рамадан люди потребляют продукты, содержащие большое количество углеводов и жиров, особенно в приеме пищи после заката. Этого следует избегать в связи с большой вероятностью прибавки массы тела. Продукты, содержащие «сложные» углеводы, дольше всасываются и являются более предпочтительными по сравнению с простыми углеводами. Также рекомендуется увеличить потребление жидкости в часы между закатом и рассветом, а предрассветный прием пищи делать как можно позже.

Ежедневное распределение калорийности пищи во время поста: сухур – 30–40%, ифтар – 40–50%, перекусы между приемами пищи (1 или 2, если это необходимо) – 10–20%.

В качестве примерного меню для разового приема пищи в Рамадан рекомендуется 1 чашка овощей, 1 чашка нежирного белка, полтора стакана цельного риса, треть чашки фасоли, полстакана молока, три финика и кусочек арбуза.

Пациенты с сахарным диабетом в период соблюдения поста могут позволять себе умеренные физические нагрузки. От интенсивной двигательной активности следует по возможности отказаться из-за высокого риска развития гипогликемии, особенно в течение нескольких часов перед едой заката. Физические упражнения возможны через 2 часа после еды заката.

Следует предупредить пациентов, что в момент развития гипо-

гликемии (глюкоза крови меньше 3,3 ммоль/л), они должны немедленно принять легкоусвояемые углеводы – то есть прервать пост, так как отсрочка противогипогликемических мероприятий, может привести к дальнейшему опасному снижению глюкозы крови. Пост также должен быть прерван, если глюкоза крови снижается до 3,9 ммоль/л в первые несколько часов после начала поста, особенно, если в предрасветном приеме пищи была сделана инъекция инсулина, или приняты препараты сульфонилмочевины или меглитиниды. Наконец, пост должен быть прекращен, если глюкоза крови превышает 16,7 ммоль/л (300 мг/дл).

Необходимо помнить, что у этих пациентов, чаще старшей возрастной группы, с гипертонией и дислипидемией, ограничение жидкости и обезвоживание могут увеличить риск тромбообразования. Пациентам, находящимся на лечении пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), выбор ПССП должен быть индивидуальным для каждого больного. Препараты, влияющие на чувствительность тканей к инсулину – сенситайзеры, обладают значительно более низким риском вызвать развитие гипогликемии. У пациентов, принимающих только метформин, риск развития гипогликемии минимален. Следует придерживаться рекомендации приема 2/3 ежедневной дозы перед едой заката, а 1/3 перед предрасветной едой. У пациентов, принимающих глитазоны, риск гипогликемии также низкий. Обычно изменение дозы препарата не требуется. Лечение производными сульфонилмочевины ассоциировано с риском развития гипогликемии, особенно в период соблюдения поста. Решение об их использовании должно приниматься индивидуально для каждого пациента, с учетом предосторожностей.

Применение Лираглутида во время поста Рамадан у больных СД2 показывает улучшение гликемического контроля. Пациенты, получавшие Лираглутид, продемонстрировали более значимую потерю веса и отсутствие эпизодов

гипогликемии по сравнению с пациентами, получавшими во время Рамадана сульфонилмочевину (исследование Ramadan Education and Awareness in Diabetes (READ)).

В рандомизированном, контролируемом, открытом, многоцентровом исследовании LIRA-Ramadan выявилась эффективность и безопасность лираглутида по сравнению с препаратами сульфонилмочевины (в сочетании с метформином) у больных с СД2 во время Рамадана. Пациенты, получавшие Лираглутид, смогли достичь цели HbA1c <7% без каких-либо подтвержденных эпизодов гипогликемии по сравнению с сульфонилмочевинной (53,9% против 23,5%; P<0,0001).

Таким образом, первый аналог ГПП-1, Лираглутид может применяться у пациентов с СД2 во время поста Рамадан, как в монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами.

После первых докладов, голосования по контрольным вопросам каждой темы и комментариев докладчиков по итогам голосования последовали междисциплинарный



разбор клинического случая с участием Лауры Данияровой, Айгуль Раисовой и профессора, замдиректора по последипломному образованию и науке «НИИ кардиологии и внутренних болезней» Гульнары Джунусбековой.

Участники семинара задали множество вопросов, собранных во время семинара и возникших с на-

чалом разбора. Эксперты отвечали на них, дополняя друг друга и приводя примеры как из собственной практики, так и из результатов последних научных исследований.

Отметим, что для обратной связи с участниками семинара была предназначена и анкета, которую заполняли все, участвующие в работе семинара, врачи эндокринологи.

Затем последовала не менее оживленная панельная дискуссия с участием Михаила Зельцера, Риммы Базарбековой, Лауры Данияровой, Гульнары Джунусбековой, профессора кафедры эндокринологии Казахского Национального медицинского университета (КазНМУ) Акмарал Нурбековой и Людмилы Руюткиной.

Особые возможности инсулиновых аналогов в контроле сахарного диабета

В докладе «Современный взгляд на инсулинотерапию – барьеры или возможности?» Людмила Руюткина осветила новую эру инсулинотерапии, начавшуюся с появлением инсулиновых аналогов.

Уникальная структура каждого инсулинового аналога привлекает пристальное внимание к его особым возможностям в контроле сахарного диабета. «Для клинической практики важен анализ как многоцентровых рандомизированных клинических исследований, сравнивающих сахароснижающую эффективность и безопасность аналогов, так и пилотных исследований, анализирующих плейотропные эффекты аналогов», – считает эксперт.

Особенность структуры молекулы инсулина – детемир, объясняющая низкую вариабельность фармакодинамических показателей, определяет более предсказуемый сахароснижающий эффект этого препарата с меньшим риском общих и ночных гипогликемий в различных возрастных группах у пациентов с СД1 и СД2, в сравнении другими аналогами базального инсулина. Многочисленные исследования продемонстрировали ней-



мы Базарбековой на тему: «Инсулинотерапия сегодня».

В последние годы показания к инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа значительно расширились. По данным исследования UKPDS, ежегодно в назначении инсулина нуждаются 5–10% пациентов с впервые диагностированным СД2, а спустя 10 лет большинству пациентов для достижения и поддержания целевых параметров гликемического контроля требуется постоянная инсулинотерапия. Раннее назначение инсулинотерапии является основным фактором, способствующим длительному поддержанию целевых параметров гликемического контроля, способ-



ствует снижению частоты микро- и макрососудистых осложнений диабета.

Четкие рекомендации по назначению и титрации доз инсулина при СД2 прописаны в новом казахстанском «Консенсусе по диагностике и лечению сахарного диабета», 2016. По мнению Риммы Базарбековой, в практическом плане при назначении инсулинотерапии и ведении пациентов с СД2 наиболее сложными являются проблемы рисков гипогликемий, прибавки в весе и приверженности пациентов назначенному режиму инсулинотерапии.

Известно, что гипогликемии могут быть причинами инфарктов, инсультов и прочих заболеваний. Прибавка в весе также нежелатель-

тральное влияние инсулина детемир на массу тела пациентов с СД2. Выявлена способность инсулина детемир проникать через гематоэнцефалический барьер и активно регулировать чувство голода и насыщения. Исследования показывают регулирующее влияние инсулина детемир на уровень адипонектина, грелина, ПП, лептина – гормонов, которые принимают непосредственное участие в регуляции аппетита, энергообмена, секреция которых нарушена при ожирении. Преимущества инсулина детемир в отношении низкого риска гипогликемий и уникальные плейотропные его эффекты делают данный аналог базального инсулина препаратом выбора в лечении СД2.

Гестационный сахарный диабет возникает во время беременности и может полностью исчезнуть или значительно облегчиться после родов – основной тезис **выступления профессора кафедры эндокринологии КазНМУ Акмарал Нурбековой «Диабет и беременность»**. Механизмы возникновения гестационного диабета схожи с таковыми в случае диабета 2-го типа. Частота возникновения гестационного диабета среди беременных женщин составляет примерно 2–5%. Несмотря на то что после родов этот тип диабета может полностью исчезнуть, во время беременности это заболевание наносит существенный вред здоровью матери и ребёнка. Женщины, страдавшие гестационным диабетом во

время беременности, подвержены большому риску заболеть впоследствии диабетом 2-го типа. Влияние диабета на плод выражается в избыточной массе ребёнка на момент рождения (макросомии), различных уродствах и врожденных пороках развития.

Исторически лечение гестационного сахарного диабета проводилось лишь двумя методами: немедикаментозным – изменение образа жизни (диетотерапия и физические нагрузки), и инсулинотерапия, в случае неэффективности первого.

Но необходимо отметить, что не всякий препарат инсулина можно назначать при беременности. Согласно требованиям международных регуляторных органов, в частности FDA, каждому из препаратов инсулина присваивается определённая категория (уровень) безопасности. И, наиболее безопасными в отношении беременности и влияния на плод инсулинами на сегодняшний день являются препараты группы В.

Что касается аналогов инсулина короткого действия, то категория В присвоена препаратам Ново Рапид® и Хумалог®, из аналогов длительного действия к категории В принадлежит только инсулин Левемир®.

Современная инсулинотерапия

Второй день семинара оказался не менее насыщенным теоретически и практически. Он открылся **выступлением профессора Рим-**

на для пациентов с СД2, так как она приводит к повышению инсулинорезистентности. Нередки случаи несвоевременного введения инсулина или вообще пропуска очередной инъекции, что, в свою очередь, приводит к плохому контролю диабета.

К факторам риска СД2, по рекомендациям ADA, относятся все пациенты старше 45 лет, а из пациентов молодого возраста – те, у кого имеется ожирение, наследственная отягощенность по СД, гестационный диабет в анамнезе, имевшие вес при рождении более 4,5 кг, артериальная гипертония, гиперлипидемия, выявленные ранее нарушенная толерантность к глюкозе или нарушение гликемии натощак, низкая физическая активность.

Индивидуальный подход к лечению каждого больного, по мнению эксперта, необходим. Без этого трудно достичь хороших результатов, поскольку у больных СД2 повышен риск кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Медикаментозная терапия СД, как стартовая, так и поддерживающая, должна назначаться с учетом исходного уровня HbA1c и предпочтений каждого конкретного пациента, что и прописано в Алгоритме лечения больного СД.

Обзорный и, одновременно, аналитически-практический доклад доктора медицинских наук, главного научного сотрудника Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России из Москвы Елены Сурковой «Место двухфазных инсулинов в терапии СД 2-го типа» заставил аудиторию врачей серьезно поработать интеллектуально, хотя эксперт и иллюстрировала все процессы инсулинотерапии двумя симпатичными зверушками – зайцем и черепашкой, которые объясняют принцип действия двухфазных инсулинов.

Концепция двухфазных инсулинов включает физиологический профиль секреции инсулина: базальный компонент и постпрандиальные пики. Аналог инсулина короткого действия с базальным

инсулином имитируют физиологический профиль. ДиАсп 30 содержит короткий и базальный инсулин.

Двухфазные человеческие инсулины имеют некоторые фармакокинетические и фармакодинамические ограничения действия, которые могут приводить как к гипергликемии в раннем постпрандиальном периоде, так и к поздней постпрандиальной гипогликемии. Они также требуют примерно 30-минутной паузы между инъ-



екцией и началом приема пищи, которую, как показывают исследования, большинство пациентов не выдерживают. Предварительно смешанные инсулиновые аналоги создавались с целью преодоления перечисленных ограничений в действии двухфазных человеческих инсулинов.

Широкое применение двухфазных препаратов инсулина, содержащих фиксированные пропорции инсулина короткого и пролонгированного действия, известно. Назначаются они преимущественно пациентам с сахарным диабетом 2 типа. По мнению эксперта, двухфазные препараты инсулина достаточно безопасны и, при этом, эффективны.

Двухфазные препараты инсулина позволяют контролировать как базальную, так и постпрандиальную гликемию. Простой алгоритм титрации дает возможность пациенту после исходного обу-

чения самостоятельно подбирать адекватные дозы препаратов, не консультируясь с врачом по каждому шагу. Елена Суркова поделилась собственным опытом работы с двухфазными инсулинами на примере НовоМикс® 30, возможность вводить который один, два или три раза в сутки упрощает интенсификацию терапии, если целевые показатели гликемического контроля не достигаются.

Проблема недостаточной интенсификации терапии, откладывания перехода на инсулин – «клиническая инерция», в последние годы вызывает серьезную обеспокоенность медицинских специалистов во всем мире. Интенсификация медикаментозной гипогликемизирующей терапии своевременно осуществляется менее чем у половины пациентов с неудовлетворительным гликемическим контролем, причем независимо от того, наблюдается ли пациент врачом общей практики или специалистом эндокринологом. По-видимому, одной из главных причин клинической инерции является опасение нежелательных явлений, связанных с назначением и лечением инсулином, прежде всего гипогликемий и прибавки массы тела. Что касается пациентов, то их так называемая «психологическая инсулинорезистентность», с одной стороны, также ассоциируется с побочными эффектами, а с другой, – со сложностями режима инсулинотерапии, в том числе с адаптацией доз. Поэтому такой препарат инсулина, как ДиАсп 30, имеющий минимум нежелательных явлений, таких как тяжелые и ночные гипогликемии, нейтральный в отношении массы тела, с легким режимом инициации и титрации, не требующий паузы между введением и приемом пищи, позволяет во многом преодолеть названные проблемы пациентов и врачей и уже 10 лет успешно используется во всем мире.

Коллегу у экрана со слайдами презентации сменила Людмила Руюткина из Новосибирска (РФ). Ее второе выступление на семи-

наре было посвящено теме «**Интенсификация инсулинотерапии: традиционная и современная**».

В своем докладе профессор Руюткина обратила внимание аудитории на все более расширяющиеся возможности терапии СД, а в частности появление новых способов интенсификации инсулинотерапии.

Хорошо известно, что одним из этапов инсулинотерапии СД является ее интенсификация. Когда цели гликемического контроля не достигаются, несмотря на титрование базального инсулина (оптимизация), необходима интенсификация с добавлением прандиального или двухфазного инсулина.

Наиболее физиологичным, а, следовательно, предпочтительным методом интенсификации является ББИТ (базис-болюсная инсулинотерапия).

И, если еще несколько лет назад данный этап инсулинотерапии предполагал использование только инсулинов короткого или ультракороткого действия, то на сегодня, благодаря открытию аналогов

ГПП1, а в частности речь шла о Лираглутиде, стало возможным интенсифицировать инсулинотерапию базальным аналогом, используя Лираглутид.

Данный способ интенсификации имеет ряд преимуществ, так как сочетает в себе эффекты двух препаратов различной направленности действия на различные звенья патогенеза СД2.

Профессор Руюткина завершила выступление такими тезисами:

Комбинированное применение лираглутида и препаратов базального инсулина является эффективным и безопасным вариантом интенсификации терапии у пациентов, исходно получающих инкретиновые препараты (+ метформин), но не достигших целевых параметров HbA1c;

Назначение инкретиновой терапии целесообразно у пациентов, получающих инсулин при сохранении высоких показателей постприандиальной гликемии на фоне проводимой инсулинотерапии. У пациентов с уровнем HbA1c <7,5% следует уменьшать дозу инсулина перед

назначением инкретиновых препаратов.

Анализ современной доказательной базы отдает предпочтение именно комбинации инсулина детемир и лираглутида, хотя имеются данные об эффективности совместного применения и других препаратов базального инсулина аГПП-1. Так, например, в феврале 2016 в Казахстане одобрено применение аналога инсулина сверхдлительного действия Деглудек совместно с аналогом глюкагоноподобного пептида-1 Лираглутидом.

Затем последовала панельная дискуссия с участием Михаила Зельцера, Риммы Базарбековой, Лауры Данияровой, Айнура Досановой, Риты Касымалиевой, Акмарал Нурбековой, Людмилы Руюткиной, Еленой Сурковой и Айгуль Раисовой. И, снова, как в первый день семинара, панельную дискуссию сменили клинические разборы и метапланы по группам.

Семинар организован представительством фармацевтической компании «Novo Nordisk» в Казахстане. ■

Список литературы

1. Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета (РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана», 2016).
2. Rosenstock et al. Diabetes 2011; 60 (Suppl 1): A76 (276-OR).
3. GLP-1 Response to Oral Glucose Is Reduced in Prediabetes, Screen-Detected Type 2 Diabetes, and Obesity and Influenced by Sex. Kristine Færch, Signe S. Torekov, Dorte Vistisen, Nanna B. Johansen, Daniel R. Witte, Anna Jonsson, Oluf Pedersen, Torben Hansen, Torsten Lauritzen, Anneli Sandbæk, Jens Juul Holst, Marit E. Jørgensen. Diabetes. 2015; 64 (7): 2513–2525.
4. Strandberg A.Y., Hoti F.J., Strandberg T.E. et al. All-Cause and Cause-Specific Mortality among Users of Basal Insulins NPH, Detemir, and Glargine. PLoS One. 2016 Mar 31; 11 (3): e0151910.
5. Ahrén B. Insulin plus incretin: A glucose-lowering strategy for type 2 diabetes. World J Diabetes. Feb 15, 2014; 5 (1): 40–51.
6. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care 2016; 39 Suppl 1: S1–112; IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015; Guidance for Industry Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Silver Spring, MD: U.S. Department of Health and Human Services, 2008. <https://www.drugs.com/condition/gestational-diabetes.html>
7. Marso S.P. et al. N Engl J Med, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

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

Выявление и лечение различных форм низкорослости у детей



О том, на каких факторах основывается диагностика низкорослости у детей, какие лекарственные средства с доказанными в ходе международных исследований свойствами, применяются и какие устройства для введения этих средств лучше использовать, говорил на прошедшей в Алматы двухдневной конференции «Алматинская школа эндокринолога» профессор кафедры госпитальной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета Олег Артурович Малиевский. По итогам первого дня выяснилось, что идеи профессора нашли массовую поддержку и внимание абсолютного большинства из 250 участников «школы».

Максимально быстро ребенок растет в антенатальном периоде – до рождения, и до трех лет. Существуют определенные нормы увеличения роста малышей в этом возрасте. После 3,5–4-х лет и до полового созревания преобладают тенденции линейного увеличения роста. Средние темпы в этом периоде составляют 5–6 сантиметров в год. На протяжении полового созревания происходит ускоренный рост из-за повышенной продукции половых гормонов и гормона роста, а увеличение роста ребенка составляет до 15 сантиметров в год. Половые гормоны способствуют ускорению закрытия щелей эпифиза и остановке процессов увеличения роста человека. Поэтому принято принимать за остаточный рост ребенка тот, который он приобретет на протяжении времени полового созревания. Продолжительность этого периода наследуется генетически от родителей.

Патологии роста встречаются не часто. Низкорослость – в 4,5%, высокорослость – 2,8%.

Критерии низкорослости определены. Низкорослость – дефицит роста >2 SDS или рост <3 перцентиля. Дефицит роста >3 SDS считается уже карликовостью.

Компьютерные программы Anthro (<5 лет) и AnthroPlus (>5 лет) (WHO) предназначены для анализа результатов иссле-

дований в области детского питания. Они позволяют анализировать индивидуальные данные и создавать карты.

«Программа Anthro имеет версию и руководство пользователя на русском языке, диверсифицирована для компьютеров и мобильных телефонов, доступна бесплатно на сайте Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)», – ориентирует коллег профессор Малиевский. – «Главное – возможность антропометрического мониторинга за пациентом», – полагает он.

Антропометрический калькулятор WHO (ВОЗ) Anthro предназначен для оценки физического развития детей. Достаточно ввести данные физикального обследования и программа оценит степень физического развития. В этой программе можно создавать профили детей, чтобы наблюдать за динамикой развития ребенка.

Причины низкорослости

Причины низкорослости могут иметь эндокринно-зависимые формы. Это СТГ-дефицит или дефицит гормонов роста, соматропина. Гипотиреоз и гиперкортицизм также могут не позволить ребенку вырасти до нормы.

Эндокринно-независимыми причинами низкорослости могут быть обусловленные заболеваниями каких-либо органов или систем организма (соматогенные) причины – хронические заболевания с гипоксией, нарушение питания и процессов всасывания, нарушение функции печени и почек и другие. Кроме того, причинами из этой же группы являются патология костной системы, а также генетические и хромосомные заболевания – синдром Шерешевского-Тернера, тубулопатии, наследственные заболевания обмена веществ и другие.

Центильные нормативы роста и массы тела для мальчиков 2–20 лет

Возраст, годы : месяцы	Мальчики						
	Рост, см			ИМТ, кг/м ²			
	Низкорослость (<-2 SDS) (МКБ E34.3)	Норма	Высокорослость (>+2 SDS) (МКБ E34.4)	Недостаточность питания (<-2 SDS) (МКБ E44.1)	Норма	Избыток массы тела (от +1 SDS до +2 SDS) (МКБ E67.8)	Ожирение (>+2 SDS) (МКБ E66.0)
Группа здоровья	II	I	II	II	I	II	III
13:2	<142,3	142,3–172,2	>172,2	<15,0	15,0–21,0	21,1–25,0	>25,0
13:3	<142,9	142,9–172,9	>172,9	<15,1	15,1–21,1	21,2–25,1	>25,1
13:4	<143,4	143,4–173,5	>173,5	<15,1	15,1–21,1	21,2–25,2	>25,2
13:5	<144,0	144,0–174,2	>174,2	<15,2	15,2–21,2	21,3–25,2	>25,2
13:6	<144,5	144,5–174,8	>174,8	<15,2	15,2–21,3	21,4–25,3	>25,3
13:7	<145,1	145,1–175,5	>175,5	<15,2	15,2–21,4	21,5–25,4	>25,4
13:8	<145,7	145,7–176,1	>176,1	<15,3	15,3–21,5	21,6–25,5	>25,5
13:9	<146,2	146,2–176,7	>176,7	<15,3	15,3–21,5	21,6–25,6	>25,6
13:10	<146,7	146,7–177,4	>177,4	<15,4	15,4–21,6	21,7–25,7	>25,7
13:11	<147,3	147,3–178,0	>178,0	<15,4	15,4–21,7	21,8–25,8	>25,8
14:0	<147,8	147,8–178,6	>178,6	<15,5	15,5–21,8	21,9–25,9	>25,9
14:1	<148,3	148,3–179,1	>179,1	<15,5	15,5–21,8	21,9–26,0	>26,0
14:2	<148,8	143,8–179,7	>179,7	<15,6	15,6–21,9	22,0–26,1	>26,1
14:3	<149,3	149,3–180,3	>180,3	<15,6	15,6–22,0	22,1–26,2	>26,2
14:4	<149,8	149,8–180,8	>180,8	<15,7	15,7–22,1	22,2–26,3	>26,3
14:5	<150,3	150,3–181,3	>181,3	<15,7	15,7–22,2	22,3–26,4	>26,4
14:6	<150,8	150,8–181,8	>181,8	<15,7	15,7–22,2	22,3–26,5	>26,5
14:7	<151,2	151,2–182,3	>182,3	<15,8	15,8–22,3	22,4–26,5	>26,5
14:8	<151,7	151,7–182,8	>182,8	<15,8	15,8–22,4	22,5–26,6	>26,6
14:9	<152,1	152,1–183,3	>183,3	<15,9	15,9–22,5	22,6–26,7	>26,7

Конституциональные причины низкорослости – это конституциональная задержка роста и полового развития, то есть синдром позднего пубертата и семейная низкорослость (наследственный синдром).

Дифференциальная диагностика низкорослости

Дифференциальная диагностика низкорослости основывается на двух группах критериев. Это,

во-первых, пропорциональная низкорослость, когда нет костных деформаций. Пропорциональная низкорослость характеризуется еще и гипопитуитаризмом – дефицитом гормона роста и конституциональной задержкой роста.

Диспропорциональная низкорослость сопровождается обычно поражениями костно-суставного аппарата, множественными стигмами дизэмбриогенеза, поражениями других органов, и встречается

примерно при 2000 генетических синдромах.

Диагностическая значимость рентгенографии кистей и лучезапястных суставов обуславливается тем, что костный возраст отстает: дефицит гормона роста, конституциональная низкорослость, гипотиреоз, многие генетические синдромы или костный возраст вполне соответствует паспортному: нет дефицита гормона роста (кроме детей, вступивших в пубертат).

Сроки появления ядер окостенения в левой кисти

Точки окостенения	Мальчики	Девочки
Головчатая и крючковатая кости	3–4 мес.	2–3 мес.
Дистальный эпифиз лучевой кости	10–12 мес.	8–10 мес.
Эпифизы основных фаланг и пястных костей	15–18 мес.	10–12 мес.
Эпифизы средних и концевых фаланг	20–24 мес.	12–15 мес.
Трехгранная кость	3–3,5 г.	2–2,5 г.
Полулунная кость	3,5–4 г.	2,5–3 г.
Многоугольная и ладьевидная кости	5,5–6 лет	4–4,5 г.
Дистальный эпифиз локтевой кости	7–7,5 лет	6–6,5 лет
Шиловидный отросток	9,5–10 лет	7,5–8 лет
Гороховидная кость	11–12 лет	8,5–9 лет
Сесамовидные кости	13,5–14 лет	11–11,5 лет
Синостоз в I пястной кости	15,5–16 лет	12,5–13 лет
Синостозы в концевых фалангах	16–16,5 лет	13,5–14 лет

Клиника СТГ-дефицита характеризуется в анамнезе нормальным ростом при рождении. Задержка роста начинается с 2–4-летнего возраста и продвигается темпами роста <4 см в год. Прогрессирующее снижение SDS (standard deviation score, коэффициента стандартного отклонения) роста сопровождается пропорциональным телосложением, отсутствием деформаций опорно-двигательного аппарата. При множественном дефиците гипофизарных гормонов: вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм, вторичный гипокортицизм, несахарный диабет.

Дефицит гормона роста (гипопитуитаризм) обозначается как пропорциональная прогрессирующая низкорослость с раннего возраста и характеризуется отсутствием пубертатного скачка роста. В норме начало пубертатного периода сопровождается ускорением роста ребенка.

Гормональная диагностика гипопитуитаризма

Гормональная диагностика гипопитуитаризма проводится с помощью стимуляционных проб с

клонидином, инсулином. Уровень СТГ во всех точках <10 нг/мл. При вторичном гипотиреозе наблюдается снижение свободного T_4 . ТТГ (тиреотропный гормон – основной регулятор работы щитовидной железы, содержание которого отражается на функционировании всех систем организма) снижен или нормальный.

При вторичном гипогонадизме у детей пубертатного возраста снижается ЛГ (лютеинизирующий гормон, лютеотропин), ФСГ (фолликулостимулирующий гормон, или ФСГ, фоллитропин), тестостерон или эстрадиол. При вторичном гипокортицизме наблюдается снижение кортизола. АКГГ (адренотропный гормон – гормон передней доли гипофиза, который секретируется под влиянием выделяемого гипоталамусом кортикотропин-релизинг-фактора и стимулирует биосинтез и секрецию кортизола в коре надпочечников) снижен или нормальный. При несахарном диабете проявляется синдром полиурии-полидипсии, низок удельный вес мочи.

Конституциональная низкорослость характеризуется задержкой роста с раннего возраста, задержкой полового развития в

подростковом возрасте, поздним подростковым скачком роста, аналогичными темпами физического и полового развития у одного из родителей, отставанием «костного возраста» от паспортного на 2–3 года.

Дифференциальная диагностика диспропорциональной низкорослости

Дифференциальная диагностика диспропорциональной низкорослости предполагает в первую очередь выявление синдромов, для которых есть специфическое лечение – гипофосфатазия (асфотаза альфа), мукополисахаридоз (альдуразим), несовершенный остеогенез (бифосфонаты). Для других, примерно, двух тысяч генетических синдромов специфического лечения не существует. При них можно рассматривать возможность использования препаратов соматропина. Пока официально зарегистрированные показания помимо дефицита гормона роста – внутриутробная задержка роста и синдром Шерешевского-Тернера.

Лекарственный препарат Омнитроп® – действующим веще-

ством которого является соматропин, прозрачный или слабо опалесцирующий бесцветный раствор для подкожного введения.

Показаниями к применению омнитропа в детском возрасте являются дефицит гормона роста и синдром Шерешевского-Тернера, нарушение роста, связанное с хронической почечной недостаточностью и нарушение роста (фактический рост < -2,5 SDS) у невысоких детей и подростков, рожденных с внутриутробной задержкой роста (SGA), у которых не наблюдалось нормализации роста к 4 годам и старше, а также синдром Прадера-Вилли.

Омнитроп® (соматропин) – гормон роста человека, производимый с использованием современных генно-инженерных биотехнологий (с участием микроорганизмов *E. coli*), первый в мире биосимиляр группы соматропинов. Первое регистрационное свидетельство получено 12 апреля 2006 года. Референтный препарат – Генотропин®. Клинические исследования проводились более 7 лет, 120 461 390 пациенто-дней.

Исследование PATRO в педиатрии (14 стран, 219 центров, 5000 пациентов) связано с распределением пациентов:

- 2511 детей с недостаточностью гормона роста,
- 1127 детей с дефицитом роста, родившиеся с задержкой внутриутробного развития,
- 199 детей с синдромом Тернера,
- 141 ребенок с синдромом Прадера-Вилли,
- 32 ребенка с дефицитом роста на фоне хронической почечной недостаточности,
- 47 детей с идиопатической низкорослостью.

Исследование PATRO в педиатрии

Исследование PATRO в педиатрии проводилось как изучение эффективности терапии по динамике антропометрических и

лабораторных показателей: показателей скорости роста (см/год), SDS роста, SDS скорости роста и контроля лабораторных параметров инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), (ИФРСБ-3), а также как изучение аспектов безопасности длительного применения гормона роста: диабетогенного потенциала (уровень HbA_{1c}, глюкозы натощак, глюкозотолерантного теста), возникновения злокачественных новообразований на фоне СТГ-терапии и образования антител к гормону роста.

Динамика SDS роста и SDS скорости роста на фоне терапии препаратом Омнитроп® в течение 3-летнего периода исследования – позитивная.

Предварительные результаты безопасности (2012–2015 годы) в ходе PATRO в педиатрии таковы: один случай развития сахарного диабета 1 типа у 14-летней девочки, рожденной с задержкой гестационного возраста (0,002%). В данном случае лечение было окончательно приостановлено. Не было выявлено клинически значимого возникновения антител к гормону роста. Показатели гликемического профиля и уровня гликированного гемоглобина были стабильными на протяжении всего периода наблюдения.

На сегодняшний день не было ни одного сообщения о возникновении злокачественных новообразований в ходе исследования.

Омнитроп® у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) плода. Проводилось международное открытое наблюдательное несравнительное исследование IV фазы с целью оценки эффективности и безопасности применения препарата Омнитроп® у детей с ЗВУР. Исследовательская база – 32 европейских исследовательских центра (Германия, Бельгия, Польша, Чехия) и 278 детей в возрасте от 4 до 14 лет с ЗВУР при рождении (вес и/или рост менее -2 стандартного отклонения), отставание в росте к возрасту 4 года

(рост < -2 стандартного отклонения, отрицательные значения стандартного отклонения скорости роста). Дозировка препарата Омнитроп® 0,035 мг/кг в сутки.

Предварительные результаты эффективности представляют положительную динамику SDS роста -3,39 до -2,57 и положительная динамика SDS скорости роста с -2,13 до +4,16, то есть предварительные результаты исследования подтверждают эффективность терапии препаратом Омнитроп® у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития.

Выбор устройства для введения соматропина

Приверженность СТГ-терапии – один из важнейших факторов, определяющих ее эффективность. Это значит, что ежедневные инъекции не должны вызывать неприятные эмоции, тем более, стресс, отказ от терапии и отсутствие ожидаемого эффекта. А ведь до двух третей (66%) детей и подростков, которым назначаются препараты гормона роста, пропускают инъекции или вовсе отказываются от них.

Что делать?

– Эффективно в таких случаях помогает инъектор для подкожного введения лекарственных препаратов или ручка-шприц: игла снабжена колпачком и не видна, в шприце уже есть готовый к использованию, предварительно заполненный картридж, шприц «запоминает» ежедневную дозу пациента, регулятор дозировки гарантирует введение полной дозы, препарат не теряется и расходует экономно, кнопка для проведения инъекции нажимается легко и дополнительная подготовка к заполнению шприц-ручки не нужна.

За счет контролируемой скорости введения и тонкой иглы болевые ощущения минимальны, дискомфорт значительно менее выражен, введение упрощено. ■

Валентина Владимировская

Торговое название Омнитроп®

МНН Соматролин

Лекарственная форма Раствор для инъекций, 5 мг/1,5 мл, 10 мг/1,5 мл, 15 мг/1,5 мл

Состав Один картридж содержит:

активное вещество – соматролин рекомбинантный* – 5,00 мг (15 МЕ), 10,00 мг (30 МЕ), 15,00 мг (45 МЕ), **вспомогательные вещества (для дозировки 5 мг/1,5 мл):** динатриягидрофосфатагептагидрат, натрия дигидрофосфатадигидрат, полоксамер 188, спирт бензиловый, маннитол, кислота фосфорная, натрия гидроксид, вода для инъекций, **вспомогательные вещества (для дозировки 10 мг/1,5 мл):** динатриягидрофосфатагептагидрат, натрия дигидрофосфатадигидрат, полоксамер 188, фенол, глицин, кислота фосфорная, натрия гидроксид, вода для инъекций, **вспомогательные вещества (для дозировки 15 мг/1,5 мл):** динатриягидрофосфатагептагидрат, натрия дигидрофосфатадигидрат, полоксамер 188, фенол, натрия хлорид, кислота фосфорная, натрия гидроксид, вода для инъекций.

* – Рекомбинантный соматролин, получаемый биосинтетическим методом с помощью рекомбинантной ДНК с использованием *E. coli* (в качестве штамма-продуцента).

Описание Прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа Гормоны передней доли гипофиза и их аналоги. Соматролин и его аналоги. Соматролин
Код АТХ Н01АС01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

Биодоступность подкожного введения соматропина составляет примерно 80% как у здоровых людей, так и у пациентов с дефицитом гормона роста.

Доза для введения подкожно 5 мг Омнитроп®, раствор для инъекций 5 мг/1,5 мл здоровым взрослым приводит к значениям C_{max} и t_{max} в плазме 72 ± 28 мкг/л и $4,0 \pm 2,0$ часа, соответственно.

Доза для введения подкожно 5 мг Омнитроп®, раствор для инъекций 10 мг/1,5 мл здоровым взрослым приводит к значениям C_{max} и t_{max} в плазме 74 ± 22 мкг/л и $3,9 \pm 1,2$ часа, соответственно.

Доза для введения подкожно 5 мг Омнитроп®, раствор для инъекций 15 мг/1,5 мл здоровым взрослым приводит к значениям C_{max} и T_{max} в плазме 52 ± 19 мкг/л и $3,7 \pm 1,2$ часа, соответственно.

Выведение

Средний период полувыведения соматропина после внутривенного введения у взрослых с дефицитом гормона роста составляет около 0,4 часов. Однако, после подкожного введения Омнитроп®, раствор для инъекций 5 мг/1,5 мл и 10 мг/1,5 мл, период полувыведения достигает 3 часов, а после подкожного введения Омнитроп®, раствор для инъекций 15 мг/1,5 мл, период полувыведения достигает 2,76 часа. Наблюдаемая разница происходит, вероятно, из-за медленного всасывания из места инъекции после подкожного введения.

Особые группы пациентов

Абсолютная биодоступность соматропина схожа у мужчин и женщин после подкожного введения. Информация о фармакокинетике соматропина среди взрослых и детей различных рас и у пациентов с почечной, печеночной или сердечной недостаточностью отсутствуют либо является неполной.

Фармакодинамика

Омнитроп® является биосимиларом, активным веществом которого является рекомбинантный соматролин, получаемый биосинтетическим методом с помощью рекомбинантной ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты) с использованием *E. coli* (в качестве штамма-продуцента). **Механизм действия**

Соматролин является мощным метаболическим гормоном, имеющим значение для метаболизма липидов, углеводов и белков. У детей с недостаточным эндогенным гормоном роста, соматролин стимулирует линейный рост и увеличивает темпы роста. У взрослых, а также у детей соматролин поддерживает нормальное строение тела путем увеличения задержки азота и стимуляция роста мышц скелета, а также путем мобилизации жира в организме. Висцеральная жировая ткань особенно реагирует на соматролин. В дополнение к расширенному липолизу, соматролин уменьшает поглощение триглицеридов в запасы жира в организме. Концентрации в сыворотке IGF-I (инсулиноподобного фактора роста-I, или IGF-I) и IGFBP3 (инсулиноподобный фактор роста, свя-

занный с белком 3) увеличивается из-за соматропина. Кроме того, были продемонстрированы нижеприведенные эффекты.

Фармакологические эффекты

Липидный обмен

Соматролин возбуждает печеночные рецепторы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также влияет на профиль липидов в сыворотке крови и липопротеинах. В общем, применение соматропина у пациентов с дефицитом гормона роста приводит к снижению ЛПНП и аполипопротеина В в сыворотке крови. Также может наблюдаться снижение общего холестерина в сыворотке крови.

Углеводный обмен

Соматролин увеличивает уровень инсулина, но уровень глюкозы в крови натощак обычно остается без изменений. У детей с гипопитуитаризмом может возникнуть гипогликемия натощак. Это состояние отменяется соматропином.

Вода и минеральный обмен

Дефицит гормона роста связан с уменьшением плазмы и внеклеточного объема. Оба быстро увеличиваются после лечения соматропином. Соматролин вызывает задержку натрия, калия и фосфора.

Метаболизм костной ткани

Соматролин стимулирует обновление костей скелета. Длительное применение соматропина у пациентов с дефицитом гормона роста с остеопенией приводит к увеличению содержания минералов в кости и плотности в местах, несущих вес.

Физический объем

Мышечная сила и физическая работоспособность улучшаются после длительного лечения соматропином. Соматролин также увеличивает сердечный выброс, однако механизм еще предстоит уточнить. Снижение периферического сосудистого сопротивления может способствовать этому эффекту.

Клиническая эффективность и безопасность

В клинических испытаниях детей/подростков низкого роста, рожденных с внутриутробной задержкой роста (SGA), использовались дозы 0,033 и 0,067 мг соматропина/кг массы тела в сутки для лечения до достижения окончательной высоты роста. У 56 пациентов, которые непрерывно проходили лечение и достигли (почти) окончательной высоты, среднее изменение высоты роста в начале лечения составило 1,90 КСО (КСО – коэффициент стандартного отклонения) (0,033 мг/кг веса тела в сутки) и +2,19 КСО (0,067 мг/кг массы тела в сутки). Литературные данные нелеченных детей/подростков с внутриутробной задержкой роста, без раннего самопроизвольного набора высоты, указывают на поздний рост 0,5 КСО. Долгосрочные данные о безопасности ограничены.

Показания к применению

Дети и подростки Нарушение роста из-за недостаточной секреции гормона роста (дефицит гормона роста, ДГР); нарушение роста, связанное с синдромом Шерешевского-Тернера; нарушение роста, связанное с хронической почечной недостаточностью; нарушение роста (фактический рост <-2,5 КСО (КСО – коэффициент стандартного отклонения) и скорректированный рост родителей <-1 КСО) у невысоких детей/подростков, рожденных с внутриутробной задержкой роста (SGA), с весом и/или ростом при рождении ниже -2 СО (СО – стандартное отклонение), у которых не наблюдалось увеличения роста (скорость роста (HV) <0 КСО в течение последнего года) к 4 годам или старше; синдром Прадера-Вилли (СПВ), для улучшения роста и строения тела. Диагноз СПВ должен быть подтвержден надлежащим генетическим тестированием.

Взрослые Заместительная терапия выраженной недостаточности гормона роста у взрослых пациентов; **развитие болезни у взрослых:** пациенты, которые имеют серьезный дефицит гормона роста, ассоциированный с множественным гормональным дефицитом в результате известной гипоталамической или гипофизарной патологии, и которые имеют, по крайней мере, диагностированный дефицит одного гипофизарного гормона, за исключением пролактина. Эти пациенты должны пройти соответствующий динамический тест для подтверждения или исключения диагноза дефицита гормона роста - **развитие болезни в детском возрасте:** пациенты с дефицитом гормона роста в детском возрасте в результате врожденных, генетических, приобретенных или идиопатических причин. Пациенты с дефицитом гормона роста, развившимся в детском возрасте, должны быть повторно обследованы для оценки секреторной способности гормона роста после завершения продолжительного роста. У пациентов с высокой вероятностью постоянного дефицита ГР, т.е. врожденной причины или

с вторичной недостаточностью гормона роста из-за заболеланий гипоталамо-гипофизарной системы или инсульта, показатели инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-I) <-2 коэффициента стандартного отклонения, прекращение лечения гормоном роста в течение не менее 4 недель, следует рассматривать достаточным доказательством глубокого дефицита ГР.

Для всех остальных пациентов требуется проведение анализа IGF-I и одного теста стимуляции гормона роста.

Способ применения и дозы

Диагностика и лечение соматропином должна начинаться и контролироваться врачами, которые имеют соответствующую квалификацию и опыт в диагностике и лечении пациентов с нарушениями роста.

Дозировка

Дети Дозировка и график применения должны быть индивидуальными.

Нарушение роста в связи с недостаточной секрецией гормона роста у детей

Как правило, рекомендуется доза 0,025–0,035 мг/кг массы тела в сутки или 0,7–1,0 мг/м² площади поверхности тела в сутки. Применялись даже более высокие дозы.

У пациентов с дефицитом гормона роста, развившимся в подростковом возрасте, лечение должно быть продолжено для достижения полного соматического развития (например, строения тела, костной массы). Для мониторинга, достижения нормального пика костной массы, определяемый как индекс T>-1 (то есть стандартизированного до среднего пика костной массы взрослых, измеренного посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, с учетом пола и этнической принадлежности), является одной из терапевтических целей в течение переходного периода. Режим дозирования указан в разделе для взрослых ниже.

Синдромом Прадера-Вилли для улучшения роста и строения тела у детей

Как правило, рекомендуется доза 0,035 мг/кг массы тела в сутки или 1,0 мг/м² площади поверхности тела в сутки. Суточные дозы не должны превышать 2,7 мг. Лечение не следует назначать детям со скоростью роста менее 1 см в год и с близким закрытием эпифизов.

Нарушение роста в связи с синдромом Шерешевского-Тернера

Рекомендуется доза 0,045–0,050 мг/кг массы тела в сутки или 1,4 мг/м² площади поверхности тела в сутки.

Нарушение роста при хронической почечной недостаточности

Рекомендуется доза 0,045–0,050 мг/кг массы тела в сутки (1,4 мг/м² площади поверхности тела в сутки). Могут быть необходимы более высокие дозы, если скорость роста слишком низкая. Коррекция дозы может быть необходима после шести месяцев лечения.

Нарушение роста у детей/подростков низкого роста, рожденных с задержкой гестационного возраста (SGA)

Рекомендуется доза 0,035 мг/кг массы тела в сутки (1 мг/м² площади поверхности тела в сутки) обычно до достижения окончательного роста. Лечение должно быть прекращено после первого года лечения, если скорость роста КСО ниже +1. Лечение должно быть прекращено, если скорость роста составляет <2 см/год, и, если требуется подтверждение, костный возраст >14 лет (девочки) или >16 лет (мальчики), что соответствует закрытию эпифизарных пластинок роста.

Рекомендуемые дозы у детей

Показания	мг/кг массы тела в сутки	мг/м ² площади поверхности тела в сутки
Дефицит гормона роста	0,025–0,035	0,7–1,0
Синдромом Прадера-Вилли	0,035	1,0
Синдром Шерешевского-Тернера	0,045–0,050	1,4
Хроническая почечная недостаточность	0,045–0,050	1,4
Дети/подростки с задержкой гестационного возраста	0,035	1,0

Взрослые с дефицитом гормона роста У пациентов, которые продолжают терапию гормоном роста после дефицита гормона роста, развившегося в детском возрасте, рекомендуемая доза для повторного начала терапии составляет 0,2–0,5 мг в сутки. Дозу следует постепенно увеличивать или уменьшать в соответствии с индивидуальными потребностями пациента, определяемыми концентрацией IGF-I.

У взрослых пациентов с дефицитом гормона роста, раз-

вшившимся во взрослом возрасте, терапия должна начинаться с малых доз, 0,15–0,3 мг в сутки. Дозу следует постепенно увеличивать в соответствии с индивидуальными потребностями пациента, определяемыми концентрацией IGF-I.

В обоих случаях, целью лечения должны быть концентрации инсулиноподобного фактора роста (IGF-I) в пределах 2 КСО от среднего корректирующего возраста здоровых взрослых людей.

Пациентам с нормальной концентрацией IGF-I в начале лечения следует назначать гормон роста до уровня IGF-I в верхнем диапазоне нормального, не превышающего 2 КСО. Клинический ответ и побочные явления могут также использоваться в качестве руководства для титрования дозы. Следует учитывать, что существуют пациенты с дефицитом ГР, у которых не нормализованы уровни IGF-I, несмотря на хороший клинический ответ, и при этом не требуют увеличения дозы.

Поддерживающая доза редко превышает 1,0 мг в сутки. Женщинам могут потребоваться более высокие дозы по сравнению с дозами для мужчин, а у мужчин проявляется увеличение чувствительности IGF-I с течением времени. Это означает, что существует риск того, что женщины, особенно при оральной заместительной терапии эстрогеном, недополучают лечение, в то время как мужчины получают избыточное лечение. Поэтому точность дозы гормона роста должна контролироваться каждые 6 месяцев. Так как нормальная физиологическая выработка гормона роста с возрастом снижается, требования к дозе могут уменьшиться.

Особые группы населения

Пожилые люди У пациентов старше 60 лет терапия должна начинаться с дозы 0,1–0,2 мг в сутки и должна постепенно увеличиваться в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов. Следует использовать минимальную эффективную дозу. Поддерживающая доза у этих больных редко превышает 0,5 мг в сутки.

Способ применения

Омнитроп® вводится подкожно, что означает введение посредством короткой инъекционной иглы в жировую ткань под кожей. Для предотвращения липоатрофии, место инъекции выбирается каждый раз разное.

Не вводить внутривенно!

Омнитроп® представляет собой стерильный, готовый к применению раствор для подкожного введения, содержащийся в стеклянном картридже.

Данная форма предназначена для многократного использования. Ее следует применять только с шприц-ручкой СуреПал™, устройством для инъекций, специально разработанным для использования с Омнитроп®. Препарат следует вводить стерильными одноразовыми иглами. Пациентам и сиделкам следует пройти соответствующую подготовку и инструктаж по правильному использованию картриджа Омнитроп® и шприца-ручки у врача или другого квалифицированного медицинского персонала.

Ниже приводится общее описание процесса введения. Соблюдайте инструкции изготовителя, имеющиеся в каждой упаковке шприц-ручки для загрузки картриджа, присоединения иглы и для введения препарата.

1. Руки должны быть вымыты.
2. Если раствор мутный или содержит частицы, его не следует использовать. Раствор должен быть прозрачным и бесцветным.
3. Протрите спиртом резиновую мембрану картриджа тампоном для очистки.
4. Установите картридж в шприц-ручку СуреПал™, следуя инструкции по применению, имеющейся в упаковке шприц-ручки, и иглу для подкожного введения. Установите предписанную дозу.
5. Выберите место введения. Лучшими местами для инъекций являются ткани со слоем жира между кожей и мышцами, такие как бедра или живот (кроме пупка или талии). Протрите место инъекции спиртовым тампоном, дайте коже высохнуть.
6. Введите соответствующую дозу подкожно с помощью стерильной иглы шприца-ручки СуреПал™.
7. После инъекции нажимайте на место инъекции небольшой повязкой или стерильной марлей в течение нескольких секунд. Не массируйте место инъекции.
8. Отделите иглу от шприц-ручки, используя внешний колпачок иглы, и утилизируйте ее в соответствии с местными требованиями. Оставьте картридж в шприц-ручке, наденьте колпачок на шприц-ручку, и храните ее в холодильнике.

Любой неиспользованный продукт или отходы должны утилизироваться в соответствии с местными требованиями.

Если Вы используете больше Омнитропа®, чем нужно

Если Вы ввели дозу гораздо больше, чем нужно, обратитесь к врачу или фармацевту как можно скорее. Ваш уровень сахара в крови может упасть слишком низко, а затем подняться слишком высоко.

Это может привести к развитию сонливости, повышенному потоотделению, обмороку.

Если Вы забыли ввести Омнитроп®

Не используйте двойную дозу, чтобы восполнить забытую дозу. Лучше всего регулярно использовать гормон роста. Если Вы забыли использовать дозу, введите следующую дозу в обычное время на следующий день. Сообщите информацию о любых пропущенных инъекциях лечащему врачу.

Если Вы прекратили использование Омнитропа®

Проконсультируйтесь с врачом, прежде чем прекратить применение соматропина.

Побочные действия

Краткий обзор профиля безопасности Для пациентов с дефицитом гормона роста характерен дефицит внеклеточного объема. В начале лечения соматропином этот дефицит быстро исправляется. У взрослых пациентов побочные реакции, связанные с задержкой жидкости, такие как периферические отеки, скелетно-мышечная скованность, артралгия, миалгия и парестезия, являются общими. В целом, эти побочные реакции от слабой до умеренной степени возникают в течение первых месяцев лечения и исчезают спонтанно или при сокращении дозы.

Частота этих побочных реакций связана с вводимой дозировкой, возрастом пациентов, и, возможно, обратно пропорциональна возрасту пациентов в начале дефицита гормона роста. У детей такие побочные явления встречаются редко.

Введение Омнитропа® приводило к образованию антител у примерно 1% пациентов. Связывающая способность этих антител была низкой, а клинические изменения не были связаны с их формированием.

Нижеприведенные побочные реакции были обнаружены и сообщались во время лечения Омнитропом® со следующей частотой: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (невозможно оценить на основании доступных данных) для каждого из перечисленных условий.

Клинические исследования у детей с ДГР (дефицит гормона роста)

Длительное лечение детей с нарушением роста в связи с недостаточной секрецией гормона роста
Очень часто Реакции в месте инъекции[§]
Нечасто Лейкемия[‡]; артралгия*

Неизвестно Сахарный диабет 2 типа; парестезия[‡]; доброкачественная внутричерепная гипертензия; миалгия* (боль в мышцах); ригидность опорно-двигательного аппарата[‡]; периферийный отек[‡]; снижение уровня кортизола в крови[†]

Клинические исследования у детей с синдромом Тернера

Длительное лечение детей с нарушением роста в связи с синдромом Тернера
Очень часто Артралгия*

Не известно Лейкемия[‡]; сахарный диабет 2 типа; парестезия[‡]; доброкачественная внутричерепная гипертензия; миалгия[‡]; ригидность опорно-двигательного аппарата[‡]; периферийный отек[‡]; реакции в месте инъекции[‡]; снижение уровня кортизола в крови[†]

Клинические исследования у детей с хронической почечной недостаточностью

Длительное лечение детей с нарушением роста в связи с хронической почечной недостаточностью
Часто Реакции в месте инъекции[§]

Неизвестно Лейкемия[‡]; сахарный диабет 2 типа; парестезия[‡]; доброкачественная внутричерепная гипертензия; артралгия[‡]; миалгия[‡]; ригидность опорно-двигательного аппарата[‡]; периферийный отек[‡]; снижение уровня кортизола в крови[†]

Клинические исследования у детей с задержкой гестационного возраста

Длительное лечение у детей с нарушением роста в связи с задержкой гестационного возраста
Часто Реакции в месте инъекции[§]

Не часто Артралгия*

Неизвестно Лейкемия[‡]; сахарный диабет 2 типа; парестезия[‡]; доброкачественная внутричерепная гипертензия; миалгия[‡]; ригидность опорно-двигательного аппарата[‡]; периферийный отек[‡]; снижение уровня кортизола в крови[†]

Клинические исследования при Синдроме Прадера-Вилли

Длительное лечение и улучшение телосложения детей с нарушением роста в связи с синдромом Прадера-Вилли
Часто Парестезия[‡]; доброкачественная внутричерепная гипертензия; артралгия[‡]; миалгия[‡]; периферийный отек*

Неизвестно Лейкемия[‡]; сахарный диабет 2 типа; ригидность опорно-двигательного аппарата[‡]; реакции в месте инъекции[‡]; снижение уровня кортизола в крови[†]

Клинические исследования у взрослых с ДГР (дефицит гормона роста)

Заместительная терапия у взрослых с дефицитом гормона роста

Очень часто Артралгия[‡]; периферийный отек[‡]
Часто Парестезия[‡]; туннельный синдром запястья; миалгия* (боль в мышцах); ригидность опорно-двигательного аппарата*

Неизвестно Сахарный диабет 2 типа; доброкачественная внутричерепная гипертензия; ригидность опорно-двигательного аппарата[‡]; реакции в месте инъекции[‡]; снижение уровня кортизола в крови[†]

[†] В целом, эти побочные действия (от легких до умеренно выраженных), возникают в течение первых месяцев лечения, и исчезают спонтанно или при снижении дозы. Частота этих побочных действий, связана с введенной дозой, возрастом пациентов и, возможно, находится в обратной зависимости от возраста пациентов в начале дефицита гормона роста.

[‡] Сообщалось о временных реакциях в месте инъекции у детей.

[§] Клиническое значение неизвестно.

[†] Об этом сообщается у детей с дефицитом гормона роста, проходящих лечение с соматропином, но заболеваемость, по-видимому, такая же, как у детей без дефицита гормона роста.

Описание отдельных побочных реакций

Снижение уровня кортизола в сыворотке крови.

Соматропин, как сообщается, сокращает уровень кортизола в сыворотке, возможно, посредством влияния белков-переносчиков, либо путем увеличения печеночного клиренса. Клиническая значимость этих данных может быть ограничена. Тем не менее, заместительная терапия кортикостероидами должна быть оптимизирована до начала лечения.

Синдром Прадера-Вилли

В постмаркетинговом опыте применения, редкие случаи внезапной смерти были зарегистрированы у пациентов, страдающих синдромом Прадера-Вилли, лечившихся соматропином, хотя причинно-следственная связь не была продемонстрирована.

‡ Лейкемия

Случаи лейкемии были зарегистрированы у детей с дефицитом гормона роста, получавших соматропин и включенных в постмаркетинговый опыт применения. Тем не менее, отсутствуют доказательства увеличения риска развития лейкемии без предрасполагающих факторов, таких как облучение мозга или головы.

Эпифизеолит головки бедра и болезнь Легга-Кальве-Пертеса

Сообщалось об эпифизеолите головки бедра и болезни Легга-Кальве-Пертеса у детей, получавших гормон роста. Эпифизеолит головки бедра чаще встречается в случае нарушения эндокринной системы; болезнь Легга-Кальве-Пертеса чаще встречается в случае низкорослости. Но неизвестно повышается или нет частота двух патологий во время лечения соматропином. Этот диагноз должен рассматриваться у детей с дискомфортом или болью в бедре или колене.

Другие побочные действия

Другие побочные действия соматропина могут рассматриваться в качестве класс-специфических побочных действий, такие как возможная гиперликемия, вызванная снижением чувствительности инсулина, снижением уровня свободного тироксина и доброкачественной внутричерепной гипертензии.

Сообщения о нежелательных побочных действиях

Важно предоставление сообщений о нежелательных побочных реакциях после регистрации лекарственного препарата. Это позволяет продолжать мониторинг баланса «польза/риск» лекарственного средства. Медицинским работникам просят сообщать о любых нежелательных побочных реакциях посредством национальных систем отчетности.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ; при наличии каких-либо признаков активного злокачественного новообразования. Внутричерепные опухоли должны быть неактивными и противоопухолевая терапия должна быть завершена до начала лечения гормоном роста; в качестве терапии для стимулирования роста у детей с закрытыми зонами роста эпифизов; пациенты в критическом состоянии, имеющие осложнения после операции на открытом сердце, брюшной полости, после операций по поводу множественных случайных травм, острой дыхательной недостаточности или аналогичных состояний, не должны лечиться соматропином (относительно пациентов, перенесших заместительную терапию, см. раздел «Особые указания»); у детей с хронической почечной недостаточностью, лечение препаратом должно быть прервано во время трансплантации почек; синдром Прадера-Вилли в случае выраженного ожирения и нарушения дыхания; беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Сопутствующая терапия глюкокортикоидами может ингибировать эффекты стимуляции роста препаратом, содержащих соматропин. Таким образом, у пациентов, получающих глюкокортикоиды, должен тщательно контролироваться рост, для оценки потенциального воздействия лечения глюкокортикоидами на рост.

Данные исследования по взаимодействию, проведенные среди взрослых с дефицитом гормона роста, свидетельствуют о том, что применение соматропина

может увеличить клиренс соединений, как известно, метаболизируемых изоферментами цитохрома P450. Клиренс соединений, метаболизируемых цитохромом P450 3A4 (например, половых стероидов, кортикостероидов, противосудорожных веществ и циклоспорина), может особенно возрасти, приводя к более низким плазменным уровням этих соединений. Клиническое значение этого неизвестно.

Особые указания

Нельзя превышать максимально рекомендуемую суточную дозу.

Чувствительность к инсулину Соматропин может снижать чувствительность к инсулину, а у некоторых пациентов – гипергликемию. Для пациентов с сахарным диабетом, может потребоваться коррекция дозы инсулина после начала терапии соматропином. Пациенты с сахарным диабетом, нарушением толерантности к глюкозе или дополнительными факторами риска развития сахарного диабета должны находиться под тщательным наблюдением во время терапии соматропином.

Функция щитовидной железы Гормон роста увеличивает экстратиреоидное преобразование тироксина (T_4) в трийодотиронин (T_3), что может привести к снижению концентрации T_4 и увеличению концентрации T_3 в сыворотке крови.

Во время как периферические уровни тиреоидных гормонов остаются в пределах стандартных интервалов для здоровых людей, гипотиреоз теоретически может развиваться у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Следовательно, мониторинг функции щитовидной железы должен проводиться у всех больных. У пациентов с гипопитуитаризмом на стандартной заместительной терапии необходимо тщательно контролировать потенциальное влияние терапии гормоном роста на функцию щитовидной железы.

При дефиците гормона роста, вторичном к лечению злокачественных заболеваний, рекомендуется обратить внимание на признаки рецидива опухоли. Сообщалось о повышенном риске вторичного новообразования (рецидива опухоли) у детей, перенесших рак и получавших соматропин после их первого новообразования. Внутричерепные опухоли, в частности менингиомы, у пациентов, получавших облучение головы при своем первом новообразовании, были наиболее распространенными из данных вторых новообразований.

У пациентов с эндокринными нарушениями, в том числе с дефицитом гормона роста, смещение бедренной кости может возникать чаще, чем среди популяции в целом. Во время лечения соматропином, хромоающие пациенты должны проходить осмотр в клинике.

Доброкачественная внутричерепная гипертензия В случае тяжелой или рецидивирующей головной боли, проблем со зрением, тошноты и/или рвоты, рекомендуется сделать офтальмоскопию для диагностики отека диска зрительного нерва. Если отек диска зрительного нерва подтвержден, следует рассмотреть диагноз доброкачественной внутричерепной гипертензии и, при необходимости, прекратить лечение гормоном роста. В настоящее время нет достаточных доказательств, чтобы дать конкретные рекомендации по продолжению лечения гормона роста у больных с внутричерепной гипертензией. Тем не менее, клинический опыт показывает, что возобновление терапии зачастую возможно без повторного возникновения внутричерепной гипертензии. Если лечение гормоном роста возобновляется, необходим тщательный мониторинг симптомов внутричерепной гипертензии.

Лейкемия Сообщалось о случаях лейкемии у небольшого количества пациентов с недостаточностью гормона роста, некоторые из которых лечились соматропином. Тем не менее, нет никаких доказательств, что заболеваемость лейкемией увеличивается у реципиентов гормона роста без факторов предрасположенности.

Антитела У небольшого процента пациентов могут развиваться антитела к Омнитропу®. Омнитроп® вызывал образование антител примерно у 1% больных. Связывающая способность этих антител является низкой, и нет никакого влияния на скорость роста. Тестирование на антитела к соматропину должно проводиться у каждого пациента с необъяснимым отсутствием ответа на лечение по иным причинам.

Пациенты пожилого возраста Опыт применения препарата у пациентов старше 80 лет ограничен. Пожилые пациенты могут быть более чувствительны к действию Омнитропа®, и поэтому могут быть более склонны к развитию побочных реакций.

Острые критические заболевания Эффекты соматропина на восстановление изучались в двух плацебо-контролируемых исследованиях с участием 522 тяжелобольных взрослых пациентов, страдающих осложнениями после операции на открытом сердце, абдоминальной хирургии, после операций по поводу множественных случайных травм или острой дыхательной недостаточности. Смертность была выше у пациентов, получавших 5,3 или 8 мг соматропина ежедневно, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, 42% по сравнению с 19%.

Основываясь на этой информации, данные категории пациентов не следует лечить соматропином. Поскольку нет

доступной информации о безопасности заместительной терапии гормоном роста у пациентов с острыми критическими состояниями, выгоды от продолжения лечения в этой ситуации должны быть взвешены относительно потенциальных рисков.

У всех пациентов, у которых развиваются другие или аналогичные острые критические состояния, возможные преимущества лечения соматропином должны оцениваться относительно потенциального риска.

Максимальная рекомендованная суточная доза не должна превышаться.

Дети

Панкреатит Хотя и редко, при развитии боли в животе у детей, получающих лечение соматропином, следует рассматривать панкреатит.

Синдромом Прадера-Вилли (СПВ) Для пациентов с СПВ лечение всегда должно сочетаться с низкокалорийной диетой.

Сообщалось о смертельных исходах, связанных с использованием гормона роста у детей с СПВ, которые имели один или более из следующих факторов риска: серьезное ожирение (у пациентов с превышением веса/роста на 200%), нарушения дыхания в анамнезе, апноэ во сне или неизвестной респираторной инфекции. Пациенты с СПВ и одним или более из этих факторов риска могут быть подвержены большему риску.

Пациентов с СПВ следует проверить на наличие обструкции верхних дыхательных путей, апноэ во сне или респираторной инфекции до начала лечения соматропином.

Если во время оценки обструкции верхних дыхательных путей наблюдаются патологические признаки, ребенок должен быть направлен к отоларингологу (ЛОР-врачу) для лечения и разрешения респираторных нарушений до начала лечения гормоном роста.

Наличие апноэ во время сна следует оценить до начала лечения гормоном роста признанными методами, такими как полисомнография или оксиметрия во время сна, и контролировать, если подозревается апноэ во время сна. Если во время лечения соматропином у пациента наблюдаются признаки обструкции верхних дыхательных путей (в том числе начало или увеличение храпа), лечение следует прервать и пройти обследование у отоларинголога. Все пациенты с СПВ должны обследоваться на наличие апноэ во сне и находиться под контролем, если есть подозрение на апноэ во сне.

Все пациенты с СПВ должны обследоваться на наличие признаков инфекции дыхательных путей, которые должны быть диагностированы как можно раньше, и усиленно лечиться.

У всех пациентов с СПВ должен эффективно контролироваться вес до и во время лечения гормоном роста.

У пациентов с СПВ встречается сколиоз. Сколиоз может развиваться у любого ребенка во время быстрого роста. Признаки сколиоза следует проверять в ходе лечения. Тем не менее, лечение гормоном роста не приводит к увеличению частоты и тяжести сколиоза.

Опыт продолжительного лечения у взрослых и у пациентов с СПВ ограничен.

Дети с задержкой гестационного возраста Дети/подростки низкого роста, рожденные с задержкой гестационного возраста, другими медицинскими причинами или лечениями, которые могли бы объяснить нарушение роста, должны быть исключены до начала лечения.

Детям/подросткам с задержкой гестационного возраста рекомендуется измерять уровень инсулина натощак и содержание глюкозы в крови до начала лечения и далее ежегодно. Пациентам с повышенным риском развития сахарного диабета (например, семейная история диабета, ожирение, тяжелая инсулинорезистентность, акантокератодермия) следует пройти оральный тест на толерантность к глюкозе (ОТТ). При наличии диабета, не следует вводить гормон роста.

Детям/подросткам с задержкой гестационного возраста рекомендуется измерять уровень IGF-1 до начала лечения и два раза в год в дальнейшем. Если при повторных измерениях уровень IGF-1 превышает +2 CO, по сравнению со ссылками на возраст и подростковый возраст, может быть учтено соотношение IGF-1/IGFBP-3 для коррекции дозы.

Опыт начала лечения пациентов с задержкой гестационного возраста с наступлением половой зрелости ограничен. Поэтому не рекомендуется начинать лечение с наступлением половой зрелости. Опыт лечения пациентов с Синдромом Сильвера-Рассела ограничен.

Некоторые улучшения роста, полученное при лечении гормоном роста детей/подростков низкого роста, рожденных с задержкой гестационного возраста, может быть потеряно, если лечение прекращается до достижения окончательной высоты роста.

Хроническая почечная недостаточность При хронической почечной недостаточности, почечная функция должна быть ниже 50 процентов нормы для назначения терапии. Для проверки нарушения роста, следует наблюдать рост в течение года, предшествующего назначению терапии. В течение этого периода, должно быть назначено консервативное лечение почечной недостаточности (которое включает в себя контроль ацидоза, гиперпаратиреоза и пищевого статуса), которое должно быть со-

хранено во время лечения.

Лечение соматропином должно быть прекращено при трансплантации почек.

В настоящее время отсутствуют данные о конечном росте пациентов с хронической почечной недостаточностью, получавших Омнитроп®.

Из-за присутствия бензилового спирта в препарате с дозировкой 5 мг/1,5 мл, лекарственный препарат не должен назначаться недоношенным детям и новорожденным. Препарат может вызвать реакции токсичности и анафилактические реакции у младенцев и детей в возрасте младше 3 лет.

Беременность и период лактации Отсутствует или имеет ограниченный объем данных использования соматропина у беременных женщин. Исследования на животных относительно репродуктивной токсичности недостаточны. Соматропин не рекомендуется во время беременности и у женщин детородного возраста, не использующих контрацепцию.

Не проводились клинические исследования препаратов, содержащих соматропин, у кормящих женщин. Известно, выделяется ли соматропин в грудное молоко, но абсорбция интактных белков из желудочно-кишечного тракта младенца крайне маловероятна. Поэтому, следует соблюдать осторожность при введении Омнитроп® кормящим женщинам.

Фертильность

Исследования фертильности с Омнитроп® не проводились.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Омнитроп® не имеет или имеет незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и машинами.

Передозировка

Симптомы: Острая передозировка может привести вначале к гипотилемии, а затем к гипертилемии.

Длительная передозировка может привести к признакам и симптомам, которые согласуются с известными последствиями избытка гормона роста человека.

Лечение: Специфических антидотов нет. Симптоматическая терапия.

Форма выпуска и упаковка

По 1,5 мл препарата разливают в картриджи из бесцветного стекла гидролитического класса I (ЕФ), укупоренные бромобутиловым плунжером с одной стороны и бромобутиловым диском и алюминиевой крышкой, которая прикрепляет диск к картриджу, с другой стороны.

По 1 или 5 картриджей помещают в поддон.

По 1 поддону с 1 картриджем или по 1 поддону с 5 картриджами вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре от 2°C до 8°C (в холодильнике) в оригинальной упаковке в защищенном от света месте. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

24 месяца (для дозировки 5 мг/1,5 мл и 15 мг/1,5 мл) 18 месяцев (для дозировки 10 мг/1,5 мл)

После первого использования картридж должен оставаться в шприц-ручке и храниться при температуре от 2°C до 8°C (в холодильнике) не более 28 суток. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель/Упаковщик

Сандоз ГмбХ, Австрия. Платт Шафтеная, Биохемштрассе, 10, А-6336 Лангкампфен, Австрия. /Plant Schafteuau, Biochemiestrasse 10, A-6336 Langkampfen, Austria

Владелец регистрационного удостоверения

Сандоз ГмбХ, Австрия. Биохемштрассе, 10, А-6250 Кундл, Австрия. /Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austria

Адрес организации, принимающей на территории

Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан

Республика Казахстан, 050051, г. Алматы, ул. Луганского, 96, Бизнес-Центр «Керуен», 3-й этаж.

Телефон: +7 (727) 258-10-48

Факс: +7 (727) 258-10-47

E-mail: drugsafety.cis@novartis.com

8 800 080 0066 – бесплатный номер дозвона по Казахстану

Омнитроп®, раствор для инъекций 5 мг/1,5 мл, 10 мг/1,5 мл, 15 мг/1,5 мл, РК-ЛС-5№020774, РК-ЛС-5№020773, РК-ЛС-5№020772 от 02.09.2014 г. до 02.09.2019 г., инструкция по медицинскому применению приказ №1214, 1213, 1196 от 12.11.2015 г.

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



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

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

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45

Бенфотиамин в реабилитации ишемического инсульта на фоне сахарного диабета



С.Т. Туруспекова¹, А.Д. Даулетбай¹, Г.А. Есетова¹, Г.А. Заирова¹,
М.Ш. Зайнишов¹, А.Б. Сейданова²

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

² Городская клиническая больница № 1, г. Алматы

В настоящее время в мире сложилась довольно сложная ситуация с таким заболеванием, как сахарный диабет (СД). Об этом ярко свидетельствует факт определения Всемирной организацией здравоохранения данного положения как эпидемии неинфекционного заболевания. Действительно, очень трудно переоценить медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы, учитывая распространенность СД, частоту вызываемого им развития инвалидизирующих поражений нервной системы со снижением качества жизни и социальной активности больных, а также колоссальные материальные затраты на лечение и социальное обеспечение пациентов [1].

Термин СД объединяет метаболические нарушения различной этиологии, характеризующиеся наличием хронической гипергликемии с последующим нарушением жирового, углеводного и белкового обменов, развивающихся в результате дефектов секреции и/или действия инсулина [2]. СД является одной из десяти главных причин смертности. Общая смертность больных СД в 2,3 раза выше смертности среди остального населения. При этом в 80% случаев смертность обусловлена сердечно-сосудистыми заболеваниями (в первую очередь, инфарктом миокарда и мозговым инсультом), в то время как от самого СД (диабетических ком) умирают не более 1% больных [3].

У нас в Казахстане СД введен в ранг социально значимых заболеваний, требующих системного решения и мер государственного реагирования. Среди стран Центральноазиатского региона наша республика – безусловный лидер по количеству зарегистрированных больных СД [4].

Конечно, СД как хроническое заболевание оказывает существенное влияние на качество жизни больных. При этом главным фактором, определяющим качество жизни пациента, является степень поражения нервной системы, развитие диабетической нейропатии. Под диабетической нейропатией понимается целый комплекс патологических изменений со стороны разных отделов и структур нервной системы, развивающийся в результате метаболических нарушений, характерных для больных СД. Причем развивается он вследствие распространенного поражения нейронов и их отростков как в периферической, так и центральной нервной системе [5]. И, что примечательно, развитие диабетической нейропатии может предшествовать клинической манифестации основного заболевания. Дело в том, что различные проявления диабетической нейропатии обнаруживаются практически у каждого пациента (даже несмотря на полноценность гипогликемической терапии). Данное обстоятельство дает достаточ-

ное основание рассматривать нейропатию не как осложнение, а как неврологическое проявление СД.

Среди центральной диабетической нейропатии особое внимания заслуживает диабетическая энцефалопатия (ДЭ). Это и понятно, так как головной мозг – один из наиболее критически чувствительных органов к уровням гликемии и метаболическим нарушениям. По данным разных авторов, эта патология встречается у 90–100% больных сахарным диабетом (СД) [1]. Одним из основных клинических проявлений ДЭ является нарушение когнитивных функций, что также существенно снижает качество жизни и усиливает риск возникновения сосудистой деменции. Более того, наличие ДЭ с большой частотой вероятности усугубляет развитие мозговых инсультов. На данный момент остается открытым вопрос о включении мозговых инсультов, развившихся на фоне СД, в классификацию диабетической нейропатии. Тем не менее некоторые неврологи рассматривают инсульт как проявление центральной

диабетической нейропатии [6].

Несмотря на успехи нейроэндокринологии последних лет, вопросы повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий остаются актуальной проблемой. Очевидно, что в ситуации с СД такой путь, как «лечение основного заболевания» – это путь, обреченный на провал, так как без восстановления или улучшения функционального состояния периферической и центральной нервной системы повысить качество жизни пациента не получится. Адекватный контроль гликемии, даже достижение стойкой компенсации СД недостаточно для лечения ДЭ, так как проведение перманентной профилактической терапии, направленной на улучшение метаболизма нервной ткани, становится необходимым и патогенетически обоснованным условием. С этих позиций наше внимание привлекло термостабильное жирорастворимое производное тиамин – бенфотиамин, так как индуцированная им активация детоксицирующего фермента транскетолазы приводит к торможению обусловленных гипергликемией метаболических механизмов, важнейшими из которых являются конечные продукты гликирования (КПГ), отражающие степень оптимизации уровня содержания сахара в крови. Бенфотиамин тормозит образование КПГ и предотвращает КПГ-индуцированную васкулярную дисфункцию [7], которая играет ключевую роль в развитии ДЭ и мозговых инсультов. Данное обстоятельство мотивировало нас к проведению клинического исследования.

Цель: оценить состояние когнитивных функций у больных СД с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде и динамику их изменений на фоне применения бенфотиамин (Мильгамма® Моно 300) в комплексной терапии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 50 пациентов СД 2 типа (из них 24 мужчин и 26 женщин) в возраст-

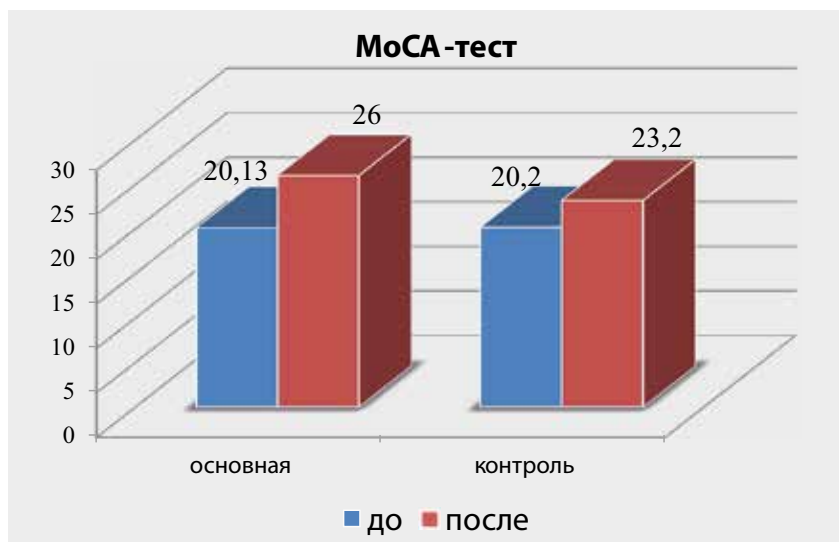


Рисунок 1. Динамика когнитивных функций в процессе лечения по данным MoCA-теста



Рисунок 2. Динамика индекса Бартел в процессе лечения

те от 48 до 65 лет с ишемическим инсультом (ИИ) в раннем восстановительном периоде, госпитализированных в отделение нейрореабилитации ГКБ №1 г. Алматы. Пациенты с тяжелыми афатическими, апраксическими, агностическими, амнестическими расстройствами в группу исследования не включались. Для определения степени когнитивных нарушений использовалась краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), краткая Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). Для оценки уровня повседневной активности использовался индекс Бартела (Barthel ADL Index), качество жизни оценивалось по опрос-

нику Rivermead (READLQ). Все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту. В первую группу вошли 35 пациентов, получавшие дополнительно к комплексной терапии бенфотиамин (Мильгамма® Моно 300) в дозе 300 мг. Контрольную группу составили 15 пациентов, получавших лечение по протоколу.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что у больных СД с ИИ в раннем восстановительном периоде имеются когнитивные расстройства, которые выявлялись при применении MoCA-теста, тогда как применение MMSE оказалось

малоинформативным. Так, по данным MoCA-теста, среднее значение составило $20,16 \pm 2,1$ балла, что значительно ниже нормативных показателей, в то же время данные шкалы MMSE практически не отличались от нормальных величин. Сравнительный анализ полученных результатов динамики лечения показал, что дополнительное применение бенфотиамина (Мильгамма® Моно 300) в дозе 300 мг улучшает когнитивные функции в основной группе на 29,2% по сравнению с исходным периодом, тогда как в группе контроля улучшение отмечено на 13,8%. Это подтверждают данные MoCA-теста: на фоне терапии степень когнитивных нарушений показала позитивную динамику с 20,13 до 26,0 баллов в первой группе, тогда как в группе контроля показатели гораздо скромнее – с 20,2 до 23,2 баллов (рис. 1).

Оценка активности повседневной жизнедеятельности при помощи шкалы Barthel ADL Index также показала более наглядную позитивную динамику в основной группе (рис. 2).

Пациенты отмечали улучшение качества жизни согласно опроснику расширенных активностей повседневной жизни Rivermead (READLQ), средний итоговый результат которого поднялся в пер-



Рисунок 3. Динамика качества жизни в процессе лечения по READLQ

вой группе на 15 баллов, во второй – на 2,4 балла (рис. 3).

Полученные данные показали, что в основной группе пациентов использование бенфотиамина 300 мг (Мильгамма® Моно 300) позволило достигнуть более значимых и успешных результатов нейрореабилитации. Все пациенты показали высокую степень удовлетворенности лечением. Побочных эффектов в данном исследовании не наблюдалось.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование показало, что на фоне применения бенфотиамина 300 мг (Мильгамма® Моно 300) реабилитация пациентов СД с ИИ была более эффективной. При

этом, полученные результаты позволили убедиться, что применение бенфотиамина действительно патогенетически оправдано. Если бенфотиамин тормозит образование КПП и предотвращает КПП-индуцированную васкулярную дисфункцию, это, в свою очередь, возможно, позволит предотвратить или замедлить развитие как микро-, макроангиопатий, так и диабетической энцефалопатии. В любом случае, вышесказанное позволяет допустить гораздо большие терапевтические возможности бенфотиамина (Мильгамма® Моно 300), расширить горизонты его применения в нейрореабилитации и продолжить дальнейшее изучение его эффектов. ■

Список литературы

1. Сенаторова А.С., Караченцев Ю.И., Кравчун Н.А., Казаков А.В., Рига Е.А., Макеева Н.И., Чайченко Т.В. «Сахарный диабет: от ребенка до взрослого», <http://medstrana.com/articles/2224>
2. Балаболкин М.И., Чернышова Т.Е. Диабетическая нейропатия. Учебное пособие. – М., 2003.
3. Маркин С.П. Неврологические проявления сахарного диабета. Неврология/ревматология. – 2011. – №1. – С. 60–63.
4. https://tengrinews.kz/kazakhstan_news
5. Редькин Ю.А., Богомоллов В.В. Диабетическая нейропатия: диагностика, лечение, профилактика. Качество жизни. Медицина. – 2003; 1: 42–7.
6. <http://stroke.ahajournals.org>
7. <http://medi.ru/doc/170508.htm>

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 (E 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 А11DA03

Фармакологические свойства
Фармакокинетика
Всасывание После всасывания бенфотиамин проходит
через желудок в неизменном виде, так как является
устойчивым к кислотной среде. Бенфотиамин всасыва-
ется в 12-перстной кишке, в отличие от водораствори-
мых производных тиамина, 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
повышает активность 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
потребности 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 пирамидин.
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 тиамин В₁. В частности, тиамин-
зависимые ферменты катализируют декарбоксилиро-
вание пировиноградной, α-кетоглутаровой 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
n-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 кетоглутарат, 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 тиамин
на В, 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 недоодеании (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-
зировкой 150 или 300 мг. В случае отсутствия или не-
достаточного терапевтического ответа после 3 недель
в условиях дефицита тиамин В₁, терапия должна быть
пересмотрена.

Обычной дозировкой при профилактике клинического
дефицита тиамин В₁ (например, нейропатии и карди-
оваскулярные 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 пирозофосфата.
Бенфотиамин несовместим с окисляющими веществами,
хлоридом ртути, йодидом, карбонатом, ацетатом, тани-
новой кислотой, а также фенобарбиталом, рибофлави-
ном, бензилпенициллином, декстрозой и метабисульфитом.
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, пагубной 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 транспортным 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 алюминий фольги с ла-
кированием 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 Апотекер Пюшль ГмБХ, Германия, Титтм-
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: (77) 311-67-79/(77) 311-67-99
e-mail: info@woerwagpharma.kz

Влияние статинов на риск возникновения новых случаев сахарного диабета



С.В. Шалаев – д.м.н., профессор, Э.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 промежуточ-

ным 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 увеличением 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 результате 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, деполяризацией 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 уби-хинона (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 па-

циентов, 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 интенсивную 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 корригированное 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 1,9; 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 симвастатина 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 гиполипидемическое действие симвастатина, противодействовала его эффекту в отношении повышения уровня инсулина натощак и не снижала содержание антиоксидантов. В данной работе оценивался эффект средиземноморской диеты и симвастатина 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% ($p=0,04$). Симвастатин 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 исследо-

ваниях 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 апо 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 сердечно-сосудистых 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 С).

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 В).

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 В).

Достижение указанных уровней ХС ЛНП в условиях монотерапии статинами становится более реальным 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 гипертензии 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 мониторингирования 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.
9. Preiss D., Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai, Welsh P., Murphy S.A., Ho J.E., Waters D.D., De Micco D.A., Barter Ph., Cannon C.P., Sabatine M.S., Braunwald E., Kastelein J.J.P., de Lemos J.A., Blazing M.A., Pedersen T.R., Tikkanen M.J., Sattar N., Ray K.K. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy A Meta-analysis. *JAMA*, 2011; 305 (24): 2556–2564.
10. Culver A., Ockene I., Balasubramanian R., Olendzki B., Sepavich D., Wactawski-Wende J. et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 144–152.
11. Swapnil N. Rajpathak, Dharam J. Kumbhani, Jill Crandall et al. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*, 2009; 32 (10): 1924–9.
12. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*, 2010; 375 (9716): 735–42.
13. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2195–2207.
14. Waters D.D. Predictors of New-Onset Diabetes in Patients Treated With Atorvastatin. Results From 3 Large Randomized Clinical Trials. *JACC*, 2011; 57: 1535–1545.
15. Freeman D.J., Norrie J., Sattar N., et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2001; 103: 357–62.
16. Rautio N., Jokelainen J., Oksa H., et al. Do statins interfere with lifestyle intervention in the prevention of diabetes in primary healthcare? One-year follow-up of the FIN-D2D project. *BMJ Open*, 2012; 2: e001472. doi:10.1136/bmjopen-2012-001472.
17. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005; 366: 1267–78.

Полный список литературы находится в редакции.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №3, 2016 г., стр. 54–57.

Новые возможности лечения сосудистой деменции



Г.А. Душанова – д.м.н., профессор
Кафедра неврологии, психиатрии и психологии Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии, г. Шымкент

В связи со старением населения в мире с каждым годом увеличивается количество людей, имеющих нарушение памяти и других когнитивных функций. Большая часть пациентов с когнитивными расстройствами, достигающими степени деменции, страдают болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией или деменцией смешанного типа.

Деменция – это синдром, обусловленный органическим поражением головного мозга и характеризующийся нарушениями в мнестической и других когнитивных сферах, включая речь, ориентировку, абстрактное мышление, праксис. Эти нарушения бывают сильно выражены, что приводят к затруднениям в обыденной жизни и/или профессиональной деятельности. Часто деменция сопровождается эмоционально-аффективными расстройствами, однако уровень сознания остается неизменным вплоть до терминальной стадии процесса. Наличие деменции не подразумевает необратимость дефекта, его прогрессирование, глобальное нарушение интеллектуальных функций или наличие некой специфической причины когнитивных нарушений [1, 2]. Возникновение деменции обычно незаметное (за исключением посттравматических, постнаоксических и постинсультных расстройств), течение часто прогрессирующее, хотя в некоторых случаях оно может быть стационарным и даже обратимым.

Частота деменции возрастает с увеличением возраста: от 2% в популяции до 65 лет до 20% у лиц в возрасте 80 лет и старше [3]. Сре-

ди лиц старше 65 лет примерно у 9% имеется легкая или умеренная деменция, у 5% – тяжелая деменция [4]. Нередко довольно трудно разграничить начальные стадии деменции и забывчивость при нормальном старении, неправильное решение этой проблемы приводит к гипердиагностике деменции у пожилых. Обусловленные возрастом когнитивные нарушения проявляются легкими нарушениями памяти и некоторым замедлением скорости психических процессов. При этом существенных ограничений в обыденной и профессиональной деятельности из-за когнитивных нарушений не происходит. Эти лица часто классифицируются как имеющие «доброкачественную старческую забывчивость» или «обусловленные возрастом нарушения памяти» [5]. Последующее наблюдение за ними, однако, нередко выявляет наличие прогрессирующей деменции. Поэтому данной категории больных показано динамическое наблюдение с повторным осмотром, обычно через 6–12 мес., что помогает объективизировать когнитивные нарушения [6].

Основными причинами деменции являются болезнь Альцгеймера и сосудистые поражения головного мозга (сосудистая деменция), значительно реже – дисметаболические расстройства, алкоголизм,

опухоли головного мозга, черепно-мозговая травма, нормотензивная гидроцефалия, болезнь Паркинсона, инфекционные заболевания центральной нервной системы (ЦНС) и др. Выявление причины деменции имеет важное значение, поскольку в ряде ситуаций адекватное лечение может привести к обратному развитию нарушений либо затормозить прогрессирование патологического процесса [7, 8, 9]. Кроме того, основанное на правильной диагностике прогнозирование течения заболевания позволяет пациенту и членам его семьи планировать свои действия.

Сосудистая деменция, обусловленная одним или несколькими небольшими или обширными инфарктами мозга, составляет 5–10% случаев деменции [10]. Симптоматика появляется, когда объем ишемизированной ткани достигает определенной границы, либо, когда небольшой по размеру очаг располагается в стратегически значимой зоне, однако точный размер очагов, их количество и локализация, необходимые для возникновения деменции, до настоящего времени остаются неизвестными. Следующие признаки могут указывать на наличие сосудистого генеза заболевания: артериальная гипертен-

зия или гипотензия, ангиопатия сосудов сетчатки, изменение частоты и ритмичности сердечных сокращений, шумы над областью сердца и сонными артериями, периферические сосудистые поражения, указание на инфаркт миокарда в анамнезе и признаки васкулита (например, височный артериит, проявляющийся болезненностью при пальпации височной артерии).

Также для сосудистой деменции характерны внезапное возникновение нарушений в одной или нескольких когнитивных сферах; ступенеобразное прогрессирование процесса; наличие очаговой неврологической симптоматики, включая слабость в конечностях, оживление глубоких рефлексов, положительные разгибательные подошвенные рефлексы и нарушения ходьбы; анамнестические или нейровизуализационные признаки перенесенного инсульта. Однако ступенеобразное прогрессирование и/или наличие очаговой неврологической симптоматики встречается не во всех случаях сосудистой деменции. При сосудистой деменции возможно возникновение аффективных расстройств, психотической симптоматики и депрессии [11].

К сожалению, до настоящего времени нет широко используемых критериев для диагностики сосудистой деменции. J. Corey-Bloom и соавт. [12] считают, что все используемые для диагностики сосудистой деменции критерии не имеют патоморфологического подтверждения. Точность клинической диагностики сосудистой деменции по данным аутопсии составляет от 25 до 85% [13]. Особенно трудна дифференциальная диагностика в случае сосуществования сосудистых изменений при болезни Альцгеймера либо в случае дифференциальной диагностики смешанной деменции и сосудистой деменции.

Как при болезни Альцгеймера, так и при сосудистой деменции прослеживается тенденция к большим изменениям со стороны левого полушария, что может быть связано с тем, что в проведенных иссле-

дованиях преобладали лица с вербальными нарушениями, которые, как правило, более заметны, чем симптомы поражения правого полушария. Недержание мочи может появляться при болезни Альцгеймера на поздних стадиях заболевания, при сосудистой деменции – обычно предшествует нарушениям психических функций. Цереброваскулярные нарушения могут играть важную роль и при болезни Альцгеймера, являясь своеобразным «катализатором», провоцирующим прогрессирование первично-дегенеративного патологического процесса [14]. По данным L. Gustafson и соавт. [15], артериальная гипотензия отмечается у 38% пациентов с болезнью Альцгеймера, у 46% – с лобно-височной и у 52% – с сосудистой деменцией. Акцентируя внимание на частой встречаемости артериальной гипотензии у пожилых больных с деменцией, H. Olofsson [16] делает вывод о необходимости крайне осторожной коррекции повышенного артериального давления у лиц старших возрастных групп, поскольку это может приводить к нарастанию когнитивного дефекта.

Холинергический дефицит имеет место при всех типах патологии, сопровождающихся когнитивными расстройствами. Когнитивные и двигательные нарушения – основа клинической картины дисциркуляторной энцефалопатии. Активно изучаются ранние формы цереброваскулярной патологии, проявляющиеся легкими и умеренными когнитивными расстройствами [17–19].

Когда у больных с когнитивными расстройствами имеются ишемические заболевания головного мозга (транзиторные ишемические атаки, ишемический инсульт), сердца или периферических артерий, используют антигипертензивные, антитромбоцитарные средства, непрямые антикоагулянты и статины [20]. Их применение снижает риск развития повторных инсультов и когнитивных нарушений. Для уменьшения степени когнитивных расстройств рекомендуют

достаточную умственную нагрузку, тренировку памяти и прием препаратов, улучшающих познавательные функции. Выбор конкретного лекарственного средства определяется тяжестью и характером когнитивных нарушений, наличием сопутствующих заболеваний, переносимостью данного препарата.

Эффективность холина альфосцерата в улучшении когнитивных функций после перенесенного инсульта отмечена 15 лет назад в многоцентровом исследовании (без плацебо-контроля), проведенном в Италии [21]. Перенесшим инсульт 2044 больным назначали холина альфосцерат сначала внутримышечно в дозе 1000 мг/сут. в течение 28 дней, затем внутрь по 400 мг 3 раза в сутки в течение 5 мес. Длительное наблюдение показало улучшение когнитивных функций и других показателей неврологического статуса. Достоверное улучшение когнитивных функций было выявлено у 71% пациентов. Отмечены хорошая переносимость препарата и низкая частота побочных эффектов – всего 2,14% случаев (жжение в груди – 0,7%, тошнота – 0,5%, нарушение сна – 0,4%, головная боль – 0,2%).

Эффективность холина альфосцерата была показана в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании у 261 больного с легкой или умеренной степенью деменции альцгеймеровского типа [22], 132 из которых в течение 180 дней принимали холина альфосцерат по 400 мг 3 раза в день, а 129 – плацебо. Через 90 и 180 дней лечения в группе больных, принимавших холина альфосцерат, отмечено улучшение когнитивных функций по различным показателям нейропсихологического статуса (ADAS-COG, ADAS-Behav, ADAS-Total, GCI), в группе плацебо – отсутствие изменений или ухудшение состояния. Констатирована хорошая переносимость холина альфосцерата у больных с легкой и умеренной степенью деменции.

L. Parnetti и соавт. [23] в уже упоминавшемся обзоре 13 клинических исследований приводят

данные об эффективности холина альфосцерата у 1570 больных с деменцией альцгеймеровского и сосудистого типа (при этом у 854 пациентов использовали плацебо-контроль). Установлена эффективность и безопасность применения холина альфосцерата у больных с деменцией. Эффективность холина альфосцерата в лечении когнитивных нарушений, достигающих степени деменции, отмечают и зарубежные эксперты [24, 25].

В составе препарата содержится 40,5% метаболитически защищенного холина. Метаболическая защита способствует выделению холина в головном мозге. Участвуя в синтезе фосфатидилхолина (мембранного фосфолипида), Глиатон (препарат украинской компании «Фармак») улучшает синаптическую передачу, пластичность нейрональных мембран, функцию рецепторов, изменяет фосфолипидный состав мембран нейронов и снижает холинергическую активность, стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина в физиологических условиях. Препарат легко проникает через ГЭБ и служит донором для биосинтеза нейротрансмиттера ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. 85% выводятся легкими в виде диоксида углерода и 15% – с физиологическими отправлениями.

Усиление метаболических процессов в головном мозге под влиянием Глиатона и активизация ретикулярной формации обеспечивает клинические эффекты в виде положительного влияния на познавательные, психические и поведенческие функции. Глиатон широко применяется в неврологической практике, что обусловлено в первую очередь полимодальностью действия в терапии таких заболеваний, как острый и восстановительный периоды тяжелой черепно-мозговой травмы, ишемического и геморрагического инсульта, протекающие с очаговой полушарной симптоматикой или симптомами поражения ствола мозга, дисциркуляторная энцефалопатия. Глиатон обладает профилактическим

и корригирующим действием на патогенетические факторы инволюционного психоорганического синдрома на фоне дегенеративных и инволюционных изменений мозга, когнитивных расстройств, в т.ч. при деменции и энцефалопатии, старческой псевдомеланхолии, оказывает влияние на способность управления механизмами и вождение автотранспорта, при этом не влияет на скорость психомоторных реакций.

Проведено исследование по изучению эффективности Глиатона в терапии больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза [26]. В амбулаторных условиях проводилось наблюдение 46 пациентов (27 женщин, 19 мужчин), в возрасте от 39 до 59 лет (средний возраст $43,8 \pm 7,2$ года) с верификацией сосудистого очага. Глиатон вводился по 4 мл (1 г холина альфосцерата) ежедневно внутримышечно в первой половине дня после приема пищи на протяжении 15 дней. Контрольные осмотры проводились до начала лечения препаратом и после его окончания. Верификация сосудистого характера заболевания осуществлялась, помимо инструментального обследования, на основании Ишемической шкалы Хачинского, изменения показателей психометрического тестирования: краткий опросник оценки психических функций (КО-ОПФ), опросник Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (для исключения сопутствующих депрессивных нарушений, способных симулировать когнитивные нарушения). Также использовались шкалы общего ухудшения (ШОУ – выраженность когнитивных нарушений), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ – субъективная оценка состояния проводилась на ее основании). Эффективность проводимой терапии Глиатон оценивалась на основании положительной динамики: субъективное улучшение состояния больных, появление «ощущения легкости, ясности в голове», облегчение процессов запоминания, повышение умственной работоспособности, прирост пока-

зателей оценки состояния по ВАШ, по КООПФ. По мнению пациентов, в 39,4% случаев имело место значительное улучшение состояния, в 36,7% – легкое улучшение, в 23,9% состояние не изменилось. По мнению врачей, в 32,6% случаев имело место значительное улучшение состояния, в 30,4% – легкое улучшение, в 36,7% состояние оставалось прежним. Т.е. результаты субъективной и объективной оценки состояния больных совпадали. Побочные эффекты проводимой терапии в виде ощущения сердцебиения, диспептических расстройств, диссомнических нарушений отмечены в 12,8% случаев, что не потребовало прекращения проводимого лечения. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение Глиатона у пациентов с УКР, даже при проведении лечения короткими курсами, сопровождается положительной динамикой состояния, о чем свидетельствуют как субъективное улучшение, так и объективные данные – результаты выполнения психометрических тестов. Применение препарата характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием тяжелых побочных эффектов.

При ХНМК и ДЭ 1–2 ст., деменции, возникающих в связи с атеросклерозом и АГ показан электрофорез сосудорасширяющих и нейротропных препаратов. Лекарственный электрофорез проводится по различным методикам (общая методика Вермеля, воротниковая, глазнично-затылочная, синокаротидная и др.). Выбор методики и лекарственного препарата осуществляется дифференцированно, в зависимости от особенностей клиники и течения заболевания.

При наличии АГ в сочетании с атеросклерозом мозговых сосудов с целью сосудорасширяющего, гипотензивного, седативного и нейротрофического эффекта после курса парентерального применения препарата Глиатон, наша кафедра использовала глиатон-электрофорез по «воротниковой» методике. Метод лекарственного электрофореза позволяет создавать высо-

кую локальную (в патологическом очаге) концентрацию препарата [27], не насыщая им весь организм. Согласно имеющимся данным, после электрофореза содержание лекарств в тканях области воздействия в несколько раз выше, чем после общепринятых способов введения той же дозы препарата. В отличие от инъекционных способов введения электрофорез позволяет доставить лекарства к патологическому очагу, в котором имеются нарушения микроциркуляции и регионарного кровообращения в виде капиллярного стаза, тромбоза сосудов, инфильтрации и некроза. Такие патологические очаги плохо поддаются лечению традиционными фармакотерапевтическими методами, т.к. поступление лекарственных веществ в них затруднено. При электрофорезе же лекарственные вещества могут поступать в патологический очаг не только гематогенным, но и электрогенным путем.

Лекарственный электрофорез (ионофорез, ионтофорез) представляет собой метод сочетанного воздействия на организм постоянного электрического тока и лекарственного вещества, вводимого с его помощью. При этом значительная роль в механизме действия лекарственного электрофореза отводится электрическому току как активному биологическому раздражителю. При этом 90–92% лекарственного вещества вводится вследствие электрогенного движения, 1–3% – за счет электроосмоса и 5–8% – в результате диффузии. Фармакокинетика лекарственных веществ при электрофорезе, по сравнению с другими способами их введения, имеет ряд отличий. Лекарственный препарат в этом случае проникает в организм через кожу, реже – через слизистые оболочки или раневую поверхность. Местом вхождения лекарства при прохождении его через кожу являются протоки потовых и сальных желез, а также межэпителиальные щели.

При электрофорезе лекарств происходит их депонирование в коже на период от 1 до 2 суток. Из

кожных депо за счет осмоса, диффузии и электрогенного движения лекарственное вещество медленно и постепенно проникает в более глубокие ткани, распространяясь с током крови по всему организму. В дальнейшем лекарство распределяется в различных органах, соответственно законам гемодинамики и фармакологической тропности. Однако в связи с действием электрического поля наибольшая концентрация препарата определяется в тканях, лежащих в межэлектродном пространстве. Лекарственный электрофорез (ионофорез, ионтофорез) представляет собой метод сочетанного воздействия на организм постоянного электрического тока и лекарственного вещества, вводимого с его помощью. При этом значительная роль в механизме действия лекарственного электрофореза отводится электрическому току как активному биологическому раздражителю.

Электрофорез 2% раствора глиятиона проводился следующим образом: Катод (50 см²), состоящий из 3 соединённых частей, из которых два, площадью до 10 см², вместе с матерчатými прокладками накладывали на глаза (закрытые веки), третью (30 см²) – на область лба. Матерчатые прокладки под катодом смачивали 2% раствором глиятиона. Анод (100 см²) – в область верхних шейных сегментов (С2–С3). Используется гальванический ток от аппарата «Поток-1», продолжительность процедуры 20 минут, на курс лечения 10 процедур, проводимых ежедневно.

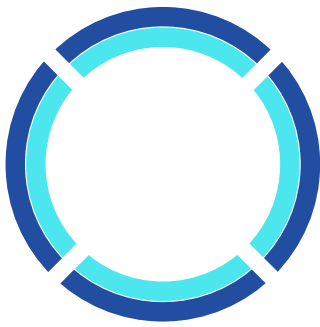
Способствует нормализации кровообращения в мозговых сосудах глиятион – электрофорез по глазнично-затылочной методике. Два круглых раздвоенных электрода диаметром по 5 см устанавливают на коже закрытых век и соединяют с анодом. Электродные прокладки смачивают 1–2% раствором лекарственного вещества. Второй электрод площадью 50 см² располагают в нижне-шейном отделе позвоночника. Плотность тока до 0,1 мА/см². Продолжительность процедуры 15–20 минут. Курс ле-

чения состоит из 10–15 процедур, проводимых ежедневно.

5 мг глиятиона, растворённого в 1 мл 50% раствора димексида, наносят на каждую из прокладок раздвоенного (площадью по 200 см²) электрода – анода, который располагают на шейный отдел позвоночника (паравертебрально), катод располагают в правой подключичной области; сила тока 8–10 мА, время воздействия 10–15 минут, 12–15 процедур на курс лечения. В основе лечебного действия этого метода лежит избирательное влияние на мозговую гемодинамику, приводящее к увеличению интенсивности кровенаполнения артериального русла мозга, снижению ПСС и улучшению венозного оттока. Уменьшение дефицита кровоснабжения способствует улучшению показателей памяти и внимания, нормализации состояния свёртывающей системы крови, её реологических свойств.

У больных ХНМК, ДЭ, деменции и в раннем восстановительном периоде (до 6 месяцев от начала заболевания) ишемических инсультов эффективен комплексный метод, включающий глиятион – электрофорез и кислородные ванны, приготовленные химическим способом (концентрация 1,5–2 ммоль/л, температура 36–37°C, продолжительность 10–15 минут, 10–12 процедур на курс лечения). Эффективность данного комплексного метода лечения составляет 84%, его использование улучшает макрогемодинамику и корригирующее влияние на церебральную гемодинамику, систему гемостаза, реологический статус крови.

Таким образом, в ряде проведенных исследований была показана высокая эффективность препарата Глиятион в терапии дисциркуляторной энцефалопатии, хронической ишемии головного мозга у больных пожилого возраста, в позднем восстановительном и резидуальном периодах геморрагического инсульта, умеренных когнитивных расстройств сосудистого генеза и деменции. Показана хорошая переносимость препарата. ■



Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Глиятон

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической
деятельности Министерства
здравоохранения и социального
развития Республики Казахстан
РУ РК-ЛС-5N№122079
от 04.03.2016 – 04.03.2021

Торговое название Глиятон

Международное непатентованное название Холина альфосцерат

Лекарственная форма Раствор для инъекций 250 мг/мл

Состав 1 мл раствора содержит активное вещество – холина альфосцерат в пересчете на 100% вещество 250 мг, вспомогательное вещество: вода для инъекций.

Описание Прозрачный бесцветный раствор

Фармакотерапевтическая группа Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие. Парасимпатомиметики. Парасимпатомиметики другие. Холин альфосцерат.
Код АТХ N07AX02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика При введении холина альфосцерата в среднем абсорбируется почти 88% дозы. Препарат накапливается преимущественно в мозге (45% от концентрации препарата в крови), легких и печени. Элиминация препарата происходит главным образом через легкие в виде двуокиси углерода (CO₂). Только 15% препарата выводится с мочой и желчью.

Фармакодинамика Холина альфосцерат является средством, которое относится к группе центральных холиномиметиков с преимущественным влиянием на ЦНС. Холина альфосцерат как носитель холина и предшествующий агент фосфатидилхолина потенциально способен предотвращать и корректировать биохимические повреждения, которые имеют особое значение среди патогенных факторов психоорганического инволюционного синдрома, т.е. может влиять на сниженный холинергический тонус и измененный фосфолипидный состав оболочек нервных клеток. В состав препарата входит 40,5% метаболически защищенного холина. Метаболическая защита обеспечивает высвобождение холина в головном мозге. Холина альфосцерат положительно влияет на функции памяти и познавательные способности, а также на показатели эмоционального состояния и поведения, ухуд-

шение которых было вызвано развитием инволюционной патологии мозга.

Механизм действия основан на том, что при попадании в организм холина альфосцерат расщепляется под действием ферментов на холин и глицерофосфат: холин принимает участие в биосинтезе ацетилхолина – одного из основных медиаторов нервного возбуждения; глицерофосфат является предшественником фосфолипидов (фосфатидилхолина) нервной мембраны. Таким образом, холина альфосцерат улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах; положительно влияет на пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов. Холина альфосцерат улучшает церебральное кровообращение, усиливает метаболические процессы в головном мозге, активизирует структуры ретикулярной формации головного мозга и восстанавливает сознание при травматическом повреждении головного мозга.

Показания к применению Дегенеративно-инволюционные мозговые психоорганические синдромы или вторичные последствия цереброваскулярной недостаточности, т.е. первичные и вторичные нарушения умственной деятельности у людей пожилого возраста, характеризующиеся нарушением памяти, спутанностью сознания, дезориентацией, снижением мотивации и инициативности, снижением способности к концентрации; изменения в эмоциональной сфере и поведении у пожилых: эмоциональная нестабильность, раздражительность, безразличие к окружающей среде; псевдодепрессия у людей пожилого возраста.

Способ применения и дозы При острых состояниях Глиятон вводят внутримышечно или внутривенно медленно по 1 г (1 ампула) в сутки. Суточная доза может быть увеличена по усмотрению врача. После стабилизации состояния больного возможно применение пероральных форм холина альфосцерата.

Побочные действия Как правило, препарат хорошо переносится даже при длительном применении. Тошнота (которая, главным образом, является следствием вторичной допаминергической активации); аллергические реакции.

Очень редко: абдоминальная боль; кратковременная спутанность сознания. В случае возникновения побочных эффектов необходимо уменьшить дозу препарата.

Противопоказания Известная гиперчувствительность к препарату; детский возраст до 18 лет; беременность и период лактации.

Лекарственные взаимодействия Клинически значимое взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами не установлено.

Особые указания Не следует применять в одной емкости с другими лекарственными средствами.

Применение в педиатрии Опыт применения Глиятона у детей отсутствует.

Применение в период беременности и лактации Препарат противопоказан во время беременности и в период кормления грудью.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортом и потенциально опасными механизмами Препарат не влияет на управление автотранспортом и работу с другими механизмами.

Передозировка *Симптомы:* тошнота. *Лечение:* симптоматическая терапия.

Форма выпуска и упаковка По 4 мл в ампулы стеклянные с кольцом излома или точкой излома.

На ампулы наклеивают этикетки-самоклейки. По 5 ампул вкладывают в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной. По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки с ампулами вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 2 года. Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек По рецепту.

Производитель ПАО «Фармак», Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Владелец регистрационного удостоверения ПАО «Фармак», Украина

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

Республика Казахстан, г. Алматы, 050012, ул. Амангельды, 59А.

Бизнес-центр «Шартас», 9-этаж.

Тел.: +7 (727) 267-64-63;

факс: +7 (727) 267-63-73.

Электронный адрес: a.liadobruk@gmail.com



Список литературы

1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Рук-во для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. – М.: Медицина, 2005; 1: 231–302.
2. Goldstein L.B. Acute Ischemic Stroke Treatment in 2007. *Circulation* 2007; 116: 1504–14.
3. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Cholinealphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev* 2001; 122: 2041–55.
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренно когнитивных расстройств в пожилом и старческом возрасте. – РМЖ, 2004; 10: 573–6.
5. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике. *Неврол. журнал*, 2006; Прил. 1: 4–12.
6. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте. *Неврол. журнал*, 2004; 1: 4–8.
7. Barbagallo S.G., Barbagallo M., Giordano M. et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann NY Acad Sci*, 1994; 717: 253–69.
8. De Jesus Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin. Ther*, 2003; 25: 178–93.
9. Левин О.С., Батукаева Л.А., Аникина М.А. и др. Эффективность и безопасность холина альфосцерата (церетона) у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*, 2009; 11: 42–6.
10. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Солонский Д.С. Эффективность холина альфосцерата у больных с хронической ишемией мозга. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*, 2009; 7: 87–9.
11. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В. и др. Опыт амбулаторного применения холина альфосцерата при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*, 2007; 10: 34–40.
12. Corey-Bloom J., Doggrell S.A., Evans S. Treatment of dementia with neurotransmission modulation. *Expert Opin Investig Drugs*, 2003; 12: 1633–54.
13. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: 2001; 327.
14. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Руководство по неврологии. В 3-х томах. – М.: Медицина. – 2000.
15. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Опыт применения отечественного препарата церетон у больных в остром периоде ишемического инсульта // *Журн. неврол. и психиатр.*, 2008; 12: 46–49.
16. Gustafson L. et al. Nootropic therapy of cerebral aging. *Advances in Therapy*, 1991; 8: 6: 268–276.
17. Olofsson H., Giordano M. et al. alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial // *Ann NY Acad Sci*, 1994; 30: 717: 253–269.
18. Ceda G. GH responses to GHRH in old subjects and in patients with senile dementia of the Alzheimer's type: the effects of an acetylcholine precursor // *Advances in the Biosciences*, 1993; 87: 425–428.
19. De Jesus Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Clin Ther*, 2003; 25: 1: 178–193.
20. Folstein M.F., Folstein S.E. and McHugh P.R. Mini-Mental State: A practical method for grading the state of patients for the clinician // *Journal of Psychiatric Research*, 1975; 12: 189–198.
21. Kaduskiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials // *BMJ*, 2005; 331: 321–327.
22. Reisberg B., Ferris S., de Leon M., Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia // *Am J Psychiatry*, 1982; 139: 9: 1136–1139.
23. Petersen R., Doody R., Kurz A. et al. Current concepts in mild cognitive impairment // *Archives of Neurology*, 2001; 58: 1985–92.
24. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data // *Mech Ageing Dev*, 2001; 122: 16: 2041–2055.
25. Sigala S., Imperato A., Rizzonelli P. et al. L-alpha-glycerolphosphorylcholine antagonizes scopolamine-induced amnesia and enhances hippocampal cholinergic transmission in the rat // *Eur J Pharmacol*, 1992; 211: 3: 351–358.
26. Zigmond A., Snaith R. The Hospital Anxiety and Depression Scale // *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1983; 67: 361–370.
27. Бурчинский С.Г. ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев и др. Клинический опыт применения холина альфосцерата при ишемическом инсульте и дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал Consilium Medicum*, 2013. – Том №7. – №4.
28. Царицына Т.В., Васильев С.В. «Применение физиотерапевтических методов лечения с применением электрофореза лекарственных веществ». *Журн. неврол. и психиатр.*, 2013; 14: 42–49.

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа: клинический случай



Л.Х. Тевосян, А.В. Древаль – профессор, И.В. Крюкова – к.м.н., И.А. Барсуков – к.м.н.
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН1) – это наследственная патология, характеризующаяся наличием двух и более опухолей (или гиперплазии) эндокринных желез, наиболее часто поражаются паращитовидные железы. Данная патология встречается довольно редко и изучена недостаточно, однако, учитывая высокую распространенность первичного гиперпаратиреоза в популяции, требует знания подходов к ведению таких больных. Важное прогностическое значение имеет выявление больных из группы риска, поскольку заболевание часто диагностируется спустя годы после возникновения первых клинических симптомов, что может отрицательно повлиять на прогноз. С целью своевременного скрининга и лечения, а также всестороннего динамического контроля за больными с синдромом МЭН1 необходима повышенная настороженность в отношении этой наследственной патологии. Комплексный междисциплинарный подход к ведению больного позволяет улучшить выявляемость заболевания и увеличить продолжительность жизни. В статье представлено собственное клиническое наблюдение больной с синдромом МЭН1 с гетерозиготной заменой с.1261T>C:р.С42Ш гена MEN1, не описанный ранее в литературе.

Ключевые слова: синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, первичный гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, паратгормон, паращитовидные железы, нейроэндокринные опухоли, аденома гипофиза.

L.H. Tevosyan, A.V. Dreval, I.V. Kryukova, I.A. Barsukov
M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

The syndrome of multiple endocrine neoplasia type 1: clinical case

MEN syndrome type 1 is a hereditary pathology characterized by the presence of two or more tumors (or hyperplasia) of the endocrine glands most commonly located in the parathyroid glands. This pathology is quite rare and poorly studied, however, given the high prevalence of primary hyperparathyroidism in the population, it requires certain knowledge for the treatment of such patients. Identification of patients at risk has an important prognostic significance, because the disease is often diagnosed years after the occurrence of the first clinical symptoms, which may adversely affect the prognosis for the patient. It is necessary to increase vigilance against this hereditary disease for a prompt screening and treatment, as well as comprehensive dynamic monitoring of patients with the syndrome of multiple endocrine neoplasia type 1. An integrated, multidisciplinary approach to patient management can improve the detection of the disease and increase life expectancy. The article presents the clinical observation of a patient with syndrome of MEN1 type and heterozygous substitution s.1261T>C:р.С421R MEN1 gene, which hasn't been described in the literature yet.

Keywords: multiple endocrine neoplasia type 1, primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, parathyroid hormone, parathyroid glands, neuroendocrine tumors, pituitary adenoma.

Синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) – генетически детерминированная патология с аутосомно-доминантным типом наследования, проявляющаяся доброкачественными или злокачественными опухолями (гиперплазией) двух и более эндокринных желез [1–3]. Синдром МЭН характеризуется высокой степенью пенетрантности, которая к 20-летнему возрасту составляет 50%, к 40 годам – 95% [4, 5]. Риск развития синдрома МЭН в семьях с данной патологией составляет около 75%. В 50% случаев синдром развивается спорадически, т.е. обусловлен вновь возникшей (de novo) мутацией в половых или соматических клетках. Риск развития синдрома МЭН у ребенка со спорадической формой составляет 50%.

Выделяют несколько типов синдрома МЭН, которые отличаются

генетической основой, локализацией и сочетанием поражения внутренних органов. Синдром МЭН 1-го типа (МЭН1) – синдром Вермера – наиболее часто характеризуется наличием патологии околощитовидных желез (гиперплазии или аденомы), нейроэндокринной опухолью (НЭО) поджелудочной железы и опухолью аденогипофиза. Для синдрома МЭН 2-го типа характерно наличие медуллярного рака щитовидной железы как постоянного признака, сочетание которого с феохромоцитомой и паратиромой относят к синдрому МЭН 2А типа (синдром Сиппла), а при сочетании феохромоцитомы с множественными ганглионейромами слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта – МЭН 2Б типа (синдром Горлина). Различают также синдром МЭН 4-го типа, который характеризуется наличием паратиромы, опухолей аденогипофиза, репродуктивных органов, почек и надпочечников [6, 7].

Синдром МЭН1 наследуется аутосомно-доминантно, но может возникать и спорадически. Распространенность синдрома составляет до 15–30 случаев на 100 000 населения [8]. Причиной развития синдрома является мутация в гене – супрессоре опухолей, расположенном на 11-й хромосоме (11q13). Ген кодирует белок менин, регулирующий пролиферацию клеток. Синдром МЭН1 чаще манифестирует в молодом возрасте (20–25 лет) первичным гиперпаратиреозом, который характеризуется более мягким течением, при этом высокой частотой рецидивов после паратиреоидэктомии (50% от 8 до 12 лет после операции) и морфологически проявляется гиперплазией трех или четырех паращитовидных желез [1]. Первичный гиперпаратиреоз выявляется в 90% случаев синдрома МЭН1 к 40 годам.

В 30–80% случаев синдрома МЭН1 встречаются энтеропанкреатические опухоли, выраба-

тывающие различные гормоны: соматостатин, грелин, вазоактивный интестинальный пептид, серотонин, кальцитонин, нейротензин, гастрин, хромогранин А или Б, инсулин, проинсулин, глюкагон. Они характеризуются мультицентрическим ростом, чаще манифестируют после 40 лет.

Опухоли гипофиза при синдроме МЭН1 в 2 раза чаще встречаются у мужчин, чем у женщин. Среди опухолей гипофиза при синдроме МЭН1 наиболее часто встречаются пролактиномы (60%), а также опухоли, секретирующие гормон роста (25%). Реже встречаются макроаденомы, которые характеризуются агрессивным ростом и низкой чувствительностью к терапии. Менее чем в 5% случаев встречаются нефункциональные опухоли, кортикотропиномы [2].

При синдроме МЭН1 также могут диагностироваться опухоли, расположенные в бронхах и тимусе. Опухоли тимуса чаще являются нефункциональными, характеризуются агрессивным ростом и преимущественно встречаются у курильщиков [3]. У женщин чаще наблюдаются карциномы бронхов, которые могут секретировать соматостатин, серотонин, кортикотропин и гормон роста. Липомы при синдроме МЭН1 могут располагаться подкожно, ретроперитонеально, висцерально и плеврально [4]. У 20–40% больных встречаются опухоли надпочечников, чаще всего доброкачественные (аденомы, диффузная или узловатая гиперплазия) и гормонально неактивные [4].

Ожидаемая продолжительность жизни больных с синдромом МЭН1 снижена. Благоприятный прогноз имеется при раннем выявлении синдрома и своевременном лечении, что предотвращает инвалидизацию. У больных с множественными злокачественными опухолями (глюкагономой, инсулиномой, випомой, гастриномой) прогноз

хуже. Смертность составляет 50% у больных старше 50 лет, примерно в половине случаев – вследствие злокачественных НЭО и карциномидных опухолей тимуса [5, 9]. В связи с этим очень важно наблюдение пациентов специалистами различного профиля (гастроэнтерологов, онкологов, хирургов-эндокринологов, радиологов, генетиков), имеющих опыт лечения данного заболевания.

Клинический случай

Больная М., 35 лет, в 2016 г. обратилась к кардиологу консультативно-диагностического отделения МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в связи повышением артериального давления максимально до 200/100 мм рт.ст., которое стало отмечаться с 20-летнего возраста. При лабораторном обследовании впервые была выявлена гиперкальциемия, больную направили на консультацию к эндокринологу. При проведении лабораторных исследований для уточнения наиболее вероятных причин гиперкальциемии отмечалось повышение паратгормона (ПТГ) до 69,6 пг/мл (референсные значения 15,0–65,0) и 10,1 пмоль/л (реф. зн. 1,26–7,58). При двукратном повторном исследовании общего кальция крови было подтверждено его повышение до 2,63 и 2,69 ммоль/л (реф. зн. 2,10–2,55), а также выявлено снижение неорганического фосфора до 0,64 ммоль/л (реф. зн. 0,87–1,45). В биохимическом анализе крови исследовались общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, уровень которых был в пределах референсных значений, а также креатинин – 72 мкмоль/л (реф. зн. 44–80) с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Коккрофта-Голта, которая составила 93 мл/мин. Также при определении кальция в суточной моче была отмечена гиперкальциурия – 8,8 ммоль/сут. (реф. зн. 0–6,2). У больной диагностиро-

ван первичный гиперпаратиреоз.

У пациентки исследован витамин D сыворотки крови 25(OH)D, уровень которого составил 18,9 нг/мл, что говорит о его дефиците. Несмотря на наличие легкой гиперкальциемии, под контролем общего кальция крови и ПТГ был назначен препарат колекальциферола в стандартной насыщающей дозе 7000 МЕ/сут. курсом 8 нед. После восполнения дефицита витамина D (до 31,3 нг/мл) показатели кальция крови и ПТГ оставались в исходных пределах.

Дальнейшее обследование с применением инструментальных методов диагностики было направлено на поиск возможных костных и висцеральных проявлений первичного гиперпаратиреоза и визуализацию паращитовидных желез.

Была проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, при которой выявлено незначительное снижение минеральной плотности кости (по Z-критерию) по сравнению с возрастной нормой только в проксимальном отделе бедра – 1,4SD (neck), при отсутствии в анамнезе переломов и деформаций скелета. При эзофагогастродуоденоскопии диагностированы дистальный катаральный эзофагит и гастродуоденит. В проекции хвоста поджелудочной железы выявлено гипоехогенное округлое образование неоднородной структуры размером 10×8 мм по данным ультразвукового исследования брюшной полости и почек. Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием также выявила объемное образование в хвосте поджелудочной железы, размеры которого составили 14,5×14,5×15 мм, кроме этого были отмечены признаки гиперплазии левого надпочечника.

Ультразвуковое исследование щитовидной и паращито-

видных желез показало наличие гипоехогенного округлого образования с четкими контурами размером 6×4×4 мм позади нижнего полюса левой доли щитовидной железы, что трактовалось как вероятное образование левой нижней паращитовидной железы, требующее дифференцирования с лимфатическим узлом. На мультиспиральной компьютерной томографии шеи и средостения с контрастированием вдоль задне-нижнего контура левой доли щитовидной железы также выявлено образование неправильной округлой формы размером 6,0×6,1 мм, что было расценено как вероятная аденома паращитовидной железы. В переднем средостении, впереди от восходящей части аорты и легочного ствола, определялось мягкотканное образование неправильной округлой формы с четкими контурами, не реагирующее на контрастное усиление, размером 17×40×21 мм, прилежащее к восходящему отделу аорты и легочному стволу. При сцинтиграфии с однофотонной эмиссионной томографией шеи и средостения определялся очаг гиперфиксации радиофармпрепарата по заднему контуру левой доли щитовидной железы на уровне ее нижней трети, что расценено как аденома левой нижней околощитовидной железы.

Учитывая молодой возраст больной, подтвержденный первичный гиперпаратиреоз, а также выявленное образование поджелудочной железы, было высказано предположение о наличии синдрома МЭН1 и рекомендовано скрининговое обследование родственников первой линии родства. Проведены диагностические тесты для исключения первичного гиперпаратиреоза как наиболее частого проявления предполагаемой наследственной патологии. У матери выявлено повышение общего кальция до 3,09 ммоль/л (реф. зн. 2,1–2,55) и ПТГ 78,4 пг/мл (реф. зн. 12–65); у родного бра-

та – кальций ионизированный составил 1,22 ммоль/л (реф. зн. 1,03–1,23), ПТГ – 6,91 пмоль/л (реф. зн. 1,6–6,9). В настоящее время проводится дальнейшее обследование родственников.

Продолжено обследование больной для исключения гормональной активности выявленного образования поджелудочной железы, гиперфункции коры надпочечников, а также других возможных проявлений синдрома МЭН1 при отсутствии каких-либо специфических жалоб и симптомов. При магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастированием патологии не выявлено. Несмотря на это, гормональное обследование включило определение гормонов аденогипофиза: адренокортикотропного гормона, тиреотропного гормона, пролактина, а также инсулиноподобного фактора 1 (ИРФ-1), кортизола крови – отклонений от референсных значений не выявлено. Указание на подъем артериального давления и вероятная гиперплазия надпочечника послужили показанием к исследованию уровня альдостерона крови и активности ренина плазмы с расчетом альдостерон-ренинового соотношения, а также метилированных катехоламинов в суточной моче (метанефрина и норметанефрина). Повышения данных параметров не выявлено. Уровень исследованного хромогранина А также был в пределах нормальных значений, другие маркеры НЭО по техническим причинам не определялись. Отсутствие отклонений исследуемых лабораторных параметров позволило в настоящее время исключить гормональную активность образования поджелудочной железы и гиперфункцию коры надпочечников.

В дальнейшем больной было проведено генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в Эндокринологическом научном центре. По результатам ДНК-

диагностики (ПЦР, прямое секвенирование экзонов 2–10 гена MEN1) выявлена гетерозиготная замена с.1261T>C:p.C421R. Мутация в том же кодоне описана при синдроме МЭН1, однако конкретная мутация ранее не была описана.

Таким образом больной был поставлен диагноз: «Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа. Первичный гиперпаратиреоз, мягкая форма. Аденома левой нижней околощитовидной железы. Гормонально неактивное образование поджелудочной железы. Образование переднего средостения».

Следует отметить наличие у больной осложненного акушерско-гинекологического анамнеза. Первая неразвивающаяся беременность была прервана на сроке 5 нед. гестации в возрасте 29 лет. Вторая беременность в 32 года завершилась экстренным оперативным вмешательством путем кесарева сечения на сроке 24–25 нед. в связи с тяжелой преэклампсией. Было рекомендовано проведение генотипирования, по результатам которого выявлен

полиморфизм, ассоциированный со снижением фибринолитической активности и риском тромбозов в гетерозиготной форме SERPINE1: 4G/5G (PAI1:4G/5G4; Ins/Del G) и полиморфизм, предрасполагающий к тромбозам в гетерозиготной форме MTHFR: C677T (Ala222Val).

Обсуждение

Молодой возраст является одним из абсолютных показаний к оперативному лечению первичного гиперпаратиреоза. Однако неоднозначность современных подходов относительно объема хирургического вмешательства на паращитовидных железах у больных с синдромом МЭН1 и мягкое течение гиперпаратиреоза у данной больной позволили придерживаться в настоящее время консервативной тактики ведения. Возможное планирование беременности должно послужить поводом для повторного решения вопроса о необходимости оперативного лечения в связи с риском утяжеления гиперкальциемии, а сочетание с выявленной генетической предрасположенностью к

тромбообразованию требует всестороннего дальнейшего наблюдения с участием специалистов различного профиля.

Заключение

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о важности скринингового исследования общего кальция крови при наличии неспецифических проявлений первичного гиперпаратиреоза. Молодой возраст больных с подтвержденным диагнозом первичного гиперпаратиреоза, в особенности сочетающегося с плохо контролируемым течением артериальной гипертензии, является безусловным поводом для проведения диагностического поиска синдрома множественной эндокринной неоплазии. Выявленная мутация гена MEN1 у представленной больной, возможно, способствует менее агрессивному течению заболевания. Выбранная консервативная тактика ведения должна сопровождаться активным динамическим контролем за развитием клинической картины для своевременной оценки показаний к оперативному лечению. ■

Список литературы

1. Eller-Vainicher C., Chiodini I., Battista C. et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity // *J Bone Miner Res.* – 2009. – Vol. 24 (8). – P. 1404–1410.
2. Trouillas J., Labat-Moleur F., Sturm N. et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients // *Am J Surg Pathol.* – 2008. – Vol. 32 (4). – P. 534–543.
3. Ferolla P., Falchetti A., Filosso P. et al. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90 (5). – P. 2603–2609.
4. Thakker R.V., Newey P.J., Walls G.V. et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97 (9). – P. 2990–3011.
5. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol. 86 (12). – P. 5658–5671.
6. Эндокринология. Национальное руководство под редакцией акад. РАН И.И. Дедова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – С. 1112. [Ehndokrinologiya. Nacionalnoe rukovodstvo pod redakciej akad. RAN I.I. Dedova. – M: Geotat-Media. – 2016. – S. 1112 (in Russian)].
7. Древал А.В. Эндокринология: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – С. 544. [Dreval A.V. Endokrinologiya: rukovodstvo dlja vrachej. – M.: Geotar-Media. – 2016. – S. 544 (in Russian)].
8. Vasilev V., Daly A.F., Petrossians P., Zacharieva S., Beckers A. Familial pituitary tumor syndromes // *Endocrine Practice.* – 2011. – Vol. 17 (S. 3). – P. 41–46.
9. Goudet P., Murat A., Binquet C. et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients // *World J Surg.* – 2010. – Vol. 34 (2). – P. 249–255.

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», №1, 2017 г., стр. 61–63.

Клиническая анатомия и особенности невозвратного гортанного нерва в хирургии щитовидной железы. Клинический случай



Д.А. Галушко – к.м.н., А.Г. Асмарян – к.м.н., М.А. Пасько – к.м.н.
ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, г. Москва

В последние десятилетия отмечается значительный успех в хирургии щитовидной железы, однако частота развития пареза гортани вследствие повреждения возвратного гортанного нерва остается высокой. Детальное изучение разных вариантов топики нерва – одно из направлений, дающих возможность снизить его травматизацию. Невозвратный нижний гортанный нерв является редкой анатомической особенностью, которая выявляется при операциях на щитовидной железе в 0,3–1% случаев. Несмотря на такую редкую встречаемость, к сожалению, атипичное расположение невозвратного гортанного нерва создает предпосылки для его ятрогенного повреждения. В статье проведен анализ литературы, описаны причины возникновения, связь с аномалией магистральных сосудов и клиническое значение. Описаны два случая выявления невозвратного нижнего гортанного нерва в хирургической клинике ФГБУ РНЦРР МЗ РФ.

Ключевые слова: щитовидная железа, невозвратный гортанный нерв, артерия люзория, аномалии развития.

D.A. Galushko – MD, PhD, H.G. Asmaryan – MD, PhD, M.A. Pasko – MD, PhD
Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russian Federation

Clinical anatomy and features non-recurrent inferior laryngeal nerve in thyroid surgery. Case report

Non-recurrent inferior laryngeal nerve is the rare anatomic feature which is usually detected during operation on the thyroid gland in 0,3–1% cases. Iatrogenic injury could happen due its atypical position. In our article we analyzed literature review, described appearance reasons, relations with vascular malformations and clinical value of non-recurrent inferior laryngeal nerve. We have described two own cases of the detected non-recurrent laryngeal nerve.

Keywords: thyroid gland, non-recurrent inferior laryngeal nerve, arteria lusoria, malformations.

Актуальность

Возвратный нижний гортанный нерв (ВНГН) является парным нервом, иннервирующим мышцы гортани и голосовые связки. Повреждение этого нерва может привести к парезу или параличу голосовой складки на той же стороне, что проявляется осиплостью голоса. Если повреждение двустороннее, в результате смыкания паралитических голосовых связок может полностью закрыться голосовая щель, что обычно проявляется афонией и опасной для жизни одышкой, которая требует немедленного выполнения трахеостомии. Несмотря на значительные успехи в хирургии щитовидной железы, по некоторым данным литературы, частота развития пареза гортани вследствие повреждения возвратного гортанного нерва

может достигать до 20%. В среднем это осложнение развивается у 2,9% больных при первичных и 8,2% – при повторных операциях. Практически всеми исследователями было продемонстрировано, что визуализация ВНГН во время хирургического вмешательства значительно снижает риск повреждения нерва [1]. Чтобы достигнуть этого, нужно иметь твердые знания нормальных и различных форм топики ВНГН.

ВНГН традиционно называют так вследствие того, что, отходя от блуждающего нерва, он, как правило, формирует петлю, поворачивая вверх, проходя под подключичной артерией справа и под дугой аорты слева, и поднимается вверх, располагаясь в борозде между пищеводом и трахеей. Возвратный нерв отдает чувствующие и двигательные

ветви к мышцам пищевода и подходит к гортани. На уровне нижнего края перстневидного хряща возвратный нерв успевает отдать почти все свои чувствующие волокна. Остается лишь небольшая чувствующая ветвь, которая иннервирует слизистую оболочку в области угла и двух передних третей пластинок щитовидного хряща ниже голосовых складок. Двигательная часть нижнего гортанного нерва вступает в гортань сзади от сочленения малого рожка щитовидного хряща с дугой перстневидного и снабжает двигательными ветвями все внутренние мышцы гортани, за исключением передней перстнещитовидной мышцы, которая получает иннервацию от верхнего гортанного нерва.

Есть разные теории, объясняющие, почему этот нерв имеет возвратную природу. Самая популярная из них – теория эволюциониста Ричарда Довкинса, который, исследуя расположение сердца у рыбоподобных предков современных четвероногих, показал, что с появлением и удлинением шеи меняется расположение сердца. Последнее в эволюционном развитии «спускается» все ниже и ниже. У человеческого эмбриона нервная трубка на начальных этапах развития имеет тесную связь с жаберными дугами. Из IV–VI жаберных дуг формируются щитовидный, перстневый, черпаловидные хрящи гортани, констрикторы гортани и пищевода. Кровоснабжение данных анатомических образований осуществляется за счет соответствующих IV–VI дуг жаберных артерий. ВНГН переплетается вокруг пятой дуги, далее в процессе онтогенеза данные дуги опускаются в каудальном направлении, «унося» с собой нижний гортанный нерв вниз. Слева пятая дуга представляет собой дугу аорты и артериальный проток. Справа пятая и шестая дуги исчезают, и петля нерва окружает IV дугу, из которой формируется подключичная артерия [2, 3]. Такое анатомическое расположение ВНГН характерно для большинства млекопитающих, так, наибольшая длина нерва отмечает-

ся у жирафа, достигая 4 метров.

У пациентов, у которых наблюдаются аномалии развития подключичных артерий, нижний гортанный нерв отходит от блуждающего нерва на уровне гортани – невозвратный нижний гортанный нерв (ННГН). Первое упоминание о ННГН датируется 1823 г., когда патологоанатом Д.В. Стедман описал случай аутопсии, где правый нижний гортанный нерв отходил от блуждающего нерва на уровне гортани [4]. Также в записях было описание аномалии отхождения правой подключичной артерии. Последняя отходила от дуги аорты слева отдельным стволом. Первый описанный случай аномалии подключичной артерии датируется более ранним периодом. Бейфорд в 1787 г. опубликовал случай дисфагии, обусловленный сдавлением пищевода аномальной правой подключичной артерией, назвав ее дисфагией люзория (*lusoria* – от латинского *lusus nature* – игры природы, загадки природы) [5]. Эта аномалия сосудистой системы, по разным сообщениям, встречается у 0,5–2% населения [6]. Описаны три анатомических варианта расположения данной артерии: позади пищевода (85% наблюдений), между пищеводом и трахеей (10% случаев), впереди трахеи (5% случаев). В большинстве случаев клинические проявления отсутствуют, и только у 5–7% пациентов проявляются симптомы, которые могут возникать при сдавлении *a. lusoria* пищевода и трахеи, – дисфагия, боль в грудной клетке, затруднение дыхания. Чрезвычайно редко встречаются случаи, когда *a. lusoria* отходит от аневризматически расширенной дуги аорты, которая получила название «дивертикул Коммереля» [6–8].

Невозвратный нижний гортанный нерв – более редкая аномалия, которая наблюдается в 0,3–0,9% случаев на правой стороне и в 0,004% – слева, хотя большинство исследователей утверждают, что истинных левосторонних невозвратных нервов не бывает и в описанных случаях имеет место

транспозиция внутренних органов (*situs inversus*) [9, 10]. Различают два варианта расположения невозвратного гортанного нерва. При первом типе расположения ННГН отходит непосредственно от блуждающего нерва, располагается вместе с верхними щитовидными сосудами. При втором варианте расположения нерв лежит параллельно нижней щитовидной артерии (тип 2А – над стволом и тип 2В – под или между ветками нижней щитовидной артерии). При этом некоторые авторы сообщают о наличии еще одной аномалии – медиального расположения блуждающего нерва (медиальнее общей сонной артерии), считая это «сигнальной лампочкой» для выявления невозвратного нерва [3, 11, 12].

Клинический случай 1

В клинику обратилась женщина 46 лет, у которой по месту жительства по данным УЗИ был выявлен узел правой доли щитовидной железы. При комплексном обследовании в РНЦРР у нее был установлен диагноз: папиллярный рак правой доли щитовидной железы T1N0M0. Пациентке была выполнена тиреоидэктомия с центральной шейной лимфодиссекцией. Интраоперационно был выявлен правый невозвратный нижний гортанный нерв – вариант 2А (рис. 1).

Нерв длиной около 4 см практически под прямым углом отходил от правого блуждающего нерва. Он мобилизован на всем протяжении и прослежен до впадения в гортань. Слева возвратный нижний гортанный нерв располагался в типичном для себя анатомическом месте (рис. 2).

В послеоперационном периоде больная была дополнительно обследована: выполнена компьютерная томография шеи и органов грудной клетки с ангиографией (рис. 3 а, б) и прямая ангиография (рис. 4), по данным которых подтверждено наличие у пациентки аномалии развития ветвей аорты. Правая подключичная артерия отходит от уровня перешейка аорты по ее задней поверхности само-

стоятельным стволом, проходя между аортой и позвоночным столбом на уровне третьего позвонка, – *a. lusoria*.

От правой подключичной артерии отходит правая позвоночная артерия. Правая общая сонная артерия отходила от аорты одним устьем вместе с левой общей сонной артерией, что наглядно демонстрируется на ангиограммах в виде симптома «бычьих рогов». Послеоперационный период у больной протекал гладко, без осложнений. Фонация голосовых связок не была изменена.

Клинический случай 2

Пациент М., 54 г. Узлы в щитовидной железе выявлены при УЗИ в 2013 г. При контрольном УЗИ в 2015 г. отмечена отрицательная динамика в виде увеличения узла правой доли в размерах с 9 до 13 мм. В РНЦР проведено комплексное обследование: произведена тонкоигольная аспирационная пункция, морфологически подтвержден папиллярный рак щитовидной железы. Регионарного и отдаленного метастазирования не выявлено. Также у пациента в анамнезе лечение по поводу рака левой молочной железы T1N0M0: выполнена радикальная резекция левой молочной железы и проведена лучевая терапия. Непродолжительное время лечение антиэстрогенными препаратами. 13.10.2015 выполнена тиреоидэк-

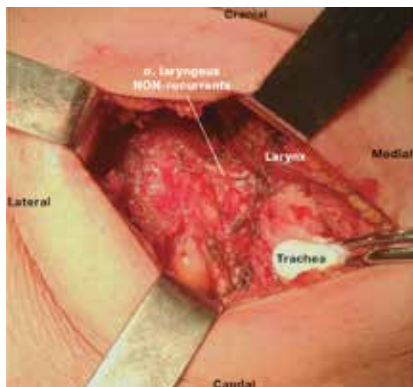


Рисунок 1. Интраоперационный вид ННГН справа

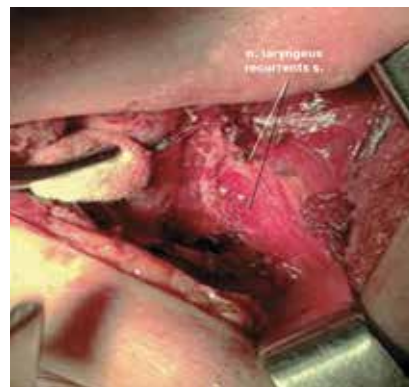


Рисунок 2. Интраоперационный вид ВНГН слева

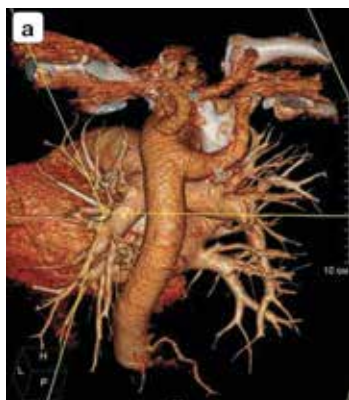


Рисунок 3. Результаты компьютерной томографии шеи и органов грудной клетки с ангиографией: а – аорта (вид сзади); б – предпозвоночное расположение правой подключичной артерии

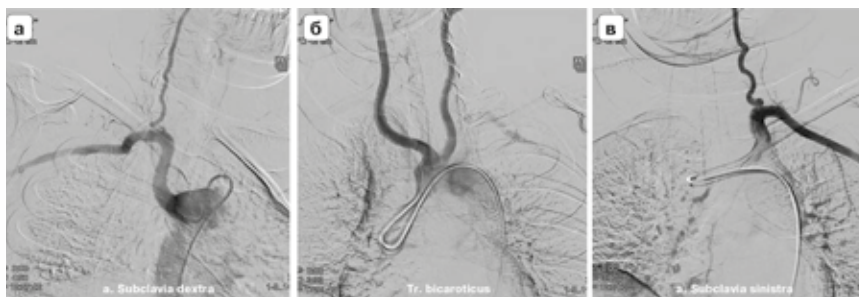


Рисунок 4. Ангиография (селективное контрастирование сонных, левой и правой подключичных артерий)

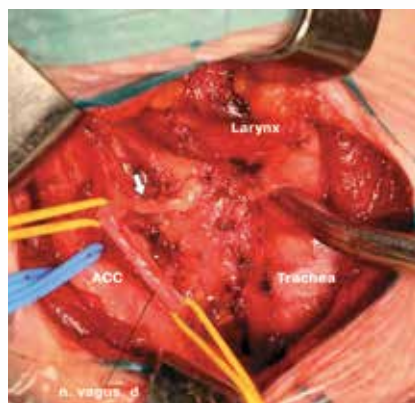


Рисунок 5. Интраоперационный вид. Белая стрелка – невозвратный нижний гортанный нерв

томия с микрохирургическим невролизом возвратных гортанных нервов. Интраоперационно: при мобилизации выявлен правый невозвратный нижний гортанный нерв (вариант 2В). Выполнен невролиз правого ННГН: прослежен от правого блуждающего нерва на уровне гортани до впадения в гортань, сохранен (рис. 5).

В послеоперационном периоде проводились дополнительные исследования – по данным ангиографии и компьютерной томографии подтверждено наличие сосудистой

аномалии в виде *a. lusoria*. Послеоперационный период у больной протекал гладко, без осложнений. Фонация голосовых связок не была изменена. Проведенные дополнительные исследования подтвердили наличие *a. lusoria*. По данным МСКТ-ангиографии правая подключичная артерия (*a. lusoria*) отходит отдельным стволом позади и левее от места отхождения левой подключичной артерии, расположение ее предпозвоночное позади пищевода, отмечается сдавление пищевода (рис. 6 а, б, в).

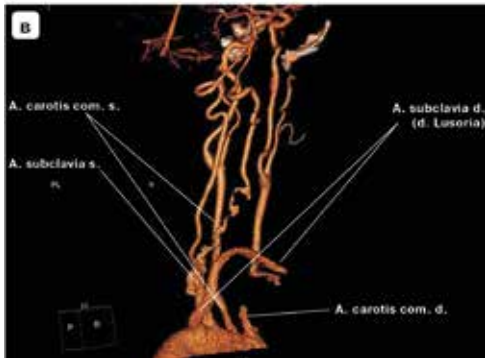
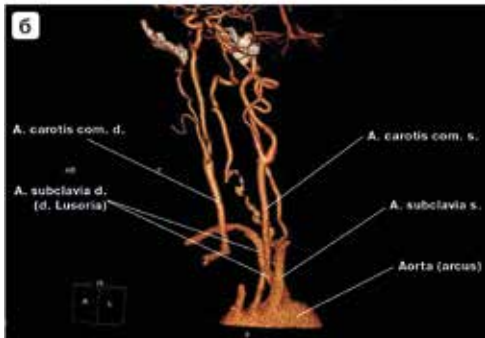


Рисунок 6. Результаты рентгенологического исследования: а – МСКТ расположения *a. lusoria*; б – компьютерная ангиография (вид спереди); в – компьютерная ангиография (вид сзади)

По данным ангиографии – ангиографическая картина *a. lusoria*. Справа налево от дуги аорты отходят устья правой и левой общих сонных артерий, левой подключичной артерии и правой подключичной артерии (последние два практически на одном уровне) (рис. 7).

Обсуждение

Анатомическое расположение НВГН значительно увеличивает риск его ятрогенного повреждения при выполнении тиреоидэктомии. Возможна травма нерва при выполнении тракции щитовидной железы и трахеи; во время лимфодиссекции; также нерв может быть ошибочно принят за сосуд, при



Рисунок 7. Ангиография

этом перевязан или сожжен. Анализ литературных данных показывает высокую чувствительность компьютерной томографии для выявления сосудистой аномалии у больных, что в какой-то мере может служить предоперационным методом диагностики ННГН. Однако редкость встречаемости такой анатомической особенности не дает возможности рекомендовать метод как обязательный в предоперационном обследовании. Но при назначении этого обследования по другим показаниям в обязательном порядке должны быть изучены варианты кровоснабжения и топическая анатомия крупных сосудов, в частности подключичных и сонных артерий. Некоторые авторы сообщают о пользе проведения ультразвукового триплексного сканирования сосудов головы и шеи, при этом отмечая, что визуализация этих аномалий очень трудна и зависит от уровня подготовки специалиста. И поэтому, к сожалению, единственным достоверным методом выявления невозвратного нерва остается интраоперационный. Надо отметить, что, несмотря на многочисленные рекомендации начинать поиски невозвратного гортанного нерва только после неудачной попытки обнаружения возвратного гортанного нерва в типичном для него месте, мы придерживаемся мнения тех авторов, которые рекомендуют в каждом случае идентифи-

цировать все структуры зоны медиальнее сонной артерии до доли щитовидной железы (так называемый *transversus path* – поперечный путь). Особое внимание стоит уделять области нижней щитовидной артерии и медиальной вены щитовидной железы.

Заключение

Агрессивные вмешательства в области головы и шеи, которые могут поставить под угрозу целостность гортанных нервов, являются частью повседневной хирургической практики. Твердые знания нормальной морфологии и не самых частых вариантов топички нижних гортанных нервов, включая его невозвратный вариант, могут помочь врачам минимизировать риск ятрогенного повреждения этого нерва.

Дополнительная информация

Согласие пациента. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в рамках настоящей статьи.

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

Список литературы находится в редакции

Лечение диабетической полинейропатии: какова доказательная база?



Б.Н. Маньковский – чл.-корр. НАМН Украины, д.м.н., профессор
Национальная медицинская академия последипломного образования имени
П.Л. Шупика, г. Киев

Рост заболеваемости и распространенности сахарного диабета, отмечаемый в последние годы практически во всех странах мира, приводит также к возрастанию числа людей, у которых развиваются хронические осложнения болезни. Диабетическая нейропатия и ее наиболее клинически манифестная форма – дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия – представляют собой наиболее частое осложнение заболевания. Частота встречаемости диабетической полинейропатии составляет 24–33%, и этот показатель значительно повышается при использовании для диагностики полинейропатии объективных нейрофизиологических исследований [1]. Диабетическая полинейропатия – это осложнение, которое не только существенно ухудшает качество жизни пациентов в силу болевого синдрома и других клинических проявлений, но и лежит в основе развития еще более грозных «третичных» осложнений, таких как синдром «диабетической стопы», диабетическая остеоартропатия и сустав Шарко, атаксия и обусловленные ею падения и переломы. В проспективных исследованиях четко показана взаимосвязь между наличием диабетической полинейропатии и ростом инвалидизации и смертности пациентов [2].

B.N. Mankovsky

The Treatment of Diabetic Polyneuropathy: what is Evidence Base?

Diabetic polyneuropathy is the most common complication of diabetes mellitus. Alpha-lipoic acid is the only pathogenetic treatment of this complication. The results of the large-scale clinical trials investigating the efficacy of alpha-lipoic acid for the treatment of diabetic polyneuropathy are analyzed. The results of the longest trial in this field NATHAN-1 are of special attention. In this trial the improvement of neurological deficit in patients with diabetic polyneuropathy treated with alpha-lipoic acid was demonstrated.

Keywords: *diabetes mellitus, diabetic neuropathy, polyneuropathy, treatment of diabetic polyneuropathy, alpha-lipoic acid.*

Исходя из вышеприведенных соображений, предотвращение развития и эффективное лечение диабетической полинейропатии представляют собой одну из важнейших задач лечения пациентов с сахарным диабетом как 1-го, так и 2-го типов. Вместе с тем, хотя в исследовании DCCT было показано снижение риска развития полинейропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа на 60% при проведении интенсивной инсулинотерапии по сравнению с группой больных, получавших стандартную

инсулинотерапию [3], в широкомасштабных клинических исследованиях, в которых изучалась эффективность интенсивной сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа, положительного влияния на риск развития полинейропатии выявлено не было [4, 5]. Более того, контроль гликемии и достижение стойкой компенсации сахарного диабета обычно не оказывают положительного влияния на уменьшение проявлений полинейропатии в условиях ее постепенного развития и

нарастания (как это чаще всего и бывает в клинической практике). Поэтому важным является внедрение в клиническую практику лекарственных препаратов и схем лечения, направленных на устранение симптомов диабетической полинейропатии и предупреждение ее прогрессирования.

Основными задачами терапии больных с диабетической полинейропатией являются устранение ее симптомов и уменьшение неврологического дефицита. Известно, что наличие неврологиче-

ского дефицита, проявляющегося нарушениями со стороны чувствительной, двигательной сфер, снижением или выпадением рефлексов, не всегда четко коррелирует с наличием симптомов полинейропатии, но может приводить к развитию ее поздних осложнений. С другой стороны, применяемые в клинической практике у больных с диабетической полинейропатией препараты могут оказывать как чисто симптоматическое действие, уменьшая выраженность болевого синдрома (препараты центрального действия – трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты, ингибиторы обратного захвата серотонина), так и патогенетическое воздействие. Блокирование основных путей патогенеза диабетической полинейропатии представляет собой большие сложности, поскольку в настоящее время нет единой точки зрения о механизмах развития этого осложнения сахарного диабета. Предполагается патогенетическая роль таких факторов, как активация полиолового пути обмена глюкозы, нарушение выработки нейротропных факторов, активация оксидативного стресса и ряд других [2]. Предполагается, что вклад каждого из патогенетических факторов различен у разных пациентов. На сегодняшний день согласно консенсусному мнению, достигнутому на специальном совещании, прошедшем в городе Торонто (Канада) в октябре 2010 года, единственным лечебным препаратом для лечения диабетической полинейропатии, оказывающим патогенетическое действие, является альфа-липоевая кислота [6]. Механизм терапевтического действия препарата заключается в блокировании оксидативного стресса и уменьшении тем самым как симптомов нейропатии, так и неврологического дефицита.

В настоящее время представления об эффективности любого терапевтического воздействия должны базироваться на данных доказательной медицины, т.е. основываться на результатах крупных исследований. В этом плане дока-

зательная база препаратов, используемых в лечении диабетической полинейропатии, не столь велика и в ряде случаев противоречива. Это можно объяснить рядом факторов. При лечении диабетической полинейропатии обычно очень выражен так называемый «плацебо-эффект», и в 30–40% случаев пациенты отмечают уменьшение болевого синдрома даже при назначении плацебо, что, конечно, обусловлено психологическими факторами. Во многих случаях исследования проводились недостаточно длительное время и не включали большое количество пациентов, не всегда использовались объективные стандартизированные оценки выраженности и течения полинейропатии, больные, включавшиеся в исследования, исходно имели полинейропатию разной степени выраженности, что, естественно, затрудняло проведение объективной оценки применяемого метода лечения.

До последнего времени наиболее важными и убедительными исследованиями в области лечения диабетической полинейропатии были ALADIN-I, II, III, SYDNEY-I, II, проведенные под руководством профессора Дэна Зиглера (Национальный институт диабета, Дюссельдорф, Германия). В этих исследованиях была показана клиническая эффективность назначения альфа-липоевой кислоты (Тиоктацид® 600 Т, Тиоктацид® 600 HR), было отмечено уменьшение симптомов данного осложнения, выраженность которых оценивалась с помощью специальных шкал, а также уменьшение неврологического дефицита [7–9].

Именно поэтому представляет несомненный интерес опубликованная недавно в ведущем клиническом диабетологическом журнале «Diabetes Care» статья, в которой представлены результаты наиболее длительного исследования в области лечения диабетической полинейропатии – NATHAN-1 [10]. Особо следует обратить внимание на длительный срок наблюдения – 4 года, большое количество

включенных в исследование пациентов – 460 человек, и широту обследования больных, которое включало как клинические, так и нейрофизиологические методы. В данном исследовании пациенты с диабетической полинейропатией перорально получали альфа-липоевую кислоту в галеновой форме с хорошим всасыванием (Тиоктацид® 600 HR) в дозе 600 мг 1 раз в сутки или плацебо.

Говоря об основных результатах, полученных при проведении этого исследования, следует обратить внимание, прежде всего, на тот факт, что лечение альфа-липоевой кислотой приводило к уменьшению выраженности неврологического дефицита, особенно функции мелких нервных волокон и двигательных нервов, что проявилось в значимом уменьшении мышечной слабости.

В исследовании не было выявлено влияния препарата на скорость нервного проведения. Важно подчеркнуть, что и в группе больных, получавших плацебо, не было отмечено ухудшения скорости нервного проведения с течением времени, поэтому ожидать позитивного влияния альфа-липоевой кислоты на эти нейрофизиологические показатели при этом не приходилось.

Хотя при анализе полученных данных в целом не удалось показать статистически достоверное влияние проводимого лечения на прогрессирование диабетической полинейропатии, при анализе ряда показателей было выявлено, что количество больных, у которых отмечалось прогрессирование полинейропатии (что характеризовалось ростом в динамике показателя по шкалам неврологического дефицита NIS и NIS-LL более чем на 2 балла от исходного уровня) было достоверно меньше среди пациентов, получавших альфа-липоевую кислоту, чем в группе сравнения.

Достаточно сложно объяснить причину различий в эффективности терапии альфа-липоевой кислотой – положительное влияние на выраженность неврологического дефицита и отсутствие воздействия

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-липоевой) 952,3 мг (эквивалентно
600 мг кислоте тиоктовой),
вспомогательные вещества: трометамол (тромета-
мин), 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-липоевой) кислоты составляет примерно
25 минут и общий плазменный клиренс составля-
ет 9–13 мл/мин.*кг. К концу 12-ой минуты инфузии
600 мг препарата плазменный уровень тиоктовой
(альфа-липоевой) кислоты составляет примерно
47 µg/ml. Выведение препарата происходит преиму-
щественно через почки, 80–90% – в форме metabo-
литов.

С мочой выделяется только незначительное коли-
чество неизменного вещества.

Биотрансформация происходит в результа-
те окисления боковой цепи (бета-окисление) и
S-метилирования с тиоловыми группами.

Фармакодинамика

Тиоктовая кислота (альфа-липоевая кислота) – эндо-
генный антиоксидант (связывает свободные ради-
калы), в организме образуется при окислительном
декарбоксилировании альфа-кетокислот. В качестве
кофактора митохондриальных мультиферментных
комплексов участвует в окислительном декарбокси-
лировании пировиноградной кислоты и альфа-кето-
кислот.

Способствует снижению концентрации глюкозы в
крови и увеличению гликогена в печени, а также
преодолению инсулинорезистентности. По харак-
теру 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 умень-
шить выраженность побочных реакций.

Альфа-липоевая кислота улучшает функциональные
возможности периферических нервов при диабетиче-
ской полинейропатии.

Показания к применению

периферическая (сенсорно-моторная) диабетиче-
ская полинейропатия

Способ применения и дозы

Суточная доза, назначаемая пациентам с тяжелыми
симптомами диабетической полинейропатии со-
ставляет 1 ампулу Тиоктацида 600 Т (соответствую-
щий 600 мг альфа-липоевой кислоты). Раствор для
инъекции используют в начальной фазе лечения в
течение 2–4 недель. Лечение следует продолжать
пероральными формами альфа-липоевой кислоты.
Следует вводить внутривенно в виде медленной ин-
фузии (со скоростью не более 50 мг альфа-липоевой
кислоты или 2 мл раствора в минуту).

Введение неразведенного раствора можно непо-
средственно с помощью шприцов для инъекций
и инфузии, время введения должно составлять по
крайней мере 12 минут.

Так как активное вещество препарата фоточувстви-
тельно ампулы должны вскрывать непосредственно
перед использованием.

Примечание

В качестве растворителя для разведения следует ис-
пользовать только физиологический раствор. При-
готовленные инфузионные растворы должны быть
немедленно защищены от воздействия света (напри-
мер, с помощью алюминиевой фольги). Защищенный
от света раствор стабилен в течение 6 часов.

В случае невозможности продолжать инфузионную
терапию (например, на выходные дни), альфа-липо-
евую кислоту нужно принимать перорально.

Побочные действия

Часто

- при быстром внутривенном введении могут раз-
виться чувство прилива крови к голове и затрудне-
ние дыхания, которые проходят самостоятельно.

Не часто

- тошнота, рвота, изменение или нарушение вку-
совых ощущений.

Очень редко

- реакции на месте инъекции аллергические ре-
акции, такие как высыпания, зуд, экзема, также
системные реакции гиперчувствительности
могут развиваться до анафилактического шока
- судороги
- двоение в глазах
- геморрагическая сыпь, тромбоцитопатия
- гипогликемия, включая головокружение, пот-
ливость, 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 цисплати-
на при одновременном их назначении. Лечение
Тиоктацидом 600 Т повышает интенсивность ги-
погликемического эффекта инсулина и оральных
антидиабетических препаратов, поэтому рекомен-
дуется регулярный мониторинг уровня глюкозы в
крови. В отдельных случаях, может потребоваться
снижение дозы инсулина или оральных антиди-
абетических препаратов, чтобы избежать симптомов
гипогликемии. Препарат не следует назначать одно-
временно с препаратами железа, магния, калия, вре-
менной интервал между приемами этих препаратов
должен быть не менее 5-и часов.

Альфа-липоевая кислота не совместима с раство-
ром глюкозы, раствором Рингера и растворами,
реагирующими с SH-группами или дисульфидны-
ми мостиками.

Особые указания

Использование раствора для инъекции Тиокта-
цид 600 Т может изменить запах мочи, который не
имеет клинического значения.

Регулярное употребление алкоголя представляет
определенный фактор риска для развития и про-
грессирования клинической картины нейропатии,
и может снизить эффективность лечения Тиоктаци-
дом 600 Т, поэтому пациентам с диабетической поли-
нейропатией рекомендуется воздержаться от при-
ема алкоголя. Также следует этого придерживаться в
перерывах между курсами лечения.

*Особенности влияния на способность управлять
транспортным средством и потенциально опасны-
ми механизмами*

Следует соблюдать осторожность при управлении
транспортными средствами в связи с возможным
возникновением симптомов гипогликемии (голово-
кружение, нарушение зрения).

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота и головные боли.

Клинические признаки интоксикации могут про-
явиться психомоторным беспокойством или затума-
ниванием сознания, которые, в дальнейшем могут,
сопровождаться генерализованными конвульсия-
ми и лактат-ацидозом. Кроме того, как последствия
передозировки высокими дозами альфа-липоевой
кислоты, сообщалось о гипогликемии, шоке, рабдо-
миолизе, гемолизе диссеминированном внутрисосу-
дистом свертывании (ДВС), угнетении костного мозга
и развитии полиорганной недостаточности.

Лечение. При подозрении на передозировку требу-
ется госпитализация и симптоматическое лечение.
В настоящее время не подтверждена эффективность
гемодиализа, гемоперфузии или методов фильтрации
для ускорения выведения альфа-липоевой 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 упа-
ковку 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 террито-
рии Республики Казахстан претензии от потре-
бителей 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) 267-17-91

Адрес электронной почты: info.safety@meda-cis.com

на скорость нервного проведения. Авторы предполагают, что эти различия обусловлены механизмом действия препарата, который, как известно, блокируя оксидативный стресс, улучшает эндотелиальную функцию, кровотоков в сосудах нерва и оказывает, таким образом, положительное воздействие на функциональное состояние нервов.

По всей видимости, для того, чтобы было возможно четко показать предотвращение прогрессирования диабетической полинейропатии при применении соответствующих методов терапевтического воздействия, следует включать в исследования пациентов с более ранними формами нейропатии. С другой стороны, можно предположить, что более раннее (не ожидая формирования далеко зашедшей стадии полинейропатии, при которой уже имеется дегенера-

ция большого количества нервных волокон) назначение у больных сахарным диабетом лекарственных препаратов (например, альфа-липоевой кислоты), может оказать более выраженное положительное воздействие на течение этого осложнения болезни.

Таким образом, интересной и важной отличительной чертой результатов, полученных в исследовании NATHAN-1, являются данные о том, что альфа-липоевая кислота не оказывает статистически достоверного профилактического воздействия на течение диабетической полинейропатии, но ее применение приводит к существенному улучшению функции нервов и уменьшению неврологического дефицита, т.е. альфа-липоевая кислота является препаратом не профилактического, а лечебного действия у пациентов с диа-

бетической полинейропатией. Как и в предыдущих исследованиях, при назначении альфа-липоевой кислоты была показана безопасность применения препарата и отсутствие серьезных кардиоваскулярных и цереброваскулярных побочных эффектов по сравнению с группой плацебо.

Таким образом, результаты наиболее длительного в области лечения диабетической полинейропатии исследования NATHAN-1 существенно расширяют наши представления о течении этого осложнения сахарного диабета и обуславливают целесообразность широкого применения альфа-липоевой кислоты в лечении пациентов с явлениями диабетической полинейропатии, прежде всего – с целью уменьшения выраженности неврологического дефицита у данной категории больных. ■

Список литературы

1. Boulton A.J.M., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American // Diabetes Association. *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 956–962.
2. Tesfaye S., Selvarajah D. The Eurodiab study: what has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? // *Curr. Diab. Rep.* – 2009. – Vol. 9. – P. 432–434.
3. The 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.* – 1993. – Vol. 329. – P. 977–986.
4. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
5. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *NEJM*. – 2009. – Vol. 360. – P. 129–139.
6. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G. et al. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus Recommendations on Diagnosis, Assessment and Management // *Diabet Metab. Res. Rev.* – 2011. – doi: 10.1002/dmrr.1225 [Epub ahead of print].
7. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet Med.* – 2004. – Vol. 21. – P. 114–121.
8. Ziegler D., Luft D. Clinical trials for drugs against diabetic neuropathy: can we combine scientific needs with clinical practicalities? // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2002. – Vol. 50. – P. 431–463.
9. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: the SYDNEY trial // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 770–776.
10. Ziegler D., Low P., Litchy W. et al. Efficacy and Safety of Antioxidant Treatment With α -Lipoic Acid Over 4 Years in Diabetic Polyneuropathy. The NATHAN-1 Trial // *Diabet Care*. – 2011. – Vol. 34. – P. 1–7.

Впервые опубликовано в журнале «Ліки України», №10 (156), 2011 г., стр. 54–57.

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 низкосамещенная, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат, *состав оболочки*:

гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид (E 171), тальк, хинолиновый желтый (E 104), индигокармин (E 132).

Описание

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой желто-зеленного 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 была 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 коэнзима 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 цислатина 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 Мануфактуринг 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

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕТЧАТКИ ГЛАЗА ТЕКУЩИЕ И НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

В данном документе приводится обзор двух симпозиумов, прошедших в рамках съезда Европейского конгресса EURETINA–2016, состоявшегося в г. Копенгаген (Дания). В конгрессе приняли участие ученые из разных стран мира, которые обсуждали важные клинические аспекты основных заболеваний сетчатки глаза (текущие и новые направления).

Докладчики:

Prof. Nicole Eter, University of Munster, Germany

Prof. Adrian Koh, Singapore National Eye Centre and National University Hospital, Singapore

Dr. Patricio Schlottmann, Organizacion Medica de Investigaion, Buenos Aires, Argentina

Asso. Prof. Francesco Boscia, Sassari University, Italy

Prof. Usha Chakravarthy, University of Belfast, Royal Victoria Hospital, Belfast, UK

Prof. Ramin Tadayoni, Chairman, Hospital Lariboisiere and Professor of Ophthalmology, Universite Paris, France

Dr. Pravin Dugel, Retinal Consultants of Arizona, USA

Prof. Frank G. Holz, University of Bonn, Germany

Заболевания сетчатки глаз Разработка препаратов для лечения заболеваний сетчатки глаз

Разработка препаратов для лечения заболеваний сетчатки глаз

Зачастую возрастная дегенерация жёлтого пятна становится основной причиной практической слепоты у 25–30 миллионов людей по всему миру. Основные когортные исследования подтвердили, что степень распространения заболевания увеличивается по мере старения, и что число людей, страдающих от практической слепоты, с большой вероятностью вырастет в ближайшие 25 лет. Методы лечения варьируют от лазерной фотокоагуляции (особенно популярной в 70-е годы прошлого столетия) до фотодинамической терапии. Согласно проф. Nicole Eter, признанным сегодня на мировом уровне методом лечения заболеваний сетчатки является применение анти-VEGF терапии. Пре-

парат анти-VEGF ранибизумаб был одобрен в Европе в 2007 г. для лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (ВМД). И сегодня его применяют для коррекции зрения при диабетическом макулярном отеке (ДМО), при нарушении зрения вследствие макулярного отека в результате окклюзии ретинальных вен (ОРВ) и при лечении нарушения зрения при патологической миопии (рис. 1).

Существуют три вида рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и хорошо известно, что для офтальмологии важны растворимые формы VEGF-1 и VEGF-2.

«В целом, ингибировать VEGF можно по-разному, – говорит Prof. Nicole Eter. «Вы можете применять антитела, фрагменты антител, растворимые рецепторы VEGF, аптамеры или антитела VEGF. В настоящее время на рынке представлены три анти-VEGF препарата. Два из них – ранибизумаб и афлиберцепт – показаны

для лечения различных заболеваний сетчатки. Третий – бевацизумаб – официально показан для лечения некоторых онкологических заболеваний, но применяется и по неутвержденным показаниям для лечения заболеваний сетчатки глаза. Однако, только ранибизумаб имеет уникальную молекулярную структуру, которая особым образом связывает VEGF-A во всех изоформах [3].

Ранибизумаб специально разработан для офтальмологии, в ходе ряда изменений ранибизумаб был превращен из полноразмерного антитела таким образом, чтобы его профиль соответствовал офтальмологическим показаниям. Полное человеческое антитело бевацизумаба представляет собой примерно 149 килодальтон (кДа), в то время как в ранибизумабе имеется только фрагмент человеческого антитела, вес которого только 38 кДа. Это дает большую структурную близость по сравнению с полноразмерным антителом (рис. 2)», – сказала профессор.

«Ранибизумаб был специально разработан для офтальмологии; в ходе систематических трансформаций, был изменен из полноразмерного антитела таким образом, чтобы его профиль соответствовал офтальмологическим показаниям», – отмечает Prof. Nicole Eter

«Минимальная концентрация для нейтрализации VEGF у ранибизумаба была намного ниже, чем у бевацизумаба. Также была большая разница между витреальным и системным периодами полураспада», – отметила Prof. Nicole Eter. «Системное проявление бевацизумаба было медленным из-за полной структуры антитела и переработки Fc-фрагмента (фрагмента, способного к кристаллизации)».

Впервые ранибизумаб изучался для применения в лечении неоваскулярной возрастной дегенерации макулы, начиная с дозировки один раз в месяц, и затем в комплексе исследований, изучавших разные дозировки. Исследование EXTEND, проведенное в странах Азии, было сконцентрировано на хориоидальной неоваскуляризации на фоне возрастной дегенерации макулы [4–6]. Другие исследования рассматривали применение ранибизумаба и вертепорфина для лечения неоваскуляризации хориоидеи при возрастной дегенерации макулы [7].

На рис. 3 показаны результаты исследований MARINA, ANCHOR (в обоих случаях использовалась дозировка ранибизумаба 1 раз в месяц), в исследовании PIER использовалась дозировка ранибизумаба 1 раз каждые три месяца после фазы загрузки дозы и PrONTO (первое исследование для использования по мере необходимости [PRN]). Во всех случаях ранибизумаб улучшал зрение. Исследование PIER доказало



Рисунок 1. Эволюция методов лечения неоваскулярной возрастной дегенерации макулы

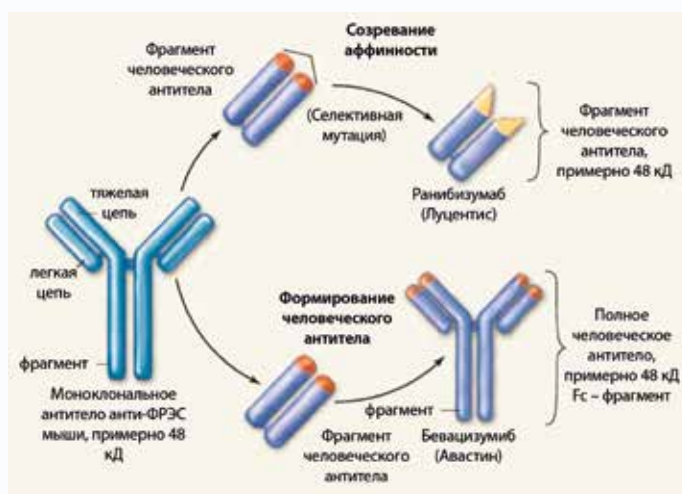


Рисунок 2. Разработка ранибизумаба

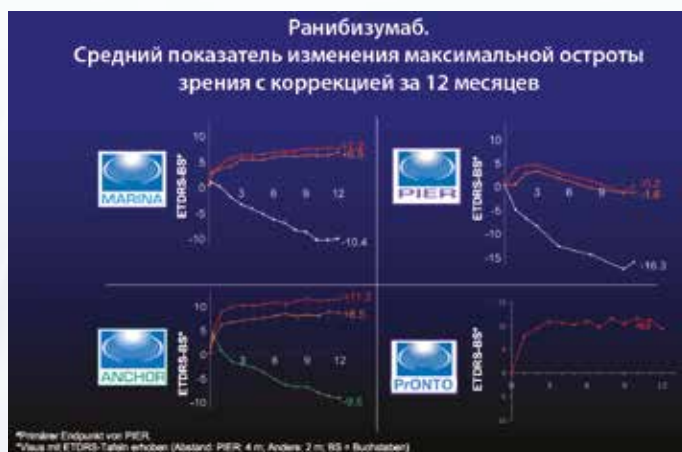


Рисунок 3. Основное исследование неоваскулярной возрастной дегенерации макулы

необходимость в дозировке ранибизумаба 1 раз в месяц [11].

«Исследование SUSTAIN [13] фактически представляло собой первое мультицентровое исследование, в котором применялся режим введения препарата по мере необходимости. И теперь мы знаем, что существуют разные группы реагирования. Были такие пациенты, у которых улучшилось зрение, но улучшения не сохранились. Были и те, которые не реагировали на лечение. Более того, невозможно

было установить взаимосвязь между визуальными и морфологическими результатами (рис. 4).

Было проведено большое число клинических исследований, которые соответствуют безопасности и эффективности ранибизумаба при возрастной дегенерации макулы и ДМО», – продолжила профессор Этэр. Недавно опубликованное исследование COMRADE-C сравнивало ранибизумаб и дексаметазон для лечения окклюзии вен сетчатки (ОВС).

Существует большая разница, начиная со 2 месяца лечения, когда группа, в которой применялся ранибизумаб, сохранила оптическую резкость, а в группе дексаметазона оптическая резкость вновь пропала».

На основании результатов, полученных в исследовании RADIANCE [15, 16], ранибизумаб в настоящее время также утвержден для лечения хориоидальной неоваскуляризации и патологической миопии. Разные режимы лечения были проверены за последние 10 лет, и до сих пор продолжают в разных исследованиях.

Существует долгая инновационная история применения ранибизумаба, и все больше поступает информации о преимуществах препарата, в том числе и о препарате, в предварительно наполненных шприцах, которые были утверждены Европейским агентством по лекарственным средствам в октябре 2013 г., а также о «новых режимах лечения, дополнительных показаниях устройства длительного действия», – отметил Prof. Nicole Eter.

Результативность лечения неоваскулярной хориоидеи

«Оставление пациентов без лечения приводит к «печально известному» ухудшению зрения на фоне возрастной дегенерации макулы [1]», – отметил Prof. Adrian Koh.

«В действительности, вопрос заключается в следующем: правда ли, что многообещающее лечение ранибизумабом дает необходимый эффект?» – спрашивает профессор.

В последние 10 лет ранибизумаб играл ключевую роль для начала анти-VEGF-терапии.

«В прошлом наша основная задача в работе с пациентами, страдающими влажной возрастной дегенерацией макулы, заключалась в том, чтобы информировать их о плохом прогнозе в отношении зрения вплоть до полной потери», – заметил Prof. Adrian Koh. За 3 года Wong T.Y и соавторы показали, что пациенты теряют до четырех визуальных линий [1].

«Однако, мы перешли от приостановления прогрессирования заболевания в прошлом столетии к предотвращению потери зрения в начале 2000-х годов. После внедрения в клиническую практику таких анти-VEGF препаратов, как ранибизумаб, мы впервые смогли улучшить зрение, что ранее было невозможно с други-



Рисунок 4. Исследование SUSTAIN – лечение неоваскулярной возрастной дегенерации макулы

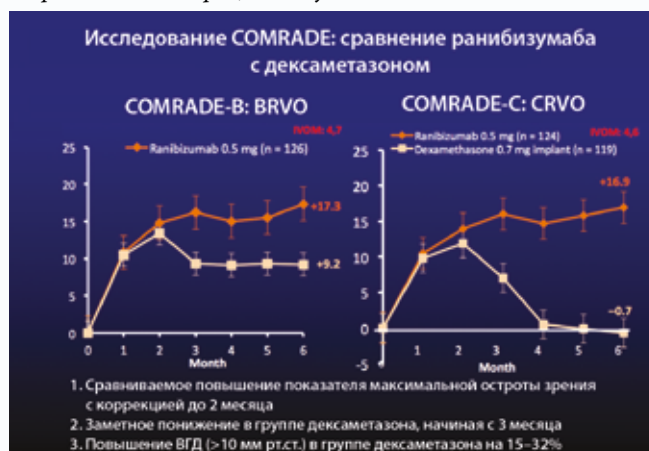


Рисунок 5. Исследование COMRADE – применение в лечении окклюзии вен сетчатки

ми режимами лечения (рис. 1)», – заключил профессор.

По словам Prof. Adrian Koh, ранибизумаб впервые применялся для лечения хориоидальной неоваскуляризации, что приводило к повышению остроты зрения у пациентов, страдающих возрастной дегенерацией макулы, и с момента его внедрения в 2006 г. многочисленные базовые исследования продолжают свидетельствовать в пользу вышеуказанного заключения. В исследовании MARINA [2] рассматривалась минимально классическая и латентная хориоидальная неоваскуляризация у свыше 700 пациентов. В исследовании ANCHOR было установлено, что преимущественно классическая хориоидальная неоваскуляризация реагирует на ранибизумаб существенно лучше, чем в контрольной группе (фотодинамическая терапия) (рис. 2).

«Все указанные исследования, дополненные PIER [5], EXCITE [6], SUSTAIN [7], и SAILOR [8], были тщательно проработаны и включали большое число пациентов», – сказал Prof. Adrian Koh.

По словам Prof. Adrian Koh, результаты MARINA [2] и ANCHOR [3, 4] «показали, что у пациентов, получавших ежемесячно ранибизумаб в течение 24 месяцев, наблюдался прирост в среднем на 20 букв в группе лечения по сравнению с контролем». В исследовании MARINA контрольная группа получала плацебо, в ANCHOR – вертепорфин и фотодинамическую терапию.

«Полученные результаты впечатляют. Теперь мы можем говорить нашим пациентам, что им не грозит потеря зрения, и, что еще важно, улучшение зрения может подразумевать разницу между возможностью водить машину и возможностью читать или различать лица», – пояснил профессор. «У трети пациентов, которые получали ранибизумаб в исследовании MARINA, острота зрения повысилась в 2 раза».

«В последние 10 лет ранибизумаб играл ключевую роль для начала анти-VEGF лечения», – заключил Prof. Adrian Koh.

В исследованиях CATT и VIEW ранибизумаб сравнивался непосредственно с другими видами лечения. В исследовании CATT [9] ранибизумаб сравнивался с бевацизумабом в двух режимах лечения: на постоянной основе (ежемесячное лечение) и с перерывами (по мере необходимости). CATT однозначно показало очень похожие результаты у обоих препаратов, «при этом ранибизумаб успешно поддерживал изначальную остроту зрения в условиях лечения на ежемесячной основе и по мере необходимости», – было отмечено Prof. Adrian Koh. «К концу 2 года в группах, где лечение проводилось по мере необходимости, кратность использования инъекций существенно сократилась в группе ранибизумаба по сравнению с бевацизумабом». Во время второго года в протоколе CATT были указаны минимум 3 ежемесячные инъекции всех препаратов и лечение по мере необходимости.

В исследовании VIEW использовались четыре группы лечения: 1) ранибизумаб по 0,5 мг вводился каждые 4 недели, 2) афлиберцепт по 2 мг каждые 8 недель (режим 2q8), 3) афлиберцепт каждые 4 недели (режим 2q4), 4) афлиберцепт по 0,5 мг каждые 4 недели (режим 0,5q4).

«При основном конечном показателе на 12 месяце афлиберцепт по 2 мг каждые 8 недель не уступал ранибизумабу, который принимался каждые 4 недели, – сказал Prof. Adrian Koh. – Наблюдались незначительные потери на 96 неделе, однако, с большой вероятностью, они не были клинически значимыми. Наблюдалось небольшое падение в группе 2q4 – с 9,3 букв до 7,6 букв, и в группе ранибизумаба – с 8,7 букв до 7,9 букв. Указанные препараты в действительности имеют очень похожие результаты, а разница между ними несущественная» (рис. 3).

В исследовании VIEW у обоих препаратов также наблюдалась одинаковая способность к уменьшению отека макулы – у 68% пациентов в группе афлиберцепта на 52 неделе по сравнению с 62% в группе ранибизумаба. На 96 неделе у 46% пациентов в группе ранибизумаба и у 50% в группе афлиберцепта 2q8 наблюдалось уменьшение отека макулы», – заявил Prof. Adrian Koh.

По словам Prof. Adrian Koh, исследование VIEW было в некоторой степени уникальным в плане применения режима лечения инъекциями по мере необходимости, когда в каждой группе применялись три первичные ежемесячные инъекции. В период с 52 по 96 неделю в группе ранибизумаба применялись в среднем 4,7 инъекций по сравнению с 4,2 инъекциями в группе афлиберцепта 2q8.

Число пациентов, у которых сохранялась макси-



Рисунок 1. Направление лечения в неоваскулярной возрастной дегенерации макулы

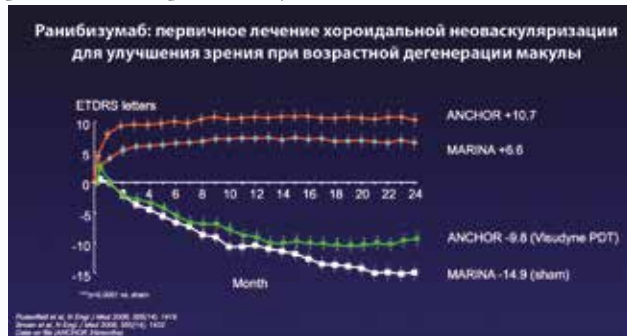


Рисунок 2. Улучшение зрения при лечении неоваскулярной возрастной дегенерации макулы ранибизумабом

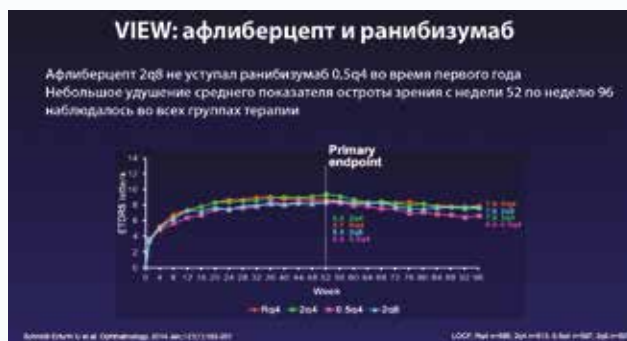


Рисунок 3. Исследования VIEW – лечение неоваскулярной возрастной дегенерации макулы ранибизумабом

мальная острота зрения с коррекцией на протяжении лечения, составило 94,4%, из них 96,1% на 52 неделе, и 91,5% – 92,4% на 96 неделе. Средний прирост максимальной остроты зрения с коррекцией составил 8,3–9,3 букв на 52 неделе и 6,6–7,9 букв на 96 неделе (рис. 4).

«Что касается отслойки пигментного эпителия сетчатки, исследование VIEW [10] не выявило значительной разницы между препаратами трех режимов», – отметил Prof. Adrian Koh. Имело место большое взаимное наложение вне зависимости от наличия интравитреальной жидкости и подвида: скрытое, классическое отслоение пигментного эпителия сетчатки, и полиповидная хороидальная васкулопатия».

В частности, это применимо, если хороидальная неоваскуляризация представляет собой не единственный подвида неоваскулярной возрастной дегенерации макулы.

«В Азии почти 40% пациентов с возрастной дегенерацией макулы могут иметь полиповидную хороидальную васкулопатию в качестве основного заболевания по сравнению только с 15% в Европе [11, 12]» – сказал Prof. Adrian Koh.

Исследование PEARL [13] показало, что монотерапия ранибизумабом «улучшила зрение и очень эффективно устранила очаги кровоизлияния».

В исследовании PEARL примерно у 38% пациентов была полная регрессия полипов. У остальных к 12 месяцам сократилось число персистентных полипов. Острота зрения оставалась на хорошем уровне, поскольку ранибизумаб показал свою эффективность по иссушению макулы».

Prof. Adrian Koh также добавил, что аналогичные результаты наблюдались при применении афлиберцепта, когда имела место интенсивная регрессия полипов: возможно на уровне 48–75% [14, 15]».

Исследование EVEREST было первым рандомизированным сравнительным контролируемым испытанием ранибизумаб и фотодинамической терапии вертепорфином в лечении различных типов ВМД [16].

«Исследование EVEREST было в действительности нацелено на комбинированную терапию полиповидной хориоидальной васкулопатии», – отмечает Prof. Adrian Koh. – Это исследование представляло собой поисковое пилотное исследование, ставшее прорывом для исследователей и врачей».

Во всех трех группах лечения наблюдался «существенный и важный прирост остроты зрения с 6 месяца. Между группами лечения не было статистически значимой разницы (рис. 5)».

Несмотря на то что пилотное исследование EVEREST не выявило разницы, «лечение всеми тремя препаратами показало улучшение зрения. Согласно первичным результатам полной регрессии полипов, фотодинамическая терапия в качестве монотерапии и фотодинамическая терапия в комбинации с ранибизумабом имела более высокие показатели по регрессии полипов – почти до 80%. В действительности, это подтвердило наши клинические наблюдения и собственный клинический опыт. Более того, информация по группе сочетанного лечения поможет сократить терапевтическую группу», – отмечает Prof. Adrian Koh.

«Результаты поражают. Теперь мы можем говорить нашим пациентам, что им не грозит умеренная потеря зрения, и что еще важно, улучшение зрения может подразумевать разницу между возможностью водить машину или возможностью читать, или различать лица», – заключил Prof. Adrian Koh.

При хориоидальной неоваскуляризации, не связанной с ВМД, на фоне невозрастной дегенерации макулы, ранибизумаб также хорошо себя зарекомендовал. Wolf S. и соавторы, 2014, показали прирост на 9–14 букв у пациентов с миопической хориоидальной неоваскуляризацией при применении небольшого числа инъекций [17].

«Это сильно отличается от того, что мы применяли для лечения хориоидальной неоваскуляризации на фоне возрастной дегенерации макулы. Утешает то, что

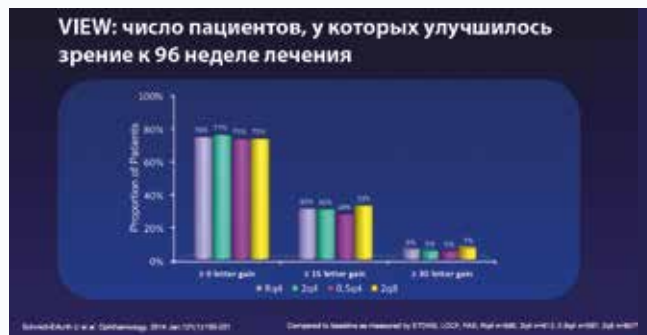


Рисунок 4 Исследование VIEW (1 и 2) – лечение неоваскулярной возрастной дегенерации макулы ранибизумабом



Рисунок 5. Исследование EVEREST 1 – полиповидная хориоидальная васкулопатия

в любой ситуации, где хориоидальная неоваскуляризация затрагивает зрение, мы можем использовать анти-VEGF препараты, например, ранибизумаб, которые отличаются большей безопасностью и эффективностью», – сказал Prof. Adrian Koh.

Анти-VEGF лечение не является идеальным: к 5 году лечения исследование САТТ показало снижение зрения до первичного уровня после того, как оно улучшилось [18].

«Я полагаю, что часть имевшего место регресса связана с естественным протеканием болезни, а не с отсутствием эффекта лекарственного средства», – говорит Prof. Adrian Koh.

Анти-VEGF препараты показали «колоссальное общее влияние на слепоту, а это и есть настоящая задача любого лечения». Так в Дании наблюдалось 50%-ное сокращение случаев слепоты, связанной с возрастной дегенерацией макулы, после выхода ранибизумаба на рынок в 2006 г. [19]. В Шотландии наблюдалось 60% сокращение случаев полной слепоты на фоне возрастной дегенерации макулы [20]. N.M.Bressler и соавт. отметил, что ранибизумаб, принимаемый ежемесячно, сокращает распространение полной слепоты на 72% за 2 года [21].

Ранибизумаб «определенно оправдал ожидания клиницистов и сохранит эту тенденцию и в дальнейшем. Он показал превосходные результаты и безопасное лечение хориоидальной неоваскуляризации. Введение анти-VEGF препаратов, таких как ранибизумаб, привело к значительному снижению случаев слепоты и ухудшения зрения на фоне возрастной дегенерации макулы», – отмечает Prof. Adrian Koh, который полагает, что это только «начало долгого пути в нашей продолжающейся борьбе с возрастной дегенерацией макулы».

Обеспечение результативности в лечении макулярного отека

Когда сообщество клинических исследований по диабетической ретинопатии (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, DRCR, net.) опубликовало результаты исследования по Протоколу Т [1], «это стало влиять на процесс принятия решения по выбору препарата для лечения пациентов с диабетическим отеком желтого пятна», – говорит Dr. Patricio Schlottmann. Однако исследование было профинансировано США, и в нем участвовали только американские пациенты, применявшие ранибизумаб по 0,3 мг ежемесячно [1] для лечения диабетического отека желтого пятна (ДМО); за пределами США для лечения ДМО установлена доза по 0,5 мг.

«Протокол лечения не был типичным по мере необходимости, как это широко практикуется», – заявил Dr. Patricio Schlottmann. «Протокол Т предусматривал компьютерный процесс принятия решений с учетом остроты зрения и переменной толщины сетчатки, установленной при помощи оптической когерентной томографии». Результаты первого года указывают на равноценность всех трех анти-VEGF препаратов, «но речь идет о пациентах с хорошей остротой зрения – 20/32 к 20/40. В некоторых странах таких пациентов лечить нельзя», – продолжил Dr. Patricio Schlottmann.

«Результаты были разбиты по числу пациентов с уровнем зрения 20/50 или хуже, однако большое различие было у афлиберцепта по сравнению с 0,3 мг ранибизумаба. Различия в остроте зрения искажены небольшой группой из 37, 29, и 32 пациентов с очень плохим зрением», – сказал Dr. Patricio Schlottmann. «Эти пациенты с плохим зрением тяжело переносят лечение ранибизумабом по 0,3 мг, который используется в США».

«Результаты продолжают улучшаться на второй год лечения ранибизумабом (протокол Т), в то время как в группе лечения афлиберцептом результаты ухудшаются, не смотря на исходную остроту зрения» – заключил Dr. Patricio Schlottmann.

Недавно были опубликованы результаты 2 года исследования по протоколу Т: согласно которым разница между группами афлиберцепта и ранибизумаба исчезала. Результаты продолжают улучшаться на второй год лечения ранибизумабом (протокол Т), в то время как в группе лечения афлиберцептом результаты ухудшаются, несмотря на исходную остроту зрения (рис. 1).

«Некоторые могут сказать, что мы должны использовать препарат, который обеспечивает более быстрые результаты, но это больше не аргумент, поскольку после первого года пациенты начнут терять зрение при применении одного препарата и восста-

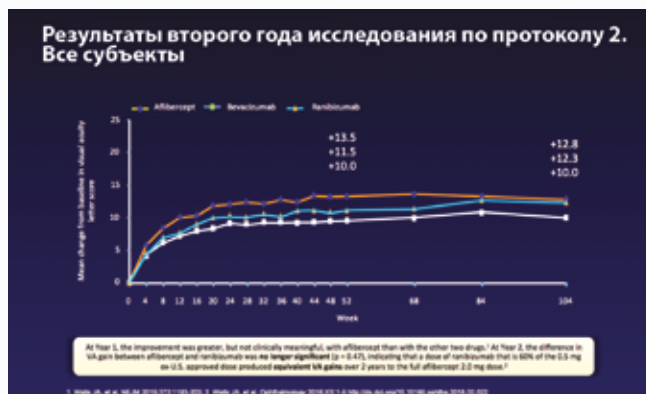


Рисунок 1. Исследование протокола Т – диабетический отек желтого пятна

RIDERISE: дисбаланс исходной остроты зрения

Table 2. Study Site Characteristics at Baseline

Characteristic	RISE		RIDE	
	0.3 mg (n = 229)	0.5 mg (n = 229)	0.3 mg (n = 230)	0.5 mg (n = 229)
Mean ETDRS letter score (SD)	22.2 (11.1)	24.7 (12.0)	22.3 (11.2)	22.9 (11.0)
Mean approximate fixation equivalent (SD) (%)	20.0 (-2)	20.0	20.0 (-2)	20.0 (-2)
>20/200 log MAR (%)	82 (35.8)	37 (16.2)	82 (35.2)	9 (3.9)
>20/200 log MAR < 17% (n=16)	92 (40.2)	96 (42.0)	99 (42.8)	92 (40.2)
>20/200 log MAR < 17% (n=16)	29 (12.7)	13 (5.6)	24 (10.4)	24 (10.4)

Ophthalmology Volume 119, Number 4, April 2012

Рисунок 2. Исследования RISE и RIDE – диабетический отек желтого пятна

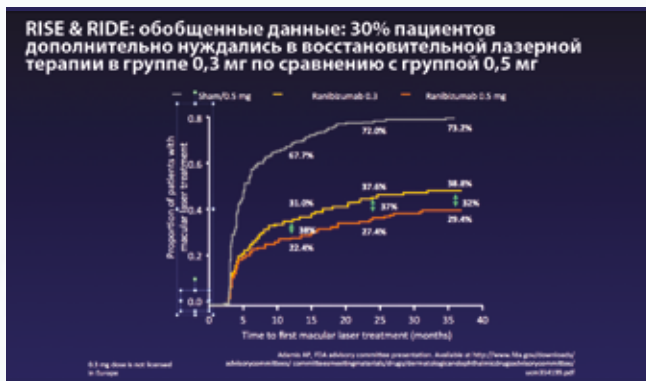


Рисунок 3. Исследования RISE и RIDE – ДМО

навливать зрение при применении другого препарата. Ни одно предположение не обосновано», – сказал он. Более того, среднее количество инъекций было одинаковым в двух группах (14,8 инъекций в группе ранибизумаба и 14,2 в группе афлиберцепта), таким образом, «претензии о долгосрочности не подтвердились», – говорит Dr. Patricio Schlottmann.

Протокол Т предусматривал применение 0,3 мг ранибизумаба, утвержденного в США, однако, в ходе исследований RISE и RIDE, рассматривавших дозы 0,3 мг и 0,5 мг, были получены по существу одинаковые результаты [3, 4].

Исследования RISE и RIDE главным образом сравнивали 0,3 мг ранибизумаба с плацебо, либо 0,5 мг ранибизумаба с плацебо. В исследовании RISE на 24 и 36 месяцах лечения при дозе 0,3 мг, результаты были немного лучше,

чем в группе с дозой 0,5 мг, однако это было единственным исследованием с такими результатами.

«Наиболее важным и единственным фактором в определении потенциального улучшения зрения является исходная острота зрения», – отмечает Dr. Patricio Schlottmann.

«Если исходная острота зрения была очень хорошей (20/32), то у большинства пациентов она может подняться на 5 букв. Но если исходная острота зрения была довольно низкой (20/100), то зрение улучшается на 25 или 30 букв. Исходная острота зрения для исследования RIDE составляла примерно 57 букв в каждой группе. Но для RISE исходная острота зрения была равна 57 букв в группе плацебо, и 54,7 букв в группе ранибизумаба в дозе по 0,3 мг, и 57 букв – в группе с дозой 0,5 мг ранибизумаба», – говорит Dr. Patricio Schlottmann. «Причина, по которой результаты в группе с дозой ранибизумаба по 0,3 мг были выше в RISE, заключалась в низкой исходной остроте зрения – у 17% исходная острота зрения была 20/200 или ниже – имела место повышенная потребность в лазерной терапии (рис. 2)».

Переоценка методов лечения заболеваний сетчатки на основании новых научных данных

С внедрением в клиническую практику анти-VEGF препаратов повысилась терапевтическая нагрузка, которая заставила некоторых клиницистов ввести протокол «лечения с удлинением интервалов между введениями доз препарата».

«Мы все еще думаем о том, есть ли предпочтительный режим лечения в свете реальных доказательств», – говорит Asso. Prof. Francesco Boscia.

Клинические испытания, которые обсуждались выше по тексту, показали, что ежемесячное введение ранибизумаба в стекловидное тело эффективно улучшает остроту зрения при неоваскулярной возрастной дегенерации макулы и диабетическом отеке желтого пятна (ДМО).

«Практически с начала лечения пациенты и врачи столкнулись с проблемой соблюдения режима», – сказал Asso. Prof. Francesco Boscia. Обсуждался вопрос о введении инъекций больше 1 раза в месяц (после фазы загрузки дозы) для достижения подобных результатов.

Исследования PIER [5] и EXCITE [6] подтвердили преимущества инъекций пациентам, страдающим субретинальной хороидальной неоваскуляризацией на фоне возрастной дегенерации макулы, один раз в квартал после фазы загрузки дозой, а EXCITE установило, что пациенты, которые получали препарат 1 раз в месяц, показали лучшие результаты по сравнению с теми, которые получали препарат 1 раз в квартал», – заявил Asso. Prof. Francesco Boscia.

Все неоваскулярные заболевания сопровождаются постоянным, хроническим повышением VEGF; «в то вре-



Рисунок 4. Исследования RISE и RIDE – ДМО

Таким образом, исследования RISE и RIDE «подтверждают то, что мы увидели в Протоколе T – у небольшой группы пациентов с плохим зрением не было положительной динамики при лечении ранибизумабом по 0,3 мг», – заключает Dr. Patricio Schlottmann. Это подтверждается в исследовании RISE и RIDE процентным отношением пациентов, нуждавшихся в лазерной терапии (рис. 3), – на 30% больше в группе, где применялся ранибизумаб по 0,3 мг, в отличие от группы, где применялся ранибизумаб по 0,5 мг [4, 5].

«Низкие результаты лечения связаны с нечастым мониторингом и, как следствие, небольшим числом инъекций», – Asso. Prof. Francesco Boscia.

Пониженная способность анти-VEGF препарата продолжать супрессию спустя время, которая иначе называется «рецидив заболевания», является движущим фактором внедрения режима лечения по мере необходимости. Исследования SUSTAIN, IVAN и HARBOR предусматривали группу исследуемых пациентов, в которой дозировка вводилась по мере необходимости; в исследовании SUSTAIN [9] 20% пациентов не нуждались в дополнительном лечении после загрузки дозы, в то время как в исследовании HARBOR была подтверждена большая вариабельность в количестве инъекций, необходимых при использовании протокола [10] – по мере необходимости (рис. 1 и 2). Asso. Prof. Francesco Boscia отметил, что в обоих исследованиях группа с применением препарата по мере необходимости, имела лучшие результаты по сравнению с группой применения препарата на ежемесячной основе». В исследовании IVAN [11, 12] показатели зрения были одинаковыми в группах ежемесячного применения препарата и в группе применения препарата по мере необходимости.

«Однако два других масштабных рандомизированных контролируемых исследования – CATT [13] и VIEW [14] – показали, что сразу после того как режим применения

препарата 1 раз в месяц изменили на режим применения по мере необходимости, острота зрения упала», – заявил Asso. Prof. Francesco Boscia. – Мониторинг при помощи оптической когерентной томографии (ОКТ) применялся реже в группе применения препарата по мере необходимости, что подразумевает, что у нас нет биомаркеров чувствительности и активности».

В исследовании AURA [15] доза по мере необходимости дала менее стабильные результаты по сравнению с ежемесячной дозировкой; среднее число инъекций составило 9 в Великобритании и 5,2 – в Италии в течение 2 лет.

«Низкие результаты лечения связаны с нечастым мониторингом и, как следствие, небольшим числом инъекций», – отмечает Asso. Prof. Francesco Boscia.

В 2007 г. был внедрен режим TER (удлинение интервалов между введением препарата) [16] с реальным предположением о совмещении запланированного лечения с гибкостью интервала лечения», – отметил Asso. Prof. Francesco Boscia. Цель исследования заключалась в увеличении числа посещений и продолжительности терапии после стабилизации неоваскулярного заболевания [17, 18].

Режим TER используется для оценки пациентов с ежемесячными инъекциями до тех пор, пока наблюдается максимальная клиническая реакция (зачастую определяется при помощи ОКТ) на фоне увеличения интервалов между инъекциями и оценками в зависимости от активности болезни [19].

Существует поддержка в пользу TER режима из испытания TREX, когда пациенты с неоваскулярной возрастной дегенерацией макулы были рандомизированы для TER или ежемесячного дозирования. Среднее количество инъекций в течение 12 месяцев было 13 в контингенте ежемесячного дозирования и 10 в TER контингенте, что было статистически значимым; визуальная функция была в пределах одной буквы в обеих группах (рис. 3).

«Исследование BRIGHTER установило, что степень тяжести ишемии не влияет на остроту зрения в течение более 6 месяцев (рисунок 5). В исследовании CRYSTAL ишемия и степень ее тяжести на исходном уровне «не влияли на максимальную остроту зрения с коррекцией со временем», – отмечает Asso. Prof. Francesco Boscia.

«Что мы изучили из этого исследования: более 25% пациентов нуждаются в инъекциях каждые 3 месяца и только 20% пациентов нуждаются в инъекциях ежемесячно», – заключает Asso. Prof. Francesco Boscia.

В исследовании LUCAS были получены аналогичные результаты [21]. В ходе этого исследования сравнивались бевацизумаб и ранибизумаб в условиях TER, и было установлено стабильное сохранение улучшения остроты зрения, достигнутого во время фазы включения в исследование в течение 2 лет. Существуют также доказательства того, что это эффек-



Рисунок 1. Исследование SUSTAIN – лечение неоваскулярной возрастной дегенерации макулы

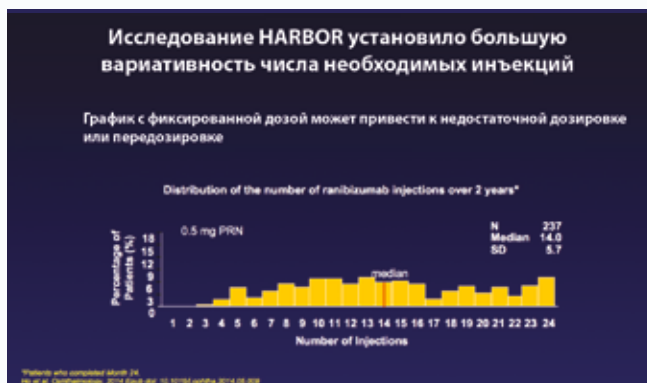


Рисунок 2. Исследование HARBOR – лечение неоваскулярной возрастной дегенерации макулы

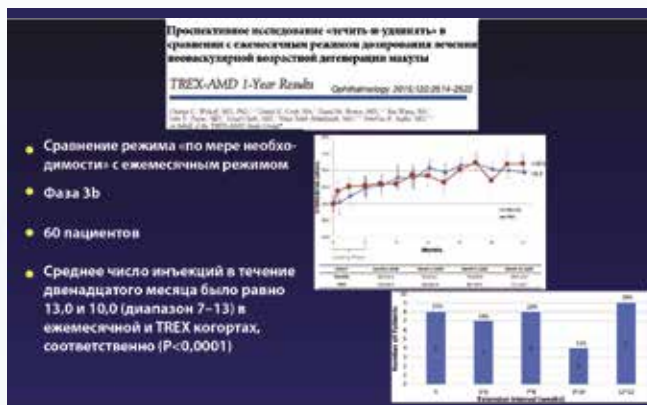


Рисунок 3. TREX – лечение неоваскулярной возрастной дегенерации макулы

тивный режим для лечения диабетического макулярного отека».

В исследовании RETAIN [22] проводилось сравнение ранибизумаба с лазерной терапией или без нее в режиме TER, или ранибизумаба в режиме применения по мере необходимости на основе индивидуализированных критериев TER, – отмечает Asso. Prof. Francesco Boscia.

«В обеих группах наблюдалось одинаковое функциональное улучшение и не было никаких существенных различий в контрольных группах через 12 и 24 месяца (рис. 4)», – сказал Asso. Prof. Francesco Boscia. TER способствовал «примерно 40% сокращению посещений пациентов и, приблизительно, у



Рисунок 4. Исследование RETAIN – диабетический отек желтого пятна

70% пациентов в режиме TER интервалы мониторинга были больше 2 месяцев».

Специалисты-ретинологи Европы сталкиваются со многими проблемами, отмечает Asso. Prof. Francesco Boscia. В Великобритании утвержден новый режим «лечить-и-удлинить» или «наблюдать-и-планировать»; в такой схеме терапевтического лечения, после фазы загрузки дозой, врачи делают инъекции только на стадии обострения заболевания, и удлиняют интервалы мониторинга для больных с заболеванием, протекающем стабильно [23]. Двухлетние результаты наблюдения показывают, что зрительная функция сохраняется с наименьшим количеством инъекций (в среднем – 2,2 месяца во время терапии на 2 году) [24, 25].

Два новых исследования BRIGHTER и CRYSTAL имели своей целью определить превосходство режима – применение препарата по необходимости на основе стабильности максимальной остроты зрения с коррекцией.

Исследование BRIGHTER [26] оценивало превосходство индивидуализированного режима применения ранибизумаба по мере необходимости с учетом критериев стабилизации с лазерной терапией или без нее, по отношению к терапии только лазером в течение 6 месяцев. Исследование CRYSTAL [27] тоже представляет собой исследование эффективности, которое включало режим применения ранибизумаба по мере необходимости», – говорит Asso. Prof. Francesco Boscia. В обоих исследованиях принимали участие большое число ишемизированных пациентов таким образом, чтобы оценить эффект макулярной ишемии на повышение остроты зрения. По шкале оценки ишемия



Рисунок 5. Исследование BRIGHTER – окклюзия ветки вены сетчатки



Рисунок 6. Исследование CRYSTAL – окклюзия центральной вены сетчатки

была классифицирована как низкая, умеренная или тяжелая. Результат этого исследования был в некотором роде неожиданным». В исследовании BRIGHTER установлено, что степень тяжести ишемии не влияет на остроту зрения в течение более 6 месяцев (рис. 5). В исследовании CRYSTAL ишемия и степень ее тяжести на исходном уровне «не влияли на максимальную остроту зрения с коррекцией со временем (рис. 6)», – отмечает исследователь.

С каждым годом увеличивается объем литературы, поддерживающей индивидуализированное лечение и сокращение общего лечения и тяжести инъекций для пациентов и клинических врачей, отмечает Asso. Prof. Francesco Boscia.

Обоснованность поиска инноваций в лечении заболеваний сетчатки

Нерешенные медицинские вопросы

Возрастная дегенерация макулы – это заболевание, которым страдают пожилые люди, – говорит Prof. Usha Chakravarthy, доктор наук, University of Belfast, Royal Victoria Hospital, Belfast, UK.

«Существует диапазон проявлений возрастной дегенерации макулы, начиная с ранней дегенерации макулы, которая почти не оказывает никакого влияния на зрительную функцию, и, заканчивая тяжелой потерей зрения, которая наступает на поздней стадии»,

– отмечает профессор. Именно поздняя стадия заболевания является самой неприятной в практике специалистов-ретинологов. На более поздних стадиях болезнь может развиваться в географическую атрофию сетчатки (ГАС) или в неоваскулярную возрастную дегенерацию макулы (ВМД), – заявляет Prof. Usha Chakravarthy, – при этом оба заболевания не являются взаимоисключающими. Ранняя ВМД и ГАС иногда упоминаются как «сухая возрастная дегенерация макулы».

Неоваскулярная ВМД, которая иногда именуется как влажная ВМД, включает ретинальное кровоизлияние и экссудацию в макулу, что ведет к полной обструкции рецептора, негативно влияя на зрение.

«В Великобритании наблюдается заметный рост случаев неоваскулярной ВМД в группах пожилых людей с распространенностью 4,8% среди пациентов, минимальный возраст которых составляет 65 лет, и 12,2% среди пациентов старше 80 лет. Имеется различие, связанное с половой принадлежностью», – сказала она. Различие, связанное с половой принадлежностью, объясняется тем, что женщины живут дольше, а также тем, что женщины больше подвержены возрастной дегенерации макулы. Естественное течение болезни включает «большое понижение зрения в течение нескольких месяцев, при этом в конечном итоге у большинства людей зрительная функция утрачивается полностью в течение 2 лет [2]».

В рандомизированных клинических исследованиях принято использовать буквенную таблицу Исследования ранней диабетической ретинопатии (ИРДР) для контроля над изменениями зрения. «Умеренное изменение зрения приравнивается к понижению зрения примерно на 15 букв, что представляет изменение на 3 строки по таблице (рис. 1)», – отмечает Prof. Usha Chakravarthy. Заметное изменение – это ухудшение зрения на 30 букв или примерно 6 строк.

«В исследовании ANCHOR [3] было отмечено, что исследователи могли впервые проследить за повышением остроты зрения у людей с неоваскулярной возрастной дегенерацией макулы», – говорит Prof. Usha Chakravarthy. «Что же на самом деле это означает с точки зрения наблюдений за нашими пациентами?», – спрашивает профессор. «Естественное развитие ВМД предполагает, что большая часть пациентов сможет увидеть только верхнюю строку таблицы ИРДР. После фотодинамической терапии среднее улучшение зрения представляло собой изменение на 1 строку в таблице ИРДР или примерно на 5 букв. После лечения Макугеном (пегаптант)б зрение улучшается примерно на 10 букв по сравнению с естественным течением болезни. После введения ранибизумаба у пациентов зрение улучшается на 3 строки или больше (рис. 1)».

К сожалению, по ее словам, на сегодняшний день ни в одном клиническом испытании невозможно восстановить нормальное зрение (20/20 или лучше). Есть, однако, три фактора макулярной морфологии, которые снижают остроту зрения при неоваскулярной возрастной дегенерации макулы: разрушение

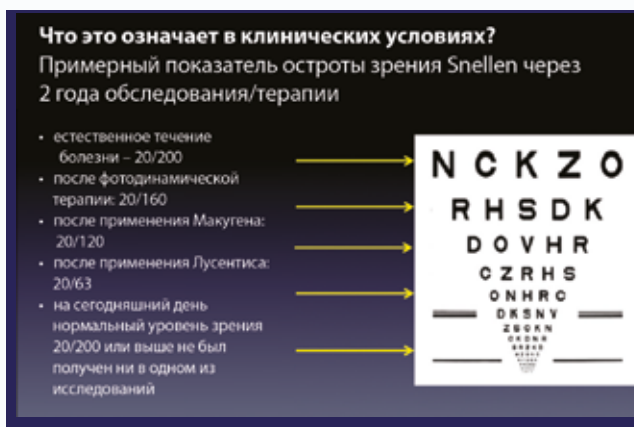


Рисунок 1

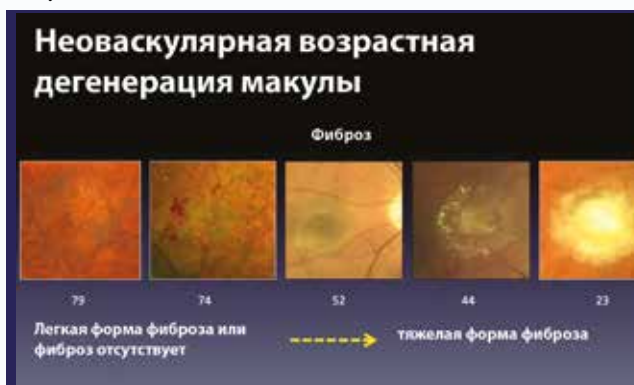


Рисунок 2.

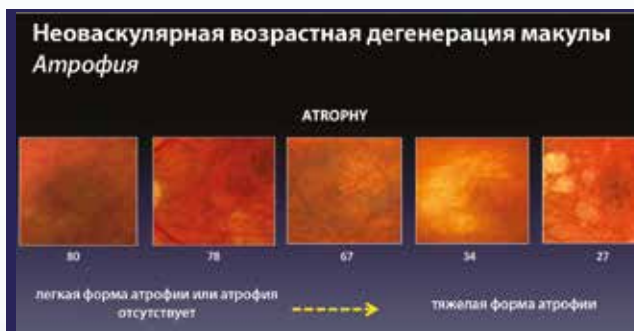


Рисунок 3.

ретинального пигментного эпителия, фиброз и атрофия.

Неоваскулярная возрастная дегенерация макулы, которая иногда именуется как влажная возрастная дегенерация макулы, включает ретинальное кровоизлияние и экссудацию в макулу, что ведет к полной обструкции рецептора, негативно влияя на зрение,
– отмечает Prof. Usha Chakravarthy.

«При разрушении ретинальный пигментный эпителий сворачивается и отрывается, оставляя обнаженную область, такое состояние абсолютно не гарантирует нормальный уровень зрения», – заключает Prof. Usha Chakravarthy. «На рисунке 2 демонстрируется эскалация фиброза с ухудшением зрения – с нормального до слабого. Это первое, что было описано в 2003 г., когда мы

изучали компоненты, разрушающие ретинальный пигментный эпителий с последующим влиянием на зрительную функцию при ВМД [4].

С введением анти-VEGF препаратов, «мы в определенной степени сокращаем фиброз, но ограничиваем ли мы атрофию?» – спрашивает Prof. Usha Chakravarthy. На рис. 3 вновь показана эскалация атрофии, «и все эти пациенты получали анти-VEGF терапию». «Когда нет фиброза или атрофии, острота зрения сохраняется на должном уровне, но, когда есть атрофия – даже в отсутствие фиброза – острота зрения понижается».

Toth L.A. и соавторы заявили о пользе применения анти-VEGF «даже при низкой остроте зрения [5], особенно в отсутствие фиброза и атрофии».

«Однако, что действительно важно для пациентов – это возможность читать и сохранять независимость» – отмечает Prof. Usha Chakravarthy.

«Так почему же мы разочарованы нашими результатами? Во-первых, мы не можем предотвращать определенные виды патологии, развивающиеся в макуле», – сказала Prof. Usha Chakravarthy. «Мы часто измеряем максимальную остроту зрения с коррекцией, но это не помогает отражать реальное состояние функции. Также имеются нереалистичные ожидания, касающиеся критериев включения в клинические испытания».

Например, Prof. Usha Chakravarthy описала пациента с улучшением зрения до 58 букв после лечения анти-VEGF препаратами, при начальном уровне – 48 букв, и рецидивом заболевания в период между 2 и 3 посещениями – с неизменной остротой зрения.

«Сохраняется несоответствие или неравенство между конечным значением остроты зрения и тем, что мы наблюдаем по морфологии сетчатки», – отмечает она.

«Опираясь на данные о функции и морфологии, примерно одна треть глаз, которые мы ежедневно лечим в клинической практике, не отвечает критериям включения в рандомизированные клинические исследования. Мы не можем сказать таким пациентам, что они получают тот же самый результат, который был получен в клинических испытаниях».

«То, что действительно важно для пациентов так это способность читать и быть независимыми, а в

Улучшение результатов лечения при помощи анти-VEGF терапии

Потенциальные показатели зрения для пациентов с повреждением сетчатки намного превосходят те показатели, которые были 15 лет назад, несмотря на это «как мы можем улучшить показатели сегодня и завтра?» – задался вопросом Prof. Ramin Tadayoni, Chairman, Hospital Lariboisiere and Professor of Ophthalmology, Universite Paris, France .



Рисунок 4.

этой конкретной возрастной группе, которая представлена пожилыми пациентами, еще и способность ухаживать за собой и заботиться о других», – говорит Prof. Usha Chakravarthy.

В кросс-секционном исследовании [7], проведенном Prof. Usha Chakravarthy и коллегами в 2004 г., оценивалось «примерно 200 участников с влажной ВМД или ГАС, по крайней мере, в одном глазу». «Мы измеряли максимальную остроту зрения с коррекцией, острота зрения вблизи и контраст. Мы спрашивали о том, могут ли они ухаживать за собой и окружающими людьми, и как они выполняют различные ежедневные задачи. Мы установили три уровня зрения».

«Тех людей, которые не могли заботиться о себе, мы отнесли к 1 уровню. Тех, кто мог заботиться о себе, мы отнесли ко 2 уровню. И тех, кто мог заботиться о себе и окружающих людях, мы отнесли к 3 уровню», – продолжает профессор.

Рисунок 4 иллюстрирует ключевые признаки исследования: было отмечено ухудшение среди тех, кто не мог заботиться о себе и имел самое низкое дистанционное зрение, остроту зрения вблизи и контраст, и тех, кто мог заботиться о себе и окружающих, имея лучшую функцию по трем показателям зрения.

«Таким образом, зрительная функция – очень важный физиологический аспект, который нужен нам для того, чтобы жить полноценной жизнью, а поддержание здоровья органов зрения крайне необходимо для благополучной старости», – заключает Prof. Usha Chakravarthy.

Первое, на что обратил внимание профессор: давайте определимся, что такое «улучшение»?

«Что касается пациента, то это ясно. Единственный наиболее важный фактор для пациентов – их зрение, и фактический показатель зрения, не обязательно выражается в буквах», – отметил он. Зрение улучшается (или повышается), когда пациенты с диабетическим макулярным отеком (ДМО) или неоваскулярной возрастной дегенерацией макулы получают анти-VEGF препараты благодаря удалению лишней жидкости и отека; при скоплении жидкости и развитии отека – зрение понижается.

«Мы знаем, что только у небольшого числа пациентов зрение будет лучше, чем 20/40 – когда часть сетчатки разрушена, и мы не можем ее восстановить», – сказал Prof. Ramin Tadayoni. «Вероятно, в этом кроется причина, по которой мы получаем разные результаты одного и того же лечения у разных пациентов».

В исследованиях VIEW, например, только у 33-39% из 2419 пациентов, получавших анти-VEGF препараты, зрение улучшилось до 20/40 или выше на 52 неделе [1].

«В то время как мы можем в некоторой степени управлять макулярным отеком, и сначала мы лечим отек для достижения лучших результатов у больных с ДМО, при возрастной дегенерации макулы сложно контролировать исходный критерий», – отмечает Prof. Ramin Tadayoni. «У некоторых пациентов 1 тип неоваскуляризации, у других – 2 тип, у некоторых – затронуты центральные сосуды, у других периферические: эти особенности невозможно изменить. Так как мы не можем изменить эти параметры, что можно сделать?»

Исследование PIER показало, что у 34% пациентов не было начальной реакции на терапию, а у 60% из тех, которые реагировали на терапию, зрение не улучшилось за первые 12 месяцев [12]. Исследование HORIZON установило, что через 5 лет у большей части пациентов зрение вернулось на исходный уровень [3]. В исследовании SEVEN-UP изучались 55 пациентов, которые были зачислены в исследования MARINA и ANCHOR и принимали участие в группах лечения, и было установлено, что через 7 лет средний показатель зрения упал ниже исходного показателя [4].

«Эти результаты применимы ко всему диапазону анти-VEGF препаратов», – заявил профессор, но подчеркнул, что в то время как зрение действительно медленно понижается после улучшения благодаря анти-VEGF терапии, «по сравнению с естественным течением заболевания, мы добились прогресса». Например, в исследовании HORIZON у пациентов, которые получали терапию, зрение ухудшилось в среднем на 0,1 буквы на пятый год, по сравнению со средней потерей на 16,1 букв в группе, где терапия не проводилась [3].

«Можем ли мы улучшить зрение и сохранить его? – профессор привел многочисленные факторы как результат прогрессирующего развития заболевания – фиброз, атрофия и кровотечение».

Prof. Ramin Tadayoni отмечает: «Если Вы посмотрите на исследования, в которых пациенты оценивались по фиксированному режиму [5], можно заключить, что это хороший способ сохранить зрение (рис. 1). Так, диагноз ВМД не является фатальным для зрения. Анти-VEGF терапия может контролировать проявления заболевания и тем самым улучшить зрение».

Пациенты в разных странах также по-другому реагируют на одно и то же лекарственное средство. Во Франции, например, Prof. Ramin Tadayoni отметил, что средняя острота зрения упала ниже основного показателя примерно на 570 день, а в Великобрита-

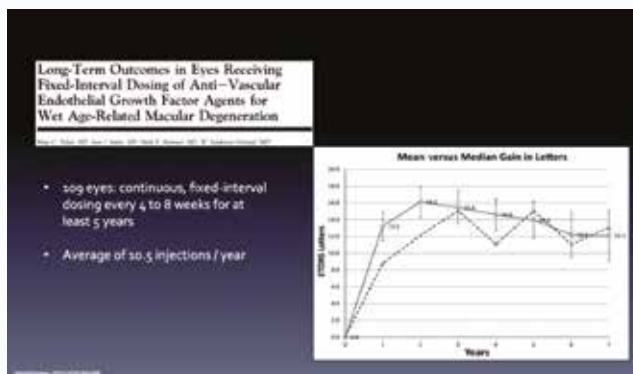


Рисунок 1.

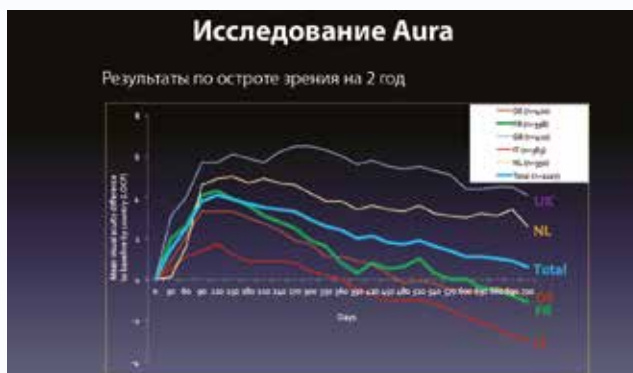


Рисунок 2.

«Единственный наиболее важный фактор для пациентов – это их зрение и фактический показатель зрения не обязательно выражается в единицах», – отмечает Prof. Ramin Tadayoni.

нии острота зрения возросла примерно на +5 букв в том же временном диапазоне (рис. 2).

«Мы знаем из исследования SEVEN-UP, что пациенты лучше переносили последовательные инъекции, чем переменный график инъекций», – сказал он. После 11 инъекций в период между 4 и 7 годами заключительная острота зрения была самой высокой: +3,9 букв.

Переход от строгого ежемесячного лечения на режим применения по мере необходимости может пагубно сказаться на течении заболевания, – отмечает Prof. Ramin Tadayoni.

«Мы хотели бы поменять режимы терапии, когда видим изменения в кривой. Мы знаем плюсы и минусы дозирования по мере необходимости или ежемесячного дозирования. Мы должны выбирать тот режим, который подходит для каждого случая (рис. 3)».

«Когда я говорил ранее, что важно выбрать режим лечения, который работает для каждого пациента, не перегружая клинику. Мы заметили по данным из AURA, что наши результаты во Франции оказались хуже, чем в других странах. Мы переоценили наш поток управления пациентами и поняли, что пациенты часто приходили в клинику и проводили много времени в наших кабинетах. Мы разработали «короткий путь» для того, чтобы ограничить число посещения пациентов до 1 раза в месяц с нахождением в отделении менее 2 часов». С це-

люю обеспечения комфорта для пациентов и увеличения времени, теперь среднее время, затрачиваемое на пациентов, составляет примерно 2 часа 20 минут, и «почти 100% пациентов хорошо и очень хорошо отзывались о новом расписании», – сказал Prof. Ramin Tadayoni.

«Мы изучили пациентов, которые получали терапию по мере необходимости, и которые должны были посещать клинику до 12 раз в год. До перехода на режим «короткого пути» они посещали клинику с частотой 6–7 раз в год. После перехода на указанный режим с гарантией, что пациент будет приходить один раз в месяц и проводить в клинике менее 2 часов, число визитов естественным образом выросло до 11 (рис. 4)», – заметил Prof. Ramin Tadayoni.

«Мы не единственная группа, изучающая вопрос оказания помощи», – сказал он. Konstantinos и коллеги [7] рассматривали понятие «виртуальных клиник», чтобы контролировать пациентов с ВМД и обнаружили, что показатели строгого соблюдения повысились, острота зрения улучшилась, а число инъекций имело незначительные отличия. Однако, Markun и коллеги [8] установили, что привычная модель оказания помощи не улучшила показатели остроты зрения.

«У нас есть хорошие препараты, много эффективных режимов терапии, и мы должны организовать оказание помощи на индивидуальной основе, чтобы привлечь пациентов в наши клиники для продолжения терапии. Мы оказываем помощь в пациенто-ориентированном формате, зная о своей обязанности предлагать лечение с эффектом более 5–7 лет. Мы должны продолжать ориентироваться на долгосрочные результаты и знать, как улучшить их», – заключил Prof. Ramin Tadayoni.

Новые горизонты лечения заболеваний сетчатки

Примечание редактора: в данном разделе приведена экспериментальная терапия, которая не доступна на рынке

«Мы на пороге изменений в сфере лечения возрастной неоваскулярной возрастной дегенерацией макулы, и я верю, что наша парадигма лечения будет кардинально отличаться в следующем году», – говорит Dr. Pravin Dugel, консультант по заболеваниям сетчатки глаза, Аризона, США. Он предсказывает новые способы лечения, опираясь на разностный вектор движения в данной сфере.

«Что такое разностный вектор движения? Это разница между тем, что мы делаем и тем, что нам следует делать», – сказал он. «Другими словами, это разница между клиническими исследованиями и нашей реальной жизнью. Если какая-либо стратегия уберет этот вектор или сузит его, хотя бы чуть-чуть, то это полностью изменит порядок нашей с вами практики».

В качестве примера Dr. Pravin Dugel привел широко известную дилемму, когда специалисты-ретиноло-

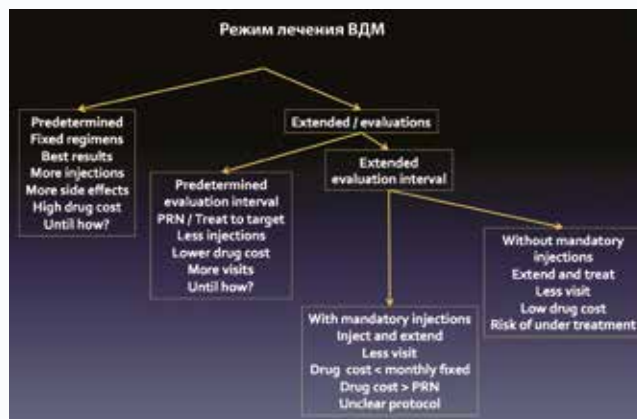


Рисунок 3.

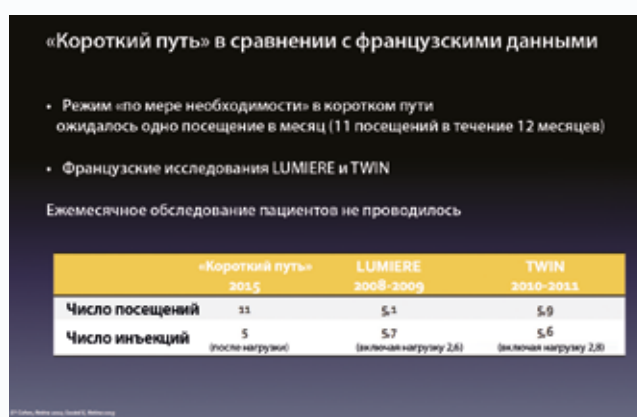


Рисунок 4.

«Важно выбрать правильный режим лечения, который работает для каждого пациента, и не перегружает клинику» – Prof. Ramin Tadayoni.

ги «просто не могут обеспечить необходимое число инъекций. Это вполне очевидная проблема. И сколько мы делаем инъекций? Складывается впечатление, что только половину от нужного числа инъекций».

При этом разностный вектор движения, по словам Dr. Pravin Dugel, носит физиологический характер, приводя в пример случай 70-летней пациентки, живущей самостоятельно и вполне нормально, пока не проявился фиброз и ухудшилось зрение.

«Когда она обратилась ко мне, ее зрение было на уровне 20/200. Из-за условий ее страховки в течение многих лет я назначал ей бевацизумаб, ее зрение улучшилось до 20/40», – сказал Dr. Pravin Dugel. «Она продолжала применять препарат, однако оптическая когерентная томография показывала сухость оболочки глаз, и пациентка постепенно потеряла зрение». Prof. Usha Chakravarthy упоминала некоторые причины: рубцевание и фиброз. Замена одного доступного в настоящее время анти-VEGF препарата на другой, в такой ситуации будет малоэффективным».

Согласно его реальным данным, полученным из Американской электронной базы данных медицин-

ской документации, «время лечения не сокращается, вне зависимости от того, начинаете ли вы лечение с афлиберцепта, а потом заменяете его ранибизумабом, или наоборот», – продолжил он. «Кажется, это не влияет на долгосрочные результаты для зрения или краткосрочное улучшение показателей».

Даже после того как данные были разбиты на категории пациентов с хорошим зрением (<69 букв) или плохим зрением (≥69 букв), «особой разницы не было». «Просто казалось, что не было смысла в замене препаратов (рис. 1 и 2)», – отмечает Dr. Pravin Dugel. И даже когда мы разделили пациентов на тех, кто потерял зрение, и тех, у кого хорошее зрение, складывалось впечатление, что вообще не было никакой разницы. Когда мы продолжили делить пациентов, чтобы узнать, будет ли какая-либо группа, которая могла бы получить пользу – мы не увидели никакой пользы. В настоящее время нет точного ответа, как говорит доктор Dr. Pravin Dugel, возможно, он появится в будущем.

«Мы знаем, что неоваскуляризация – это сложный процесс. Мы также знаем, что VEGF является неотъемлемой частью процесса». Таким образом, одно очевидное решение заключается в том, чтобы сильнее заблокировать VEGF».

«Среди потенциальных решений: RTH 258, или бролуцизумаб – маленькое, одноцепочечное антитело, которое примерно в половину меньше ранибизумаба», – заключает Dr. Pravin Dugel.

«Идея состоит в том, что одноклеточное антитело пришло в ткани, больше направляя лекарственное средство в цель с возможным снижением системного воздействия», – отметил он. Ранние фазовые исследования «показывают, что бролуцизумаб может уменьшать центральную надфовеальную толщину немного сильнее, чем ранибизумаб. Другие ранние фазовые исследования показали, что бролуцизумаб может обеспечивать небольшое повышение остроты зрения. В равном анализе и анализе последовательного удлинения, бролуцизумаб обеспечивал низкое число случаев восстановительной терапии. Продолжительность терапии также может быть более длительной (данные из архива Алкон)». Примерно половина пациентов, которые получали бролуцизумаб, хорошо перенесли удлинение интервалов инъекций.

Как заявил Dr. Pravin Dugel, DARPin – другая растущая область исследования.

«Abicipar Pegol – естественный белок группы анкиринов. Эти белки формируются и действуют столько, сколько нужно. DARPin имеет длительный период полураспада и хорошую связывающую способность, отсюда и предположение, что он может действовать дольше, чем имеющиеся виды анти-VEGF терапии. Ранее фазовое исследование REACH (Clinicaltrials.gov.NCT01397409, данные из архива Allergan) дало обнадеживающие результаты, с кульминацией в исследованиях фазы 3 SEQUOIA



Рисунок 1.



Рисунок 2.

и CEDAR, которые осуществляются в настоящее время с участием до 900 пациентов в каждом исследовании.

Также на горизонте разработка оптимальных систем применения анти-VEGF (рис.3).

К сожалению, в этой области, последние новости немного разочаровали», – сказал он.

«Две компании оценивали методы генной терапии – Genzyme – введение в стекловидное тело и Avalanche – субретинальные инъекции – однако неутешительные результаты стали причиной прекращения исследований».

В компании Neurotech разрабатывается инкапсулированная технология подачи анти-VEGF препарата: капсулу можно вводить и удалять по желанию», – говорит он. «К сожалению, исследование было остановлено, потому что эта технология оказалась неэффективной для пациентов с неоваскулярной ВМД».

Продолжаются исследования «высоко современной помпы: помпы с возможностью восполнения, которая состоит из нескольких микронасосов, которые можно точно запрограммировать». Система введения Genentech предусматривает использование восполняемого порта подкожно-инъективного введения препаратов.

На сегодняшний день комбинированная терапия, по словам Dr. Pravin Dugel, «это возможно самый оптимальный вариант лечения».

«Полагаю, что мы достигли максимального эффекта в нашей действующей анти-VEGF монотерапии с точки зрения удобства и физиологии», – заключает Dr. Pravin Dugel.

RG-7716, разработанный совместно компаниями Genentech и Roche, представляет собой «изящно структурированную молекулу. Благодаря запатентованной технологии CrossMab возможно создание группы анти-VEGF-A и анти-ANG2 в единственной молекуле. Когда ANG2 связывается или ингибируется, происходит стабилизация сосудов», – говорит Dr. Pravin Dugel. «Участок ФК – создан специально для офтальмологии. Исследование фазы 1 RG-7716 достигло конечной точки безопасности, а также биологического сигнала. В исследовании однократной дозы наблюдалось улучшение зрения на +7 букв. В исследовании многократной дозы (данные архива Roche/Genentech) с группой по 6 мг зрение улучшилось на +7,5 букв, а толщина центральной надфовеальной области сократилась более чем на 100 микрон».

«Лактат скваламина имеет очень широкий спектр действия и представляет собой раствор для местного применения», – отмечает Dr. Pravin Dugel. «Он был получен от акулы-катрана и масштабно ингибирует VEGF, тромбоцитарный фактор роста (ТФР), основной фактор роста фибробласта. В исследовании IMPACT фазе 2 было вынесено предположение, что скваламин может оказывать положительный эффект при условии небольшого числа скрытой характеристики сосудов и большего числа сосудов нормального типа».

Исследование OPT-302 подвергает оценке определение: может ли полное ингибирование VEGF-факторов помочь пациентам, невосприимчивым к изолированному ингибированию VEGF-A. Когда мы ингибируем VEGF-A, мы повышаем регуляцию VEGF-C и VEGF-D факторов.

Исследование OPT-302 может использоваться в случае неполного реагирования на ингибирование VEGF-C, а также VEGF-D».

Пегплераниб опережает всех в плане развития, и продолжается изучение его влияния на течение неоваскуляризации. Существует специфический тип клеток, которые положительно регулируют выработку ТФР, который в свою очередь способствуют развитию перicytтов на задней поверхности неосудистого комплекса, как защита от анти-VEGF препаратов. Такой аспект может быть источником резистентности, которую мы наблюдаем», – отметил Dr. Pravin Dugel. «При двойном ингибировании происходит химический распад перicytтов, что обнажает эндотелиальный комплекс, обеспечивая тем самым более высокую эффективность анти-VEGF-A препаратов».

Пегплераниб является аптамером (олигонуклеотидная молекула), которая может изменить

Длительное введение анти-ФРЭС в глаз

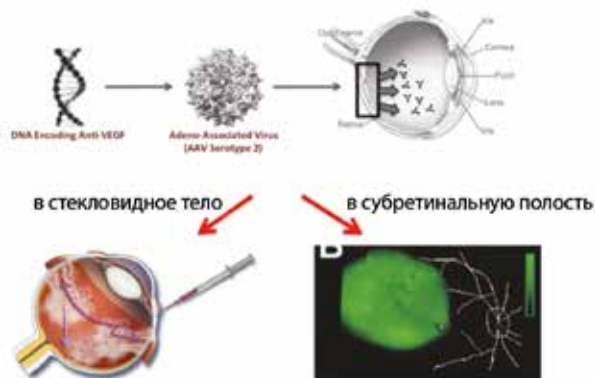


Рисунок 3.

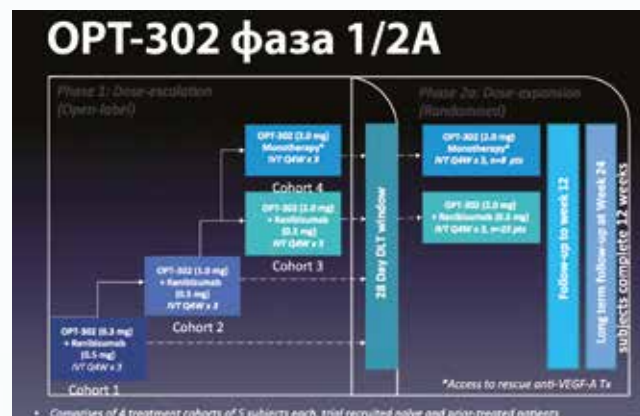


Рисунок 4. Сравнение 4 видов (когорт) терапии из 5 субъектов каждая, в исследовании участвовали пациенты, которые не получали терапию, и пациенты, которые предварительно получали терапию

течение болезни, согласно Dr. Pravin Dugel. «Он может менять течение болезни, разделяя эти перicytты, обнажая эндотелиальные клетки. Самое масштабное исследование по влиянию на сетчатку глаза фазы 2b говорит об улучшении на 4,1 буквы (62%) при комбинированной терапии: самая высокая доза в сравнении только с одним ранибизумабом (рис. 4)».

Пегплераниб имел классическую кривую «доза-эффект»; на 6 месяце «кривые» были нисходящими, указывая на возможное улучшение в будущем. В 3 фазе регистрационного испытания только завершился набор пациентов.

«В заключение хочу отметить, что мы достигли максимального клинического эффекта в действующей анти-VEGF монотерапии, с точки зрения логистики и физиологии. Потенциально новые стратегии включают в себя более совершенные системы введения анти-VEGF-A или их комбинационную терапию», – заключил Dr. Pravin Dugel.

Поиск новых горизонтов в офтальмологии

Возрастная дегенерация макулы «в действительности является хорошо изученным многофакторным комплексным заболеванием с поздним началом», – Prof. Frank G. Holz, University of Bonn, Germany. «Совершен колоссальный прогресс в изучении наследственных и биологических факторов за счет совмещения фундаментальной науки и клинических данных, при этом полученные знания прокладывают путь к новым целям в сфере новых разработок лекарственных средств», – отмечает Prof. Frank G. Holz.

«Несмотря на постоянно совершенствующиеся диагностические инструменты и устройства визуализации, а также огромные достижения, на протяжении данного симпозиума мы слышали о том, что в случаях ВМД многие медицинские аспекты до сих пор не являются решенными», – заметил Prof. Frank G. Holz. Самыми сложными из них являются вопросы лечения пациентов, слабо реагирующих или вовсе не реагирующих на лечение, уменьшение тяжести терапии, лечение разных подтипов ВМД, включая полиповидную хориоидальную васкулопатию, ретикулярную ангиоматозную пролиферацию и пассивную хориоидальную неоваскуляризацию в промежуточной стадии ВМД – фенотипы ВМД, которые реагируют на лечение несколько иначе, чем классический фенотип или хронический хориоидальный фенотип.

«Мы узнали от Dr. Pravin Dugel, что мы должны делать в случаях фиброза, атрофии и кровоизлияний. В итоге, мы увидели, что «Святой Грааль» терапии ВМД заключается в своевременном вмешательстве на ранней и промежуточной стадиях ВМД для предупреждения развития поздней стадии заболевания», – отметил Prof. Frank G. Holz.

Однозначным для ранней диагностики заболевания является использование средств визуализации, доступных в настоящее время. На рисунке 1 показана типичная ситуация, когда «мы не только видим реакцию на анти-VEGF терапию, но и то, как мы принимаем решение о лечении, опираясь на результаты оптической когерентной томографии (ОКТ), хотя иногда результаты сложно интерпретировать». «Рис. 1 показывает ретикулярные псевдодрузы, которые мы все здесь видели. Но ОКТ может помочь подтвердить сетчатое положение на неправильной стороне ретиального пигментного эпителия. Обычные друзы находятся под ретиальным пигментным эпителием, а на рис. 1 они расположены выше».

Когда клиницисты смогли впервые получить изображение аномалий, они решили, что аномалии безвредны, но потом было установлено, что это токсичный материал. «Мы до сих пор не знаем, как очистить сетчатку от этого токсичного вредного материала. И этот фактор оказывает свое влияние», – отметил Prof. Frank G. Holz. После улучшения разрешения изображений клиницисты могут теперь четко определять дисфункцию сетчатки.

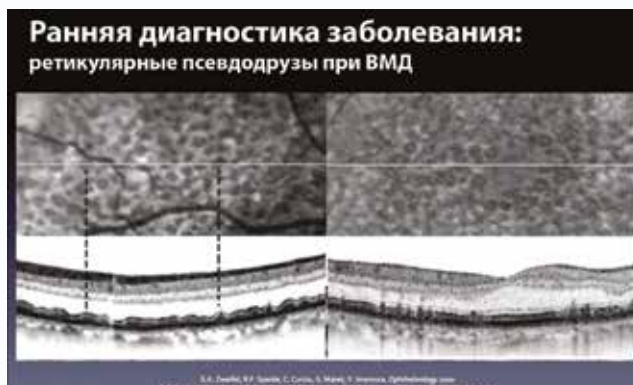


Рисунок 1.

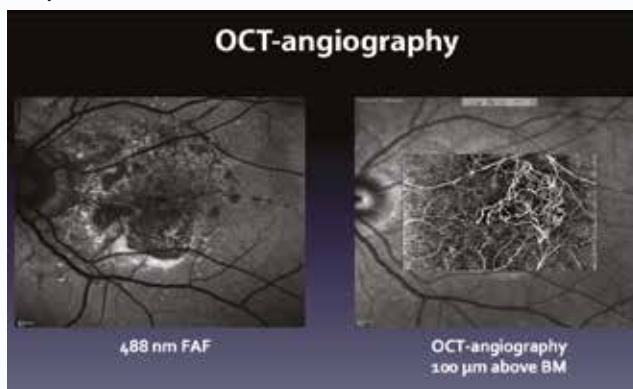


Рисунок 2.

«ОКТ-ангиография способствует вытеснению инвазивной ангиографии флуоресцеином и индоцианином, и я полагаю, что мы начнем использовать ОКТ-ангиографию для диагностики значительной доли влажной ВМД», – заметил Prof. Frank G. Holz. На рис. 2 показано, каким четким стало изображение даже там, «где мы видим экссудацию, при этом мы не нуждаемся в дополнительной информации о проницаемости. Посмотрите на различия в детализации изображений ангиографии флуоресцеином и индоцианином и ОКТ ангиографии», обратил внимание Prof. Frank G. Holz.

«В случае с заболеваниями сетчатки многие медицинские нужды до сих пор не решены, – отмечает Prof. Frank G. Holz.»

Однако более качественные изображения, получаемые при обследовании, заставляют задавать еще больше вопросов: «Должны ли мы лечить новые сосуды над оболочкой Бруха? Они – «друзья» или «враги»? Могут ли они питать сетчатку еще лучше, и можно ли продлить существование слоя нервных волокон сетчатки», – задает вопросы Prof. Frank G. Holz. ОКТ-ангиография – неинвазивный метод, который может помочь перевести флуоресцеин ангиографию и ангиографию с индоцианином зеленым в категорию вторичных методов диагностики.

Сканирующий лазерный офтальмоскоп с адаптивной оптикой, по существу, представляет собой «психологию единственной клетки. Вы видите не только отдельные фоторецепторы, вы также можете стимулировать каждый рецептор. Таким образом, это может стать вкладом в будущее – в раннюю диагностику заболевания и экспериментальные вмешательства на ранней стадии до появления

морфологических повреждений на ОКТ. Еще раз повторю, эти задумки еще на стадии разработки».

В конечном счете, как сказал профессор, молекулярное изображение обеспечит более раннюю диагностику заболевания и контроль над терапией.

«Офтальмология снова на передовой линии по сравнению с другими областями медицины. У нас есть прекрасные оптические условия – мы не должны пробиваться через волосяной покров или внутренние органы», – сказал он. Молекулярные данные изображений *in vivo* обеспечивают мониторинг молекулы интраокулярного сосудистого фактора эндотелиального роста (VEGF), таким образом «для того, чтобы замерить повышенную регуляцию VEGF до экссудации. В будущем мы можем лечить наших пациентов в более индивидуальном порядке до того, как проявятся морфологические изменения. Это поможет улучшить показатели зрения».

«Как мы уже узнали ранее, даже если мы успешно будем лечить наших пациентов и предотвращать макулярный отек, в случае развития атрофии пациент потеряет зрение несмотря на удачную антиэкссудативную терапию», – заметил Prof. Frank G. Holz. «Все исследования CATT, IVAN и HARBOR показали, что к 24 месяцу, примерно у 30% пациентов развивается атрофия, несмотря на ежемесячное лечение. Мы просто не знаем с какими именно пациентами это может случиться (рис. 3)», – отмечает профессор.

Также неизвестно, провоцируют ли анти-VEGF инъекции географическую атрофию сетчатки (ГАС).

По словам Prof. Frank G. Holz, щадящие методы терапии фовеальной области имеют очень большую важность для ГАС. Они подпитывают исследования, направленные на то, чтобы замедлить или в идеале остановить патологический процесс [5].

«В настоящее время проводится исследование инновационной терапии, направленной на недавно выявленные патофизиологические пути развития ГАС», – говорит Prof. Frank G. Holz.

«Как указал Dr. Pravin Dugel на новые формулы, находящиеся в разработке, некоторые из них имеют высокий потенциал, другие оказались неудовлетворительными». Однако, что касается возрастной дегенерации макулы или ГАС, один из самых многообещающих препаратов – лампализумаб, – сказал Prof. Frank G. Holz. Этот дополнительный фактор D ингибирует иницирование/увеличение альтернативного пути.

Не имея одобренной терапии, поиск решения для лечения ГАС, становится приоритетом для большинства, – заметил Prof. Frank G. Holz.

Исследование MAHALO фазы 2 (данные архива «Genentech») подтвердило дифференциальную терапевтическую реакцию на лампализумаб. Имел место биологический сигнал эффективности на 18 месяце во время ежемесячного применения лампализумаба по сравнению с плацебо. В настоящее время проводятся масштабные исследования фазы 3, давая надежду на то, что будут предоставлены четкие ответы о целесо-

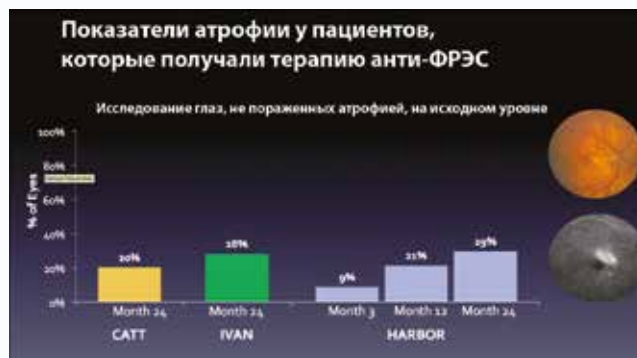


Рисунок 3.

Длительное введение препарата



Рисунок 4.

образности лампализумаба для длительного срока применения.

«В будущем мы, возможно, также должны менять порядок отбора пациентов. Ранние исследования лампализумаба установили, что он хорошо переносился пациентами с определенным генетическим профилем». Атрофия не ограничивается макулой; «в конечном итоге ВМД – это не заболевание макулы. Это панретинальное заболевание», – заключил Prof. Frank G. Holz. На рис. 4 показаны некоторые виды устройств введения лекарственных средств и виды терапии, которые рассматривались для лечения ВМД [6].

«Мы до сих пор пребываем в неведении, когда возникает необходимость в подборе терапии для возрастной дегенерации макулы»,
– отметил Prof. Frank G. Holz.

«Терапия стволовыми клетками может дать положительный эффект, но она до сих пор до конца не изучена. Пока не будет найден способ, при помощи которого стволовые клетки будут напрямую воспроизводить фоторецепторы пигментного эпителия сетчатки и возвращаться обратно в глаза, данному виду терапии предстоит пройти долгий путь развития».

Повышение качества диагностики, получение больше информации в понимании ВМД и способах ее лечения, а также растущий интерес к разработкам новых способов терапии – сегодня все это направлено на пользу пациентам и способствует дальнейшему совершенствованию способов терапии. ■

ИСТОЧНИКИ

ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕТЧАТКИ ГЛАЗ РАЗРАБОТКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕТЧАТКИ ГЛАЗ

1. VanNewkirkMR, Nanjan MB, Wang JJ, et al. The prevalence of age-related maculopathy: the visual impairment project. *Ophthalmology*. 2000;107(8):1593-1600.
2. Lucentis [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech Inc., 2014.
3. Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(8):859-870.
4. Tano Y, Ohji M, Group E-IS. EXTEND-I: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(3):309-316.
5. Zhao J, Li X, Tang S, et al. EXTEND II: an open-label phase III multicentre study to evaluate efficacy and safety of ranibizumab in Chinese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *BioDrugs*. 2014;28(6):527-536.
6. Kwon OW, Lee FL, Chung H, et al. EXTEND III: efficacy and safety of ranibizumab in South Korean and Taiwanese patients with subfoveal CNV secondary to AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(10):1467-1476.
7. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in Age-Related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI Study. *Ophthalmology*. 2012.
8. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-1431.
9. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-1444.
10. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65 e5.
11. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239-248.
12. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148(1):43-58 e1.
13. Holz fG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011;118(4):663-671
14. Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, et al. Clinical efficacy and safety of ranibizumab versus dexamethasone for central retinal vein occlusion (COMRADE C): A European label study. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:258-267.
15. Ohno-Matsui K, Lai TY, Lanzetta P, et al. Visual acuity outcomes and ranibizumab treatment exposure in East-Asian and Caucasian MYOPIC CNV patients: A post hoc subgroup analysis from the RADIANCE Study. Presented at: World Ophthalmology Congress. Tokyo, 2014.
16. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, et al. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014;121(3):682-692 e2.

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ НЕВАСКУЛЯРНОЙ ХОРИОИДЕИ

1. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115(1):116-126.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-1431.
3. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1432-1444.
4. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65 e5.
5. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239-248.
6. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011;118(5):831-839.
7. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011;118(4):663-671.
8. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, et al. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1731-1739.
9. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364:1897-1908.
10. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193-201.
11. Koh AH, Expert PCVP, Chen LJ, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina* 2013;33(4):686-716.
12. Wong CW, Wong TY, Cheung CM. Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Asians. *J Gin Med*. 2015;4(5):782-821.
13. Kokame GT, Yeung L, Teramoto K, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy exudation and hemorrhage: results of monthly ranibizumab therapy at one year. *Ophthalmologica*. 2014;231(2):94-102.
14. Jjiri S, Sugiyama K. Short-term efficacy of intravitreal aflibercept for patients with treatment-naive polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Gin Exp Ophthalmol* 2015;253(3):351-357.
15. Inoue M, Arakawa A, Yamane S, Kadosono K. Short-term efficacy of intravitreal aflibercept in treatment-naive patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2014;34(11):2178-2184.
16. Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012;32(8):1453-1464.
17. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, et al. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014;121(3):682-692 e2.
18. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research G, Maguire MG, Martin DF, et al. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of

neovascular age-related macular degeneration: The comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1751-1761.

19. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):209-213 e2.
20. Cackett PD, Borooah S, Gavin M, et al. Intravitreal ranibizumab treatment of wet macular degeneration in SE Scotland – effect on blindness rates and 5 year follow up data. Presented at: ARVO; May 5, 2013; Seattle, Wash.
21. Bressler NM, Doan QV, Varma R, et al. Estimated cases of legal blindness and visual impairment avoided using ranibizumab for choroidal neovascularization: non-Hispanic white population in the United States with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(6):709-717.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

1. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-1203.
2. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: Two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2016 123(6):1351-1359.
3. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013-2022.
4. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
5. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013-2022.
6. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077 e35.
7. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(8):1658-1665.
8. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1819-1826.
9. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Eifurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;21(11):2247-2254.
10. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1078-1086 e2.
11. Prunte C. Efficacy and safety of ranibizumab in two treat and extend (T&E) versus pro re nata (PRN) treatment regimens in patients with visual impairment due to diabetic macular edema: 24-month results of RETAIN study. Poster presented at: ARVO; May 4-8, 2014; Orlando, FL:
12. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399-2405.

ПЕРЕОЦЕНКА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕТЧАТКИ НА ОСНОВАНИИ НОВЫХ НАУЧНЫХ ДАННЫХ

1. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-1444.
2. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013-2022.
3. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
4. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-1431.
5. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239-248.
6. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011;118(5):831-839.
7. Muether PS, Droege KM, Fauser S. Vascular endothelial growth factor suppression times in patients with diabetic macular oedema treated with ranibizumab. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(2):179-181.
8. Muether PS, Hermann MM, Droge K, et al. Long-term stability of vascular endothelial growth factor suppression time under ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(5):989-993 e2.
9. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011;118(4):663-671.
10. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2181-2192.
11. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9900):1258-1267.
12. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab to Treat Neovascular Age-related Macular Degeneration: One-Year Findings from the IVAN Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-1411.
13. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364:1897-1908.
14. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Eifurth U, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014;21(11):2247-2254.
15. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):220-226.
16. Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):679-680.
17. Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. "Treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2009;29(10):1424-1431.
18. Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. Long-term follow-up for type 1 (subretinal pigment epithelium) neovascularization using a modified "treat and extend" dosing regimen of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2010;30(9):1368-1375.
19. Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, et al. Treat and extend regimens with anti-VEGF regimens in retinal diseases: A Literature Review and

- Consensus Recommendations. *Retina*. 2015;35(8):1489-1506.
20. Wyckoff CC, Croft DE, Brown DM, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2514-2522.
 21. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadottir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015;122(1):146-152.
 22. Prunte C. Efficacy and safety of ranibizumab in two treat and extend (T&E) versus pro re nata (PRN) treatment regimens in patients with visual impairment due to diabetic macular edema: 24-month results of RETAIN study. Poster presented at: ARVO; May 4-8, 2014; Orlando, FL.
 23. Mantel I, Niderprim SA, Gianniu C, et al. Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1192-1196.
 24. Gianniu C, Dirani A, Ferrini W, et al. Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration: how to alleviate the clinical burden with maintained functional results. *Eye (Lond)*. 2015;29(3):450-451.
 25. Gianniu C, Dirani A, Ferrini W, et al. Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration: how to alleviate the clinical burden with maintained functional results. *Eye (Lond)*. 2015;29(3):342-349.
 26. Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, et al. Individualized stabilization criteria-driven ranibizumab versus laser in branch retinal vein occlusion: Six-month results of BRIGHTER. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1332-1344.
 27. Larsen M, Waldstein SM, Boscia F, et al. Individualized ranibizumab regimen driven by stabilization criteria for central retinal vein occlusion: Twelve-month results of the CRYSTAL study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1101-1111.

ОБОСНОВАННОСТЬ ПОИСКА ИННОВАЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕТЧАТКИ

НЕРЕШЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ВОПРОСЫ

1. Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, et al. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *Br J Ophthalmol* 2012;96(5):752-756.
2. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115(1):116-126.
3. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65 e5.
4. Hogg R, Curry E, Muldrew A, et al. Identification of lesion components that influence visual function in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(5):609-614.
5. Toth LA, Stevenson M, Chakravarthy U. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration: outcomes in eyes with poor initial vision. *Retina*. 2015;35(10):1957-1963.
6. George S, Cooke C, Chakravarthy U. Exudative AMD subtypes and eligibility for treatment with ranibizumab. *Eye (Lond)* 2010;24(7):1247-1251.
7. Stevenson MR, Hart PM, Montgomery AM, et al. Reduced vision in older adults with age related macular degeneration interferes with ability to care for self and impairs role as carer. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(9):1125-1130.
5. Peden MC, Suner IJ, Hammer ME, Grizzard WS. Long-term outcomes in eyes receiving fixed-interval dosing of anti-vascular endothelial growth factor agents for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(4):803-808.
6. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):220-226.
7. Tsaousis KT, Empeslidis T, Konidaris VE, et al. The concept of virtual clinics in monitoring patients with age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(5):e353-5.
8. Markun S, Dishy A, Neuner-Jehle S, et al. The chronic care for wet age related macular degeneration (CHARMED) study: a randomized controlled trial. *PLoSOne*. 2015;10(11):e0143085.

НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕТЧАТКИ

1. Milnes F, Griner R, Ferreira A, et al. Clinical outcomes of treatment switching in neovascular age-related macular degeneration: a retrospective cohort study in the United States using electronic medical records. Presented at: ARVO; May 1-5, 2016; Seattle, Wash.
2. Jaffe GJ, Elliott D, Wells JA, et al. A phase 1 study of intravitreal E10030 in combination with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016;123(1):78-85.

ПОИСК НОВЫХ ГОРИЗОНТОВ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПОМОЩИ АНТИ-VEGF ТЕРАПИИ

1. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193-201.
2. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239-248.
3. Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON: An open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1175-1183.
4. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11):2292-2299.
1. Zweifel SA, Spaide RF, Curcio CA, et al. Reticular pseudodrusen are subretinal drusenoid deposits. *Ophthalmology*. 2010;117(2):303-312 e1.
2. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011; 364:1897-1908.
3. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9900):1258-1267.
4. Sadda SR. Development of atrophy in neovascular AMD treated with anti-VEGF therapy: Results of the HARBOR Study. Poster presented at: American Academy of Ophthalmology Retina Subspecialty Day. Chicago, IL; Oct. 17, 2014.
5. Lindner M, Boker A, Mauschitz MM, et al. Directional kinetics of geographic atrophy progression in age-related macular degeneration with foveal sparing. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1356-1365.
6. Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M. Recent developments in the treatment of age-related macular degeneration. *J Gin Invest*. 2014;124(4):1430-1438.

De Gustibus

Доверяй, но проверяй, или еще раз о доказательной медицине

Г.А. Герасимов – д.м.н., профессор
Глобальная сеть по йоду, г. Москва

В повседневной практике нам часто нужно оценивать, какие методы диагностики и лечения заслуживают доверия, а какие нет. Но не всякая научная публикация является надежным источником информации – тут существует определенная иерархия доказательности. В обзоре обсуждается, как на практике применять принцип «доверяй, но проверяй» при анализе научной медицинской литературы.

Ключевые слова: доказательная медицина, радиация, витамин А, бальнеотерапия.

G.A. Gerasimov – Dr.M.Sc., Professor
Iodine Global Network, Moscow

Trust but verify, or once again about evidence based medicine

In everyday life doctors have to verify whether they can trust certain diagnostic procedures and treatment methods. There are different study types that vary in terms of their validity. This article reviews application of famous approach «trust but verify» to the selection of medical literature.

Keywords: evidence based medicine, radiation, vitamin A, balneotherapy.

Особая прелесть перелетов в аэропорты Юго-Восточной Азии (Вьетнам, Таиланд, Сингапур) состоит в том, что после длительного путешествия есть возможность быстро и за довольно умеренную цену сделать массаж отекавших и уставших от многочасовой бездвиженности стоп, часто прямо в терминале аэропорта, что особенно удобно, если у вас есть немного времени до посадки на стыковочный рейс. В процессе массажа вам обязательно расскажут о том, что это не просто оздоровительная процедура, но вариант рефлексотерапии, при котором путем давления на определенные участки стопы можно воздействовать на функцию тех или иных органов тела, улучшить гомеостаз организма и даже вывести из него токсины.

Конечно, как колумнисту тиреоидологического журнала мне особенно был приятен массаж вокруг подушечек стопы у большого пальца, где предположительно располагается зона ответственности щитовидной железы. Однако для ощущения положительного эффекта от массажа стоп мне вовсе не обязательно было знать теорию Аюрведы и тем более проверять ее на соответствие современным научным знаниям. Мне было хорошо и без привлечения доказательной медицины (ДМ).

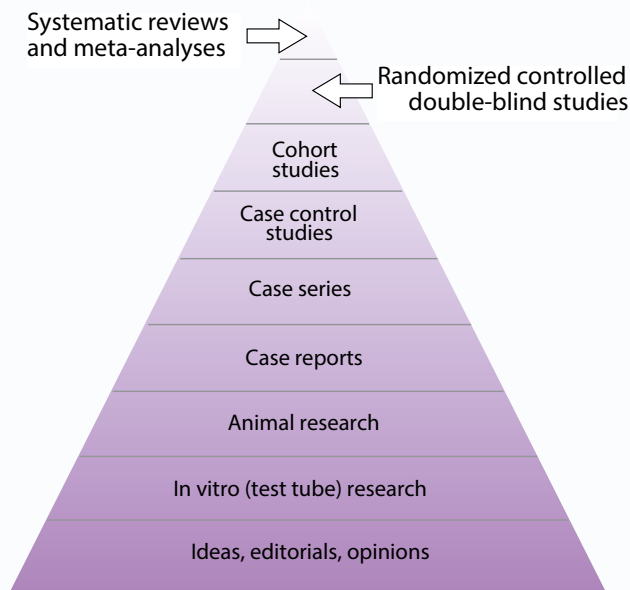
Но если вопрос касается более сложных материй, чем массаж подушечек стопы, то, очевидно, нужны более точные доказательства эффективности, надежности и безопасности диагностической или лечебной процедуры (тем более – лекарственного средства), за которыми уже нужно будет обратиться к научной литературе. Как не все йогурты одинаково полезны, так и не всякая научная публикация является надежным

источником информации – тут существует определенная иерархия доказательности. Например, та, что представлена на рисунке. Рассмотрим ее, восходя от подножия к вершине пирамиды.

В самом низу пирамиды познания располагаются **идеи, редакционные статьи и мнения** (ideas, editorials and opinions). Увы, мои уважаемые читатели, та статья, которую вы читаете именно сейчас, как раз попадает под категорию идей и мнений. С самого начала сотрудничества с журналом я самонадеянно назвал колонку «De Gusbibus...», или «О вкусах... (не спорят)», и излагаю в ней свою собственную точку зрения (вполне возможно – субъективную).

Следующими в иерархии являются исследования *in vitro*, т.е. выполненные в пробирке или чашке Петри с культурами тканей или заразными микробами. Они чрезвычайно полезны и необходимы, но степень доверия к ним не столь велика, равно как и к исследованиям на **экспериментальных животных** (animal research). Поэтому они тоже располагаются у подножия пирамиды.

По мере восхождения ввысь степень достоверности научных статей возрастает. Публикации отдельных **клинических случаев** (case reports, или заметки из практики) или нескольких случаев сразу (case series) часто является первым звонком о новой грозной опасности. Так было 35 лет тому назад, когда было опубликовано первое сообщение о случае ВИЧ/СПИДа. Так случилось и совсем недавно, когда было сообщено о случаях микроцефалии у детей в странах Южной и Центральной Америки, матери которых были инфицированы вирусом Зика.



Иерархическая пирамида степени доказательности медицинских исследований: те, что ближе к вершине пирамиды, имеют большую степень научной достоверности, чем располагающиеся у ее подножия [1].

Но наиболее частыми, и не только в отечественных медицинских журналах, являются исследования из серии «случай-контроль» (case control studies). Это когда мы сравниваем клинические или лабораторные показатели у группы пациентов с каким-либо заболеванием с контрольной группой. Или оцениваем эффект лекарственного препарата у одной группы пациентов по сравнению с другой.

Еще этажом выше располагаются **когортные исследования** (cohort studies), в которые испытуемых отбирают на основании воздействия на них какого-либо фактора (например, радиации, вдыхания частиц асбеста или препаратов йода) и изучают частоту развития тиреоидных, онкологических, сердечно-сосудистых или прочих заболеваний.

Существуют **ретроспективные** когортные исследования, которые прослеживают эффект события, которое не только случилось, но и уже дало свои последствия. Например, ретроспективные когортные исследования щитовидной железы у детей в загрязненных радионуклидами районах начались спустя примерно 5 лет после аварии на Чернобыльской АЭС, когда заболеваемость раком щитовидной железы у детей в Гомельской области Белоруссии неожиданно возросла в десятки раз.

А вот после атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки были проведены массивные **проспективные** научные исследования влияния радиации на здоровье населения. В конце 1940-х гг. еще мало было известно об отдаленных последствиях радиационного воздействия и американское правительство построило госпиталь и научные лаборатории в Хиросиме для проспек-

тивного когортного исследования «хибакуся»¹. Другим примером проспективного когортного исследования является знаменитое Фремингемское исследование сердца², которое является самым продолжительным эпидемиологическим проектом в истории медицины.

По современным воззрениям, «золотым стандартом» в медицинской науке являются **рандомизированные контролируемые исследования** с использованием двойного слепого метода (randomized controlled double-blinded studies). Главным отличием таких исследований является то, что участники основной и контрольной групп пациентов отбираются случайно, а сами исследователи не знают, какие пациенты получают изучаемый препарат, а какие – плацебо. Эти данные открываются только в самом конце исследования.

Ну а на самой вершине пирамиды знаний находятся **систематические обзоры литературы и мета-анализ** (systematic reviews and meta-analysis) – методы, помогающие исследователям обобщать данные отдельных исследований с тем, чтобы повысить надежность и доказательность данных. Ведущая роль в составлении систематических обзоров принадлежит Кокрановскому сотрудничеству (*Cochrane Collaboration*) – международной некоммерческой организации, изучающей эффективность медицинских технологий путем критической оценки, анализа и синтеза результатов научных исследований по строгой систематизированной методологии, которую постоянно совершенствуют. Результаты этих исследований в виде систематических обзоров публикуются в базе данных сотрудничества (*Cochrane Library*).

Насколько обоснована описанная выше иерархия доверия к разным типам научных публикаций? Не очень, скажу прямо: такого рода обобщения являются не более чем личным мнением отдельного автора (в данном случае – журналиста, пишущего на медицинские темы) и, согласно созданной им же пирамиде познания, заслуживают наименьшего доверия.

По моему же личному мнению (которое тоже не заслуживает большого доверия в рамках рассматриваемой концепции), систематические обзоры литературы не должны венчать олимп достоверности и надежности научных публикаций. Все же систематические обзоры не являются самостоятельными исследованиями, а мета-анализ представляет собой синтез данных из уже опубликованных научных статей.

У компьютерщиков есть такое понятие как «garbage in, garbage out», которое можно перевести как «мусор на входе, мусор на выходе». Компьютер может обрабатывать любые, самые бессмысленные данные («мусор на входе»), но в результате получается еще большая белиберда («мусор на выходе»). Конечно, авторы систематических обзоров для включения в мета-анализ стараются использовать самые качественные данные

1 Хибакуся – жертвы атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки. Хибакуся переводится с японского как «люди, подвергшиеся воздействию взрыва».

2 <https://www.framinghamheartstudy.org/>

из тщательно отобранных источников. Но в науке нет всемирно признанного знака качества, и ситуация «мусор на входе, мусор на выходе» остается весьма вероятной.

Кроме того, при отборе литературы для анализа ученые часто (сознательно или нет) отбирают те исследования, которые больше отражают их собственную точку зрения, нежели мнения оппонентов. В своей колонке я уже не раз писал о научной и практической обоснованности амбициозных программ снижения потребления пищевой поваренной соли. Дискуссии на эту тему не затихают по сей день, выливаясь в новые статьи, комментарии и даже рекомендации ВОЗ. Поляризация мнений достигает такого уровня, что на просьбу известного ученого дать комментарий к статье другой светила медицинской науки ответил (далее мой вольный перевод): «Эта статья не что иное как мусор... почему-то люди до сих пор не понимают, что большинство научных статей против ограничения потребления соли профинансированы пищевой или соляной промышленностью. Точно так же табачная промышленность поступала раньше в отношении ограничения курения. Ничего я по этому поводу писать не буду» [2]. Может, сторонники противных точек зрения в науке скоро станут вызывать друг друга на дуэль и биться на шпагах до первой крови?

Авторы недавней критической статьи [3] проанализировали 269 материалов (25% – первичные исследования, 5% – систематические обзоры, 4% – рекомендации и 66% – комментарии, письма и обзоры литературы), опубликованных с 1978 по 2014 г. Из них 54% были в пользу снижения потребления соли, 33% имели противоположное мнение, а 13% были расценены как неубедительные. Было выявлено, что авторы проанализированных материалов в полтора раза чаще (1,51; 95% CI 1,38–1,65) цитировали исследования, совпадающие с их точкой зрения, чем с противоположной. Можно ли считать такие материалы непредвзятыми?

Кроме непоколебимых убеждений в собственной научной правоте, есть и иные, тактично говоря, материальные причины придерживаться определенной точки зрения в медицинской науке. В свежей статье [4] в журнале PLOS Medicine говорится о том, что только половина (точнее – 51%) из 290 национальных и международных рекомендаций по медицинской практике, опубликованных 95 организациями и зарегистрированных в United States National Guideline Clearinghouse, раскрывали информацию о возможной финансовой заинтересованности их авторов. Некоторые из этих рекомендаций расширяли дефиниции заболеваний (очевидно, формулируя понятия типа «предиабет» или «субклинический гипотиреоз») или, напротив, снижали пороговые значения индикаторов диагностики. При этом 75% авторов этих рекомендаций честно указали на получение определенных финансовых выгод (плата за лекции и консультации) от фармацевтической промышленности. Никого из вас не терзают смутные сомнения?

Хотя рандомизированные контролируемые исследования считаются «золотым стандартом» в медицинской науке, у них тоже есть свои недостатки. Во-первых, эти исследования очень дороги. Во-вторых, в некоторых ситуациях для них могут существовать этические ограничения. Например, очень сложно провести двойное слепое контролируемое исследование влияния дефицита йода на интеллект детей. С учетом того, что уже известно науке, мало какой этический комитет разрешит использование в таком исследовании плацебо. А в некоторых случаях (например, при исследованиях в области питания) плацебо-контролируемые исследования просто невозможны. Если вы изучаете полезные свойства огурцов, то что можно использовать в качестве плацебо?

Бывают ситуации, когда массивные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования не только не проясняют ситуацию, но и еще больше ее запутывают. Это случилось около 10 лет тому назад с самым крупным в истории медицины рандомизированным контролируемым исследованием по влиянию добавок витамина А на смертность детей раннего возраста в развивающихся странах. В исследовании, проведенном в штате Уттар Прадеш в северной Индии, участвовал миллион (!!) детей в возрасте от 6 мес. и старше: половине была назначена массивная лечебная доза витамина А в виде капсул, а половине – плацебо.

Результаты были разочаровывающими – не было выявлено достоверного снижения смертности у детей, получивших большую дозу витамина А, по сравнению с контролем. О «фиаско витамина А» я впервые услышал на заседании Форума по микронутриентам в Стамбуле в 2007 г. К сожалению, подробные результаты этого грандиозного проекта так никогда и не были опубликованы. До проведения этого грандиозного исследования предполагалось, что назначение витамина А снижает младенческую и детскую смертность примерно на 10%, и многие развивающиеся страны проводили массивные кампании по распространению капсул с витамином А, которые им поставляли международные организации, включая ЮНИСЕФ. Само же исследование ставило задачей окончательно доказать обоснованность расходов и усилий на проведение этих мероприятий [5]. Однако годы прошли, а научное сообщество так и осталось в состоянии мучительного сомнения.

Русская поговорка «доверяй, но проверяй», которая стала широко известной в мире благодаря президенту США Р. Рейгану³, очень хорошо отражает смысл ДМ. В реальной жизни тут могут возникать вопросы, например, чему больше верить: старой кафедральной методичке или новому кокрановскому обзору? Есть

3 Писатель Сусанна Мейсси, которая готовила Р. Рейгана к встречам с М. Горбачевым в 1986–1987 гг., посоветовала ему при переговорах использовать русские пословицы и поговорки. В контексте обсуждения вопроса о сокращении стратегических наступательных вооружений Рейган особенно часто повторял фразу «доверяй, но проверяй».

даже целые научные дисциплины, которые плохо покаживаются с ДМ.

В начале этой колонки я сознался в любви к массажу. Скажу больше – я люблю места в центре Европы с названиями, начинающимися или кончающимися словом «бад», что в географическом смысле означает курорт с минеральными водами. Большинство этих мест ведет свою историю с времен завоевания римлянами (большими любителями терм) земель варваров, и столетиями они являлись местом паломничества как европейской знати, так и простолюдинов, нуждающихся в лечении недугов целебными водами.

Сегодня, как тактично пишет памятка, которую я подобрал у бювета одного из европейских курортов, «эффект от лечения минеральными водами принято ставить под сомнение, однако такие курорты по-прежнему популярны по всей Европе». Россия в плане популярности лечения термальными водами не является исключением, а их целительные свойства даже изучает отдельная научная специальность «14.00.34 – курортология и физиотерапия».

Возьмем для примера лечение радоновыми ваннами (сам, сознаюсь, принимал их 30 лет тому назад в пятигорском санатории). Представить такой курорт в Америке довольно трудно – у радона за океаном очень плохая репутация канцерогена, а при покупке домов даже полагается сначала проверять строение на содержание радона в воздухе. После всего этого вряд ли вы найдете достаточно желающих добровольно нырнуть в радоновую ванну.

На сайте отечественных медицинских диссертаций⁴ выложены десятки работ по применению бальнеологических методов лечения, включая радоновые ванны. Однако ни заграничная поисковая машина Google, ни даже российский Яндекс не желают принимать к рассмотрению начертанное латинскими буквами слово *radonotherapy* и автоматически исправляют его на *radiotherapy*, что, может быть, и немного похоже по смыслу, но категорически отличается по существу. Доверия к ключевому слову это не прибавляет, свидетельствуя об отсутствии такого термина в мировой литературе.

Действительно, на поверку ни систематических обзоров литературы, ни мета-анализа результатов лечения радоновыми ваннами в коокрановской базе обзоров найти мне не удалось. Как говорит ведущий одного популярного телевизионного шоу – «нет такой буквы в этом слове». Спустившись по научной пирамиде на этаж ниже, я стал искать рандомизированные контролируемые исследования по интригующей меня теме. И тут меня постигла удача! Спасибо, что кроме России радоновые ванны также применяются в Германии и такое исследование было проведено и опубликовано во вполне уважаемом научном журнале [6].

Всего лечение получило 60 больных ревматоидным

артритом. Была выполнена рандомизация, и половина пациентов получила курс из 15 радоновых ванн, а другая часть – плацебо (углеводородные ванны), т.е. те же волшебные пузырьки газа, но без радиации. По специальной шкале исследовали выраженность болевого синдрома до курса лечения, по его окончании и спустя 3 и 6 мес. Сразу после курса лечения водами одинаковый положительный эффект был выявлен в обеих группах. Но вот спустя 6 мес. болезненность была достоверно менее выражена у тех пациентов, которые получали радоновые ванны.

Таким образом, с позиции ДМ можно сделать вывод о преимуществах радоновых ванн перед углекислым газом, хотя различия в интенсивности боли в 16,9% даже при $p < 0,05$ меня, честно говоря, не очень убедили. Некоторые научные журналы вообще отказываются сейчас публиковать статьи, если их выводы основаны только на $p < 0,05$, а требуют многосторонних статистических доказательств.

А может быть, в каких-то случаях (парная баня, массаж стоп в аэропортах или минеральные ванны на курортах) никаких научных доказательств пользы и вовсе не требуется? Ведь о вкусах не спорят. ■

Список литературы

1. Schwitzer G. Covering medical research. A guide for reporting on studies. Center for excellence in health care journalism. – 2010.
2. Ioannidis JP. Commentary: Salt and the assault of opinion on evidence. *Int J Epidemiol.* – 2016; 45 (1): 264–265. doi: 10.1093/ije/dyw015.
3. Trinquart L., Johns D.M., Galea S. Why do we think we know what we know? A meta-knowledge analysis of the salt controversy. *Int J Epidemiol.* – 2016; 45 (1): 251–260. doi: 10.1093/ije/dyv184.
4. Bastian H. Nondisclosure of financial interest in clinical practice guideline development: an intractable problem? *PLoS Med.* – 2016; 13 (5): e1002030. doi: 10.1371/journal.pmed.1002030.
5. Latham M. The great vitamin A fiasco. *World nutrition.* – 2010; 1 (1): 12–45.
6. Franke A., Reiner L., Pratzel H.G., et al. Long-term efficacy of radon spa therapy in rheumatoid arthritis – a randomized, sham-controlled study and follow-up. *Rheumatology (Oxford).* – 2000; 39 (8): 894–902.

4 <http://medical-diss.com/kurortologiya-i-fizioterapiya-1>

Экстренные ситуации при сахарном диабете: предупреждающие знаки

Сахарный диабет является самым распространенным эндокринным заболеванием в мире, поэтому внимательное наблюдение и своевременное выявление критических диабетических состояний у пациентов важны во избежание развития осложнений.

Людам с сахарным диабетом, а также их близким необходимо осознать, что стремительное возникновение специфических симптомов этого заболевания может нанести непоправимый вред, а быстрое реагирование в экстренных ситуациях способно спасти жизнь.

Ниже приведен список самых критических состояний, с которыми могут столкнуться лица с сахарным диабетом.

Тяжелая гипогликемия. Данное осложнение обусловлено критичным снижением уровня глюкозы в крови, что является поводом для оказания неотложной медицинской помощи. Гипогликемия часто возникает у больных на фоне приема гипогликемических препаратов, но есть и другие причины ее развития, такие как отсутствие или задержка приема пищи, а также употребление чрезмерного количества алкоголя без последующей коррекции дозы принимаемого инсулина.

Диабетический кетоацидоз. Причиной данного осложнения является недостаток инсулина, что приводит к нарушению процесса расщепления глюкозы, а уровень контринсулярных гормонов возрастает. Вследствие нарушения углеводного обмена происходит повышение концентрации глюкозы и кетоновых тел в крови, образованных нарушением обмена жирных кислот.

Гипергликемический гиперосмолярный синдром возникает, когда уровень глюкозы в крови становится опасно высоким. Больные сахарным диабетом 2-го типа более подвержены развитию данного состояния, но есть факторы, также повышающие возможность возникновения этого осложнения, такие как: инфекционные заболевания, сердечный приступ, а также прием препаратов, снижающих эффективность инсулина, или препаратов, обуславливающих повышенную потерю жидкости.

Инфекции. Пациенты с сахарным диабетом более остальных подвержены инфекционным заболеваниям, а также имеют повышенный риск развития их осложнений. Особенно часто отмечают инфекции кожи и мочеполовой системы, которые могут распространяться на более обширные участки и стать причиной серьезных осложнений.

Любой неожиданный или необъяснимый симптом требует обращения к врачу, люди с сахарным диабетом должны особенно внимательно относиться к предупреждающим симптомам, таким как:

- значительное увеличение или уменьшение мочеиспускания;
- чрезмерная жажда;
- внезапная потеря массы тела;
- тошнота;
- повышение температуры тела, сопровождающееся болевыми ощущениями или отечностью;
- отеки, синюшность, онемение конечностей;
- спутанность сознания;
- выраженная мышечная слабость;
- специфический (фруктовый) запах изо рта;
- максимально высокий или низкий уровень глюкозы в крови.



Все вышеперечисленное является прямым показанием к незамедлительному обращению к врачу, ведь отсрочка медицинской помощи может привести к необратимым последствиям и даже смертельному исходу. Однако не все чрезвычайные состояния при сахарном диабете возможно предотвратить на ранних стадиях, поэтому крайне важно соблюдать стратегии снижения риска диабетических ситуаций, к которым относятся: регулярное и сбалансированное питание, систематический мониторинг кровяного давления, своевременная терапия при инфекциях и сопутствующих заболеваниях, регулярные умеренные физические нагрузки.

Необходимо помнить, что в устранении критических диабетических состояний самым важным является оперативность предоставления медицинской помощи, поэтому пациентам с сахарным диабетом рекомендуется проинформировать близких о действиях, которые необходимо предпринять в экстренных ситуациях.

Villines Z. (2017) Diabetic emergencies: Warning signs and what to do. *Medical News Today*, May 14 (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/317436.php>).

Олеся Дидковская
www.umj.com.ua

Перспективы трансплантации стволовых клеток в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа

В последние десятилетия сахарный диабет (СД) стал одной из основных проблем общественного здравоохранения. Во всем мире насчитывается около 415 млн людей с этой проблемой, а еще 318 млн имеют нарушения толерантности к глюкозе и, следовательно, в будущем будут подвержены высокому риску развития СД.

СД 2-го типа, на долю которого приходится 90–95% всех случаев СД, является результатом сочетания резистентности к инсулину и дисфункции инсулин-продуцирующих β -клеток поджелудочной железы. Базисное лечение при СД 2-го типа обычно сводится к применению пероральных антидиабетических препаратов, но в конечном итоге для оптимального контроля гликемии по мере прогрессирования заболевания возникает необходимость в инсулинотерапии. Разработанные в настоящее время терапевтические режимы могут уменьшить выраженность гипергликемии или временно улучшить чувствительность к инсулину в тканях-мишенях, но не способны ни устранить инсулинорезистентность, ни предотвратить неумолимо прогрессирующую дисфункцию β -клеток. По сути, ни один из методов не модулирует динамику заболевания.

В мае 2017 г. в журнале «Диабетология и метаболический синдром» («Diabetology & Metabolic Syndrome») опубликовано исследование сотрудников Главного госпиталя Народной освободительной армии Китая (Chinese People's Liberation Army General Hospital), в котором авторы рассматривают один из потенциальных методов решения вопроса гликемического контроля у больных СД 2-го типа.

Трансплантация донорских островковых клеток больным СД 2-го типа была впервые проведена в 1999 г. Успех этой операции у реципиентов был подтвержден увеличением производства инсулина, нормализацией уровня гликозилированного гемоглобина и глюкозы в крови. Однако нехватка донорского материала, осложнения в результате приема иммунодепрессантов и истощение пересаженных клеток были основными препятствиями для широкого применения этого метода.

Идентификация стволовых клеток, обладающих достаточным потенциалом дифференциации в инсулин-продуцирующие клетки (ИПК), открывает возможности к улучшению регенерации поджелудочной железы, снижению резистентности к инсулину и рассматривается как альтернатива трансплантации островковых клеток.

Некогда трансплантация ИПК считалась наиболее перспективным методом лечения при СД. Однако подходящие источники материала, не имеющие ограничений в биоэтическом аспекте, а также лишённые имму-

ногенности или туморогенности, не были найдены.

В последние годы в качестве подходящего материала внимание исследователей привлекли мезенхимальные стволовые клетки (МСК), получаемые из разных тканей взрослого человека. Науке известно стимулирующее действие трансплантированных МСК на регенерацию островковых β -клеток поджелудочной железы, протекторные антиапоптотические свойства и способность улучшать показатели инсулинорезистентности периферических тканей.

Как оказалось, МСК разных тканей обладают различными уникальными характеристиками. Так, МСК, полученные из пуповины, экспрессируют эмбриональные маркеры и маркеры эндодермальных линий. Они отличаются большим сходством с эмбриональными стволовыми клетками по сравнению с другими широко используемыми МСК, а также обладают превосходным потенциалом для дифференцирования в ИПК. Доступность, низкая иммуногенность аллогенных источников, безболезненность процедуры для доноров и способность к дифференцировке пуповинных МСК делает их привлекательным альтернативным источником стволовых клеток для лечения пациентов с СД 2-го типа.

Регенерационное воздействие МСК на β -клетки островков поджелудочной железы осуществляется путем миграции первых на места, ранее занимаемые поврежденными клетками реципиента. Трансплантированные МСК секретируют различные цитокины и факторы роста, которые обладают паракриной и аутокринной активностью. После однократных или множественных инфузий МСК в экспериментах наблюдалась существенная регенерация островковой архитектуры железистой ткани. Паракринные факторы, такие как фактор роста эндотелия сосудов- α , инсулиноподобный фактор роста-1, тромбоцитарный фактор роста-BB и ангиопоэтин-1, также играют важную роль в процессе регенерации клеток.

Результаты многих исследований на животных продемонстрировали потенциальную способность островковых α -клеток к спонтанной трансдифференцировке в β -клетки. Однако такой спонтанный регенерационный ответ отмечен только в случае тяжелого травматического повреждения или абляции β -клеток, что обычно не применимо по отношению к людям.

Исследования авторов показали, что инфузия МСК была достаточным фактором, способствующим трансдифференцировке α -клеток в β -клетки. Интригующее преобразование α -клеток в β -клетки может обеспечить революционную парадигму для лечения больных СД путем инфузии МСК.

Zang L., Hao H., Liu J. et al. (2017) Mesenchymal stem cell therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 15 May (<https://link.springer.com/article/10.1186/s13098-017-0233-1>).

Александр Гузий
www.umj.com.ua

Влияние фитохимических компонентов авокадо на метаболический синдром

Повсеместно растущая причина заболеваемости и смертности населения, – метаболический синдром (МС), определяется пятью основными показателями: повышением артериального давления (АД) >135/85 мм рт. ст.; гипергликемией натощак >6,1 ммоль/л; снижением содержания в крови холестерина липопротеинов высокой плотности <1,0 ммоль/л для мужчин и <1,3 ммоль/л – для женщин; гипертриглицеридемией >1,7 ммоль/л; окружностью талии >102 см для мужчин и >88 см – для женщин.

Постоянный исследовательский поиск путей коррекции состояний, вызванных МС, обуславливает появление и углубление сведений о положительных эффектах применения факторов растительного происхождения. Их преимущество по сравнению с синтетическими агентами обусловлено низким риском побочных эффектов применения.

В апреле 2017 г. международный журнал «Фитотерапевтические исследования» («Phytotherapy Research») опубликовал научный обзор, выполненный иранскими учеными Мешхедского медицинского университета, посвященный эффекту применения средств на основе растения авокадо в клинической динамике состояний, обусловленных МС.

Авокадо известен науке как источник каротиноидов, минералов, фенолов, витаминов и жирных кислот. Исследователями были показаны его гиполипидемические, антигипертензивные, антидиабетические, противоадипозные, антитромботические, антилитиазные, гепатопротекторные, антиоксидантные, антимикробные, антипротозойные, антимикобактериальные, антиостеоартрические противосудорожные антиатеросклеротические и кардиопротекторные свойства. В этом обзоре авторы стремились выяснить фармакологические эффекты различных частей авокадо (кожицы, семян, мякоти плодов и листьев) на разные звенья МС.

В развивающихся странах более 80% населения используют традиционные лекарственные растения в лечении при различных заболеваниях. Несмотря на неоднократные сообщения о побочных эффектах, связанных с их употреблением, травы считаются «естественными» и безопасными средствами. Однако научные данные об использовании растительных лекарственных средств в период беременности, а также в педиатрических и гериатрических популяциях недостаточны для конкретных выводов.

В наше время ученые ведут среди растений поиск ценного источника соединений, способных оказать терапевтическое воздействие на различные компоненты МС, включая ожирение, гиперглике-

мию, гипертонию и дислипидемию. В определенной степени эти свойства выявлены у веществ – компонентов корицы, чеснока, винограда, черного тмина (тимохинон), шафрана. Весьма многообещающе в этом плане выглядят результаты применения различных препаратов на основе растения с научным названием *Persea americana* (*P. americana*), также известного как «авокадо», «аллигаторная груша», «авокато», «ахуакат» и др.

Наиболее важными биологически активными фитохимическими веществами авокадо являются: каротиноиды, жирные кислоты, минералы, фенольные и полифенольные соединения, фитостеролы и фитостанолы, белки, семиуглеродные сахара и витамины. Кроме того, суточное потребление фитостеринов и фитостанолов снижает уровень всасываемого холестерина. Отдельные компоненты растения, такие как целлюлоза, токоферолы, лютеин и другие каротиноиды, обладают онкоингибирующим действием.

Данный обзор обобщил результаты 129 исследовательских работ *in vivo*, *in vitro* и клинических испытаний, проведенных по всему миру. Большинство из этих исследований предлагают использовать плоды авокадо в ежедневном рационе для коррекции различных звеньев МС. Согласно экспериментальным исследованиям, описанным в литературе, авокадо оказывает наибольшее модулирующее влияние на профиль липидов. Механизм этого эффекта заключается в регуляции гидролиза некоторых липопротеинов и их селективного поглощения, а также метаболизма различными тканями и органами, такими как печень и поджелудочная железа. Другой возможный механизм может быть связан с выраженной пролиферацией гладкого эндоплазматического ретикулаума печени, который, как известно, связан с индукцией ферментов, участвующих в биосинтезе липидов.

Хотя авокадо, как и другие растительные продукты, является относительно безопасным и обычно лучше переносится, чем синтетические лекарства, существует все же незначительная вероятность проявления различных побочных эффектов. Кроме того, необходимо провести дальнейшие исследования метаболических эффектов различных частей авокадо для других возможных механизмов.

В обзорном исследовании авторов удовлетворительные клинические данные свидетельствуют о том, что авокадо можно использовать в качестве растительных пищевых добавок для лечения и профилактики компонентов МС.

Tabeshpour J., Razavi B.M., Hosseinzadeh H. (2017) Effects of Avocado (Persea americana) on Metabolic Syndrome: A Comprehensive Systematic Review. Phytotherapy Research, 10 Apr. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.5805/epdf>).

Александр Гузий
www.umj.com.ua

Национальная Палата Здравоохранения РК
ОО «Медицинское Объединение профессионального роста»
Профессиональная Ассоциация клинических фармацевтов и фармакологов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

I Республиканский Конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»



Ведущие ученые Казахстана, России, Украины

Направления
Конгресса:
**терапия,
пульмонология,
гастроэнтерология,
педиатрия**



Генеральный спонсор:



Конгресс-оператор:



2017

08 ноября
г. Усть-Каменогорск
ЦДК Ульба, ул. Протозанова, 47

10 ноября
г. Караганда
КГМУ, ул. Гоголя, 40

15 ноября
г. Костанай

Феномен «утренней зари» при сахарном диабете: как держать в норме уровень глюкозы?

Феномен «утренней зари» (Dawn phenomenon) – термин, обозначающий состояние резкого повышения уровня глюкозы в крови в утренние часы перед пробуждением (04:00–08:00). Данный синдром характерен для лиц с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, но может бессимптомно отмечаться и у здоровых людей.

При сахарном диабете феномен «утренней зари» приносит дискомфорт и может существенно ухудшать качество жизни пациента, сопровождаясь такими симптомами, как тошнота, рвота, слабость, дезориентация, усталость, сильная жажда, зри-



тельные расстройства в виде вспышек и мелькания ярких точек. Состояние утренней гипергликемии обусловлено циркадными ритмами, а именно повышенной секрецией в ранние часы контринсулярных гормонов – глюкагона, кортизола, соматотропного и тиреотропного гормонов. Вследствие колебаний концентраций данных гормонов повышается уровень синтеза глюкозы в печени, что и приводит к резкому росту глюкозы в крови.

Управление уровнем глюкозы для пациентов с сахарным диабетом является привычным, однако для предотвращения осложнений, вызванных данным состоянием, врачи рекомендуют пересмотреть или внести коррективы в выбор основного лекарственного препарата, а также перенести прием медикаментов на более позднее время (22:00–23:00). Также эффективным является превентивное введение короткого инсулина в невысокой дозе в утренние часы, при условии понимания пациентом его индивидуального вре-

мени повышения уровня глюкозы. Рекомендации эндокринологов также включают легкие физические нагрузки после обеда (прогулка, йога, бег трусцой) и отказ от чрезмерного количества углеводов во время ужина.

В чем же опасность феномена «утренней зари»? Значительные колебания уровня глюкозы в крови (от гипергликемии к норме и даже гипогликемии) могут повысить вероятность развития осложнений, а именно повреждение кровеносных сосудов, диабетическую нефропатию и катаракту, кетоацидоз, а также множественные поражения периферических нервов. Опасность заключается и в том, что данное состояние не является единоразовым и систематически повышает вероятность ухудшения состояния пациента.

Однако пациентам следует дифференцировать состояние феномена «утренней зари» от феномена Сомоджи – синдрома хронической передозировки инсулина, который возникает вследствие введения избыточного его количества и вызывает постгликемическую гипергликемию. В таком случае организм расценивает снижение уровня глюкозы как состояние гипогликемии и компенсаторно повышает уровень глюкозы в крови. Характерным отличием является то, что эффект Сомоджи может наблюдаться не только в утренние часы, но и в любое время суток. Для определения причины утренних колебаний глюкозы необходим мониторинг уровня глюкозы в крови в ночные и утренние часы. Для феномена «утренней зари» характерным является уровень глюкозы в пределах нормы в период 02:00–04:00 и повышение ближе к 04:00–06:00, в то время как при синдроме Сомоджи уровень глюкозы в 02:00–04:00 является пониженным, что и распознается организмом как гипогликемия. Разграничение этих двух состояний является важным аспектом в коррекции гипергликемии, поскольку имеет противоположные пути устранения – синдром Сомоджи корректируется с помощью понижения доз инсулина на непродолжительный период, а устранение феномена «утренней зари» предполагает повышение доз инсулина для поддержания стабильного уровня глюкозы в крови.

Явление «утренней зари» требует постоянного контроля и нуждается в коррекции только под руководством врача после точного установления диагноза, поскольку именно контролируемый подход к лечению позволяет достичь стабильного состояния пациента и не допустить развития осложнений.

Fletcher J. (2017) Dawn phenomenon: How to control high morning blood sugars. Medical News Today, May 8 (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/317351.php>).

Олеся Дидковская
www.umj.com.ua

Национальная Палата Здравоохранения РК
ОО «Медицинское Объединение профессионального роста»
Профессиональная Ассоциация клинических фармацевтов и фармакологов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

X Международный конгресс – 2017 ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



25-26 октября г. Алматы

Атакент Парк Отель
ул. Тимирязева, 42

27 октября г. Шымкент

Театр оперы и балета
ул. Аскарова, 45

**Ведущие ученые
Казахстана, России, Украины**

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,
неврология, эндокринология,
педиатрия, гинекология, отоларингология

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

Организатор

КОМПАНИЯ



По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34

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



ДОСТИНЕКС®

каберголин

- ✓ Нормализует уровень пролактина
- ✓ Восстанавливает овуляцию и фертильность у женщин
- ✓ Подавляет лактацию



Pfizer Создавая вместе
здоровый мир

МНН: Каберголин.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Предотвращение физиологической лактации после родов;
- Подавление уже установившейся послеродовой лактации: а) после родов при нежелании матери кормить грудью, или если кормление грудью противопоказано матери либо ребенку по медицинским причинам; б) после рождения мертвого плода или аборта;
- Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторию
- Пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы); идиопатическая гиперпролактинемия, синдром «пустого» турецкого седла в сочетании с гиперпролактинемией.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Предотвращение лактации: 1 мг однократно (2 таблетки по 0,5 мг), в первый день после родов.

Подавление установившейся лактации: по 0,25 мг (1/2 таблетки) два раза в сутки через каждые 12 часов в течение двух дней (общая доза равна 1 мг). С целью снижения риска ортостатической гипотензии у кормящих грудью матерей, однократная доза Достинекса® не должна превышать 0,25 мг.

Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией: рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 мг в неделю в один прием (1 таблетка 0,5 мг) или в два приема (по 1/2 таблетки 0,5 мг, например, в понедельник и четверг).

Повышение недельной дозы должно проводиться постепенно – на 0,5 мг с месячным интервалом до достижения оптимального терапевтического эффекта. Терапевтическая доза обычно составляет 1 мг в неделю, но может колебаться от 0,25 до 2 мг в неделю. Максимальная доза для пациенток с гиперпролактинемией не должна превышать 4,5 мг в неделю.

Длительность лечения определяется лечащим врачом.

ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: *Очень часто* ($\geq 1/10$): сердечная вальвулопатия (включая клапанную регургитацию) и связанные нарушения (перикардит и экссудативный перикардит); головная боль, вертиго (головокружение); тошнота, диспепсия, гастрит, боль в животе; астения, повышенная утомляемость. *Часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$): сонливость; депрессия; ортостатическая гипотензия (при длительном применении, Достинекс® обычно оказывает гипотензивное действие), постуральная гипотензия, приливы; запор, рвота; боль в молочных железах; бессимптомное снижение артериального давления (систолическое артериальное давление ≥ 20 мм. рт. ст. и диастолическое артериальное давление ≥ 10 мм рт. ст.).

ОСНОВНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к каберголину или другим компонентам препарата, а также к любым алкалоидам спорыньи; непереносимость галактозы; дефицит лактазы Лаппа; глюкозо-галактозная мальабсорбция; артериальная гипертензия, развившаяся на фоне беременности, например, преэклампсия или послеродовая артериальная гипертензия; тяжелая печеночная недостаточность (рекомендуется применение более низких доз); тяжелые психотические или когнитивные нарушения (в т.ч. в анамнезе); легочная и сердечная недостаточность, вызванная фиброзными изменениями или наличие таких состояний в анамнезе; одновременное применение с препаратами, оказывающими гипотензивное действие (из-за риска развития ортостатической гипотензии); наличие в анамнезе легочно-сердечных заболеваний, связанных с фиброзом (легочный, перикардиальный и ретроперитонеальный фиброз); при длительном лечении признаки сердечной вальвулопатии по данным эхокардиографии до лечения; почечная недостаточность; одновременный прием с нейролептиками; токсикоз беременных; детский возраст до 16 лет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ В ОТНОШЕНИИ ДЕТЕЙ, БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, А ТАКЖЕ В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ: Безопасность и эффективность препарата у детей младше 16 лет не установлена. Перед применением препарата, необходимо исключить беременность. После проведения лечения препаратом Достинекс®, наступления беременности следует избегать не менее одного месяца. При отсутствии эффекта применения Достинекса® для предотвращения или подавления лактации матерям следует отказаться от грудного вскармливания. При нарушениях, связанных с гиперпролактинемией, Достинекс® не следует назначать матерям, желающим кормить грудью. Во время лактации однократная доза Достинекса® не должна превышать 0,25 мг, во избежание проявлений гипотонии.

ОСНОВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: Информация о взаимодействии каберголина и других алкалоидов спорыньи отсутствует, поэтому одновременное применение этих лекарственных средств во время длительной терапии Достинексом® не рекомендуется. Поскольку Достинекс® оказывает тералептическое действие путем прямой стимуляции дофаминовых рецепторов, его нельзя назначать одновременно с препаратами, действующими как антагонисты дофамина (фенотиазины, бутирофеноны, тioxантены, метоклопрамид и др.), т.к. они могут ослабить действие Достинекса®, направленное на снижение уровня пролактина. Достинекс® нельзя применять одновременно с антибиотиками-макролидами (например, эритромицином), т.к. это может привести к увеличению системной биодоступности каберголина. Достинекс® необходимо осторожно применять с лекарственными средствами, понижающими кровяное давление, т.к. препарат способствует развитию симптоматической гипотензии.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА: По рецепту.

АДРЕС ОРГАНИЗАЦИИ, ПРИНИМАЮЩЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПО КАЧЕСТВУ ПРОДУКЦИИ (ТОВАРА)

Представительство компании «Пфайзер Эйч Си Пи Корпорэйшн» (США)

г. Алматы, ул. Фурманова, 100/4, тел. (727) 250-09-16, факс (727) 250-42-09

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ: РК-ЛС-5N012082 от 18.02.2014 до 17.02.2019

Разрешение № 634 от 18.05.2016

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ