

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ



ISSN 2073-4034 (Print)
ISSN 2414-9128 (Online)

8

ПРОБЛЕМА ПРИВЕРЖЕННОСТИ
К ЛЕЧЕНИЮ ЛЮДЕЙ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Problem of treatment adherence
in patients with type 2 diabetes
mellitus

44

ОПТИМИЗАЦИЯ
МЕДИКАМЕНТОЗНОГО
ЛЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ
(КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ
СОПОСТАВЛЕНИЕ)

Optimization of drug treatment
of acromegaly (clinical and
morphological comparison)

76

СОВРЕМЕННЫЕ
ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ
ОЖИРЕНИЯ: ПРОБЛЕМЫ
ЭФФЕКТИВНОСТИ

Modern approaches to obesity
therapy: efficiency problems



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



04

2022
ТОМ 29

ТЕРАПИЯ + ФАРМАТЕКА

Уважаемые читатели! Предлагаем Вам оформить подписку на комплект журналов «Фарматека» и «Терапия» на специальных условиях, непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная, своевременная доставка на самых выгодных условиях.

www.bionika-media.ru



Стоимость на 2022 год:

14 номеров журнала «Фарматека» +
10 номеров журнала «Терапия»

6 300
рублей за комплект

Стоимость подписки на первое
полугодие 2022 года:

7 номеров журнала «Фарматека» +
5 номеров журнала «Терапия»

3 500
рублей за комплект

Оформить подписку Вы можете обратившись по телефону:
8(495) 786 25 41 и по e-mail: podpiska@bionika.ru.

Наши менеджеры помогут подобрать Вам удобную форму доставки
издания и подготовят необходимые документы.



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

СОДЕРЖАНИЕ

ТОМ 29 №4 2022



Н.К. Рерих.
Будда Победитель.
1925. Холст, темпера,
742×1177 см.
Международный Центр-Музей
им. Н.К. Рериха, Москва

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ОБЗОРЫ

- 8 **Акулова А.Д., Жулина Ю.С., Рожкова В.В., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е.** Проблема приверженности к лечению людей с сахарным диабетом 2 типа
- 18 **Моргунов Л.Ю.** Сахарный диабет 3 типа: есть ли шанс стать известным?

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 26 **Апетов С.С., Апетова В.В.** Роль менопаузальной гормональной терапии в профилактике сахарного диабета 2 типа у женщин в постменопаузе

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 33 **Новикова М.С., Котешкова О.М., Анциферов М.Б.** Эффективность и безопасность эртуглифлозина: результаты дополнительного исследования VERTIS CV у пациентов, получающих стабильную дозу инсулина
- 44 **Пронин Е.В., Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Урсова Л.С., Лапшина А.М., Мокрышева Н.Г.** Оптимизация медикаментозного лечения акромегалии (клинико-морфологическое сопоставление)
- 53 **Абрамова И.М., Азизова К.В., Дыгун О.Д., Орловская А.Д.** Заместительная терапия субклинического гипотиреоза у больных с различными стадиями хронической болезни почек
- 60 **Пронин Е.В., Алексеева Т.М., Анциферов М.Б.** Эффективность применения пэгвисоманта для больных акромегалией, резистентных к аналогам соматостатина 1-й генерации

- 69 **Моржанаева М.А., Свечникова Е.В., Щепкина Е.В., Кузнецов А.И.** Применение анкеты диабет-скрининга у пациентов с псориазом

ПРОБЛЕМА

- 76 **Курникова И.А., Гулова Ш.Г., Бутурлина С.А., Мохаммед И.** Современные подходы к терапии ожирения: проблемы эффективности

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- 81 **Котешкова О.М., Духарева О.В., Демидов Н.А., Анциферов М.Б.** Применение инсулиновых аналогов последнего поколения для контроля сахарного диабета в реальной клинической практике
- 87 **Жеребчикова К.Ю., Ермолаева А.С., Сыч Ю.П., Фадеев В.В.** Особенности дифференциальной диагностики тиреопатий, индуцированных препаратами моноклональных антител: клинический случай

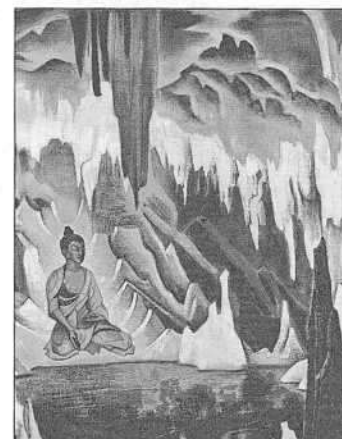


FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

CONTENTS

VOL. 29 №4 2022



Nicholas Roerich.
Buddha the Winner. 1925.
Tempera on canvas,
742×1177 cm.
International Center-Museum,
N.K. Roerich, Moscow

NEWS OF MEDICINE

REVIEWS

- 8 **Akulova A.D., Zhulina Yu.S., Rozhkova V.V., Martynova E.Yu., Poteshkin Yu.E.** Problem of treatment adherence in patients with type 2 diabetes mellitus
- 18 **Morgunov L.Yu.** Type 3 diabetes mellitus: is there a chance to become famous?

CLINICAL EXPERIENCE

- 26 **Apetov S.S., Apetova V.V.** The role of menopausal hormone therapy in the prevention of type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women

- 69 **Morzhanaeva M.A., Svechnikova E.V., Shchepkina E.V., Kuznetsov A.I.** Application of the diabetes screening questionnaire in patients with psoriasis

ORIGINAL ARTICLES

- 33 **Novikova M.S., Koteschkova O.M., Antsiferov M.B.** Efficacy and safety of ertugliflozin: results of the VERTIS CV sub-study in patients receiving a stable dose of insulin
- 44 **Pronin E.V., Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., Urusova L.S., Lapshina A.M., Mokrysheva N.G.** Optimization of drug treatment of acromegaly (clinical and morphological comparison)
- 53 **Abramova I.M., Azizova K.V., Dygun O.D., Orlovskaya A.D.** Replacement therapy of subclinical hypothyroidism in patients with various stages of chronic kidney disease
- 60 **Pronin E.V., Alekseeva T.M., Antsiferov M.B.** The efficacy of pegvisomant in patients with acromegaly resistant to 1st generation somatostatin analogues

PROBLEM

- 76 **Kurnikova I.A., Gulova Sh.G., Buturlina S.A., Mokhammed I.** Modern approaches to obesity therapy: efficiency problems

CLINICAL CASE

- 81 **Koteschkova O.M., Dukhareva O.V., Demidov N.A., Antsiferov M.B.** The use of the last generation insulin analogues for the control of diabetes mellitus in real clinical practice
- 87 **Zherebchikova K.Yu., Ermolaeva A.S., Sych Yu.P., Fadeev V.V.** Features of the differential diagnosis of thyropathies induced by monoclonal antibodies: a clinical case

Editor in Chief: Dmitry A. Sychev

Editor of the issue: Mikhail B. Antsiferov
 Science editors: Valentina I. Sokolenko,
 Vladimir M. Polonsky, Ekaterina A. Kulikova

Executive secretary: Elena V. Polyakova

Publisher editor: Nadezhda S. Zaitseva

Head editor: Lyudmila V. Linnik

Art Director: Marina A. Lyndina

Page-reader: Lidliya Yu. Andreeva

Design: Marina I. Polyakova, Anton I. Smirnov

Layout: Yuliya V. Doroshina

THE FOUNDER:

"Bionika Media Innovation"

THE PUBLISHER:

"Bionika Media"

www.bionika-media.ru



Chairman of Board of Directors:

Irina G. Krasivskaya

Director General: Olga O. Goryainova

Publisher Office Address: 30/1, Obruchev Str.,
 Build. 2, Moscow 117485, Russia

Editorial Office Address: 30/1, Obruchev Str.,
 Build. 2, Moscow 117485, Russia

Tel.: +7 (495) 786-25-57, +7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateca.ru

E-mail: pharmateca@yandex.ru

Subscription and distribution:

Tel.: +7 (495) 332-02-63

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Department of Advertising:

Tel.: +7 (495) 786-25-57, ext. 400

E-mail: podpiska@bionika.ru

Head of the Department of Advertising in

Medical Press: Nataliya I. Divlekeeva

Price: free

The journal is registered on 24.03.93; reregistered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (ROSKOMNADZOR) PI NFFS 77-59679 on 23.10.14.

Printed in LLC «Borus-Print»

Address: room 1/12, floor 1, floor 1, 3, 1st Kotlyakovsky pereulok, Moscow, 115201, Russia

Subscription index in the catalogue of Post of Russia:

PR303 – 6 months

Subscription index in the United catalogue

"Press of Russia":

40551 – 6 months

ISSN 2414-9128 (online)

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2073-4034



9 772073 403774 >

FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

EDITORIAL BOARD

- ELENA S. AKARACHKOVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 YURY G. ALYAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 ALEXANDER S. AMETOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 DMITRY N. ANDREEV, PhD, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 MIKHAIL B. ANTSEFEROV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
 SERGEY L. BABAK, Dr. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 VLADIMIR B. BELOBORODOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA Yu. BORZOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ANDREY F. VERBOVOY, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia
 MARINA Yu. GERASIMENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 VERA A. GORBUNOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
 GALINA B. DIKKE, Dr. Sci. (Med.), F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russia
 OLGA B. ERSHOVA, Dr. Sci. (Med.), Yaroslavl Regional Center for Osteoporosis Prevention, Yaroslavl, Russia
 MAXIM V. ZAMEGRAD, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 IRINA N. ZAKHAROVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 SERGEY K. ZYRYANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia
 SERGEY Ya. KOSYAKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LARISA S. KRUGLOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Central State Medical Academy, Moscow, Russia
 ALEXANDER M. LILA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
 IRINA D. LORANSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 IGOR V. MAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 LYUDMILA N. MAZANKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 NATALIA M. NENASHEVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 EVGENY V. NOSULYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia
 ANDREY Yu. OVCHINNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 EKATERINA A. ORLOVA, Dr. Sci. (Med.), Penza Institute for Advanced Medical Studies, Penza, Russia
 OLGA D. OSTROUMOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 NIKOLAY N. POTEKAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
 VERA N. PRILEPSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
 SVETLANA A. PROTSENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia
 VIKTOR E. RADZINSKY, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia
 ANDREY P. RACHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia
 MARINA I. SAVELYEVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LYUBOV N. SAMSONOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA V. SVECHNIKOVA, Dr. Sci. (Med.), Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Polyclinic № 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia
 TATYANA Yu. SEMIGLAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia
 SVETLANA Yu. SEREBROVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 IRINA I. SINITSYNA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ALEXANDER I. SINOPALNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LYUBOV A. SINYAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA S. SNARSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 ANATOLY A. STREMOUKHOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 DMITRY A. SYCHEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 VLADIMIR K. TATOCHEENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia
 NATALIA V. TOROPTSOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
 ELENA A. USHKALOVA, Dr. Sci. (Med.), RUDN University, Moscow, Russia
 VICTOR V. FOMIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 SUSANNA M. KHARIT, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russia
 RUSTEM Sh. KHASANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia
 IRINA E. CHAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia
 BORIS A. CHERNYAK, Dr. Sci. (Med.), Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia
 SERGEY V. SHALAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
 MAXIM N. SHATOKHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 MARINA V. SHESTAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia
 OLGA V. YARUSTOVSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended by the Higher Certification Committee.

The journal is indexed in EBSCO Information Services.

Russian Science Citation Index (RSCI): 0,418

Cumulative print run 25,350 copies

Print run certified by the National Circulation Service

The editors reserve the right to shorten and edit articles. Any reprint of articles published in the journal is possible only with the written permission of the publisher. For the content of promotional materials edition is not responsible.



**Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н.,
профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ
ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва**

Глубокоуважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию номер журнала «Фарматека», посвященный вопросам эндокринологии.

Сахарный диабет (СД) по-прежнему остается глобальной проблемой. И на протяжении последних десятилетий его распространенность неуклонно растет. Согласно данным ВОЗ, на сегодняшний день диабетом страдают около 422 млн человек. В случае если ситуация будет развиваться теми же темпами, то к 2025 г. число пациентов с СД увеличится примерно в 2 раза. Ввиду ранней инвалидизации и высокой смертности от сосудистых катастроф СД представляет собой реальную угрозу общественному здравоохранению. В настоящий момент опасения специалистов также вызывает увеличение доли лиц молодого и среднего возраста с впервые диагностированным СД 2 типа.

Ожирение является одной из значимых медицинских проблем современного общества. В основе лечения ожирения лежит комплексный подход, включающий диетотерапию и активный образ жизни наряду с медикаментозной терапией. Для достижения результата необходимо применение любого из вышеперечисленных методов на протяжении продолжительного периода времени, а также активное участие пациента. Зачастую ожидания пациента по достижению быстрого результата не оправдываются, приводя к разочарованию, а в некоторых случаях и к отказу от лечения. Авторы анализируют отдельные факторы, влияющие как на комплаентность пациента, так и на эффективность проводимой терапии ожирения. Рассматриваются причины низкой эффективности рекомендуемых методов, а также показания и ограничения к использованию утвержденных клиническими рекомендациями групп лекарственных препаратов.

В рубрике «Клинический разбор» продолжает тему ожирения клинический случай у пациента 19 лет с диагностированным экзогенно-конституциональным ожирением III степени и выраженными нарушениями вегетативной регуляции.

Несмотря на ежегодно расширяющиеся возможности терапии СД2, исследования показывают, что целевых показателей достигают менее 50% пациентов, это связано с низкой приверженностью пациентов к лечению. Этому актуальному и интересному вопросу посвящен один из обзоров номера. Авторами рассматриваются факторы, снижающие приверженность к медикаментозной терапии СД, и возможные стратегии улучшения приверженности (модификация схем назначения препаратов, способов их введения; использование образовательных программ улучшения коммуникации между врачом и пациентом). Обсуждаются способы улучшения приверженности к немедикаментозным методам лечения СД2 (модификации образа жизни) и формирования стойкой мотивации к лечению. Все стратегии повышения приверженности пациентов, описанные в обзоре, обладают доказанной эффективностью, и специалистам их целесообразно включать в повседневную клиническую практику.

Кроме этого на страницах выпуска вы найдете и другие материалы: СД 3 типа, заместительная терапия субклинического гипотиреоза у больных с различными стадиями хронической болезни почек, эффективность применения пэгвисоманта у больных акромегалией, применение анкеты диабет-скрининга пациентами с псориазом, менопаузальная гормональная терапия в профилактике СД2 у женщин в постменопаузе и т.д.

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Избыточная масса тела независимо от других факторов повышает риск тяжелого течения COVID-19

У пациентов с коронавирусной инфекцией высокий индекс массы тела (ИМТ) связан с повышенным риском смерти и продолжительного пребывания в реанимации. Ранее уже было показано, что избыточная масса тела является фактором риска развития тяжелой формы COVID-19, т.к. часто сопровождается сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией. Эти состояния увеличивают потребность в механической вентиляции легких при развитии и других респираторных инфекций, таких как грипп и пневмония. В новом исследовании был проведен анализ данных 1649 больных коронавирусной инфекцией, которым потребовалось лечение в реанимации. Большинство из них имели высокий ИМТ: 78,3% были с избыточной массой тела или с ожирением. Была показана статистически значимая корреляция между высоким ИМТ и комбинированной конечной точкой смерти в реанимации или пребывания в ней в течение более 14 дней. У пациентов с ИМТ 35 кг/м² или более данная конечная точка регистрировалась в 2 раза чаще. Причем зависимость сохранялась даже при проведении поправки на наличие сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, сахарного диабета, заболеваний печени или почек и другие факторы. Авторы исследования заключили, что ожирение является независимым фактором риска тяжелого течения коронавирусной инфекции и смерти от нее (remedium.ru).

Микробиом полости рта и кишечника может инактивировать лекарства от диабета

Новое исследование под руководством Мохамеда Дони, доцента кафедры молекулярной биологии в Принстонском университете, демонстрирует, что определенный микро-

биом полости рта и кишечника может приводить к инаktivации акарбозы и потенциально влиять на его эффективность. Свои выводы ученые представили в журнале Nature. Команда исследовала последовательности ДНК в микробиоме человека, чтобы определить ферменты, которые могут инаktivировать лекарство. Поиск выявил 70 потенциально связанных генов. Исследователи синтезировали последовательности ДНК данных генов и очистили девять полученных ферментов. Дальнейшие исследования показали, что все испытанные ферменты, кроме одного, действуют аналогично акарбозиназе и блокируют активность акарбозы в пробирке. Когда наиболее распространенный из этих генов был добавлен к бактериям полости рта, у которых обычно отсутствуют ферменты, инаktivирующие акарбозу, бактерии приобрели устойчивость к действию препарата. Бактерии, экспрессирующие акарбозиназу, вероятно, будут устойчивы к акарбозе. Поскольку данные микроорганизмы широко распространены среди бактерий пищеварительного тракта человека, микробиом многих людей может инаktivировать противодиабетическое лекарство и потенциально влиять на его клиническую эффективность (medlinks.ru).

Высок ли риск депрессии при гипотиреозе? Ученые дали новый ответ

Симптомы гипотиреоза и депрессии частично пересекаются. Насколько действительно связаны эти два состояния, до конца не ясно. Ранее проведенные исследования дали противоположные результаты. Они продемонстрировали как очень сильную связь депрессии с гипотиреозом (увеличение риска в 3 раза), так и очень слабую. Учтя недостатки предыдущих работ, немецкие ученые провели мета-анализ 25 исследований, которые охватили в общей сложности почти 350 тыс. человек. Работа опубликована в JAMA Psychiatry. Риск развития депрессии при гипотиреозе оказался повышен в среднем на 30%. Максимальное повышение риска (на 70%) наблюдалось при наиболее

выраженным дефиците гормонов. При субклиническом течении заболевания риск был увеличен на 13%. Эта связь была явной у женщин, но практически не проявлялась у мужчин. Связь между аутоиммунными процессами и риском депрессии оказалась слабой. Вероятно, она преимущественно выражена у женщин с тяжелым течением эндокринного расстройства (medportal.ru).

Хороший сон способствует контролю уровня сахара в крови

Питание, масса тела, физическая активность и другие факторы образа жизни значительно влияют на метаболическое здоровье. Ученые назвали еще один важнейший фактор снижения риска развития сахарного диабета 2 типа – нормальный сон. В исследовании группы ученых из Швеции и США участвовали 953 здоровых добровольца. Чтобы оценить, как режим и качество сна влияют на колебания сахара в крови, участники в течение 2 недель носили слип-трекеры и портативные устройства, которые контролировали уровень глюкозы каждое утро после завтрака. Результаты показали, что на уровень сахара значительно влияет время отхода ко сну – чем позже человек ложится спать, тем выше вероятность развития субоптимального гликемического контроля. В то же время более раннее время отхода ко сну было связано со здоровым уровнем колебания глюкозы. Добровольцы, которые не страдали бессонницей и нормально спали всю ночь, также имели нормальный контроль сахара. Ученые обнаружили интересный феномен: если у человека был качественный сон, уровень глюкозы в его крови был ниже по сравнению с другими днями, когда он спал хуже. Это говорит о том, что нормализация сна дает немедленный эффект улучшения качества гликемического контроля. «Мы предполагаем, что продолжительность и качество сна являются важными изменяемыми характеристиками образа жизни для улучшения метаболизма глюкозы у здоровых взрослых. Результаты этого исследования могут быть основой для стратегии образа жизни,

в котором уделяется особое внимание распорядку дня и обеспечению качественного непрерывного сна», – заключили авторы исследования (med2.ru).

Тест на толерантность к глюкозе предсказывает снижение памяти через 10 лет

Диабет является фактором риска снижения когнитивных функций. В исследовании Университета Турку и Финского института здравоохранения и социального обеспечения обнаружено, что более высокие показатели двухчасового теста на толерантность к глюкозе предсказывают ухудшение через 10 лет эпизодической памяти, являющееся одним из первых симптомов болезни Альцгеймера. Опросы проводились в начале «нулевых», а затем в 2011 г. В них участвовал 961 человек. Память и другие когнитивные функции измерялись с помощью трех тестов. Более высокий уровень глюкозы в крови, измеренный в тесте на толерантность в 2001–2002 гг., был связан с более низкими показателями при тестировании памяти в 2011 г. Работа опубликована в журнале *Diabetes Care* (medikforum.ru).

Диабет 2 типа: метод лечения, помогающий обходиться без лекарств

Американские ученые предлагают использовать более легкий способ лечения диабета 2 типа, при котором не нужно принимать лекарственные средства. Им является прерывистое голодание – воздержание от еды и потребление очень малого количества калорий в течение 12–24 часов. В последнее время прерывистое голодание относится к самым популярным способам улучшения здоровья, повышения работоспособности и снижения массы тела. Раньше эксперты называли этот метод питанием с периодическим голоданием или с ограничением по времени. По словам ученых из Мичиганского университета, прерывистое голодание является эффективным методом лечения диабета 2 типа. Исследователи объяснили, что благодаря прерывистому

голоданию снижается уровень глюкозы и инсулина натощак, а также инсулинорезистентность (fbm.ru).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффекты сотаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Мета-анализ 11 РКИ с участием 16 411 пациентов продемонстрировал, что у больных сахарным диабетом 2 типа сотаглифлозин снижает уровень глюкозы в крови, массу тела и систолическое артериальное давление, а также оказывает благотворное влияние на течение сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Профиль безопасности сотаглифлозина сопоставим с таковым других ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (*Diabetes Obes Metab.* 2022;24:106–114).

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 при ожирении и сахарном диабете 2 типа у детей

Мета-анализ 9 рандомизированных контролируемых исследований в педиатрии (2 – у детей с сахарным диабетом 2 типа (СД2), 1 – с преддиабетом и 6 – с ожирением без диабета) показал, что терапия агонистами глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) снижала HbA_{1c} на 0,30% по сравнению с контрольной группой у детей с СД2 и преддиабетом и массу тела на 2,74 кг как у детей с СД2, так и с ожирением без диабета. Побочные эффекты включали желудочно-кишечные симптомы и незначительные эпизоды гипогликемии. Авторы пришли к заключению: агонисты ГПП-1 эффективны для лечения детей с ожирением и/или СД2, а размеры их эффекта сопоставимы с таковыми у взрослых (*Obes Rev.* 2021;22:e13177).

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

В РФ зарегистрировано новое показание эмпаглифлозина

Министерство здравоохранения РФ зарегистрировало новое показание к применению эмпаглифлозина – для

терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Результаты исследования EMPEROR-Reduced показали, что добавление эмпаглифлозина (10 мг) к стандартной терапии взрослых пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса приводит к снижению по сравнению с плацебо относительного риска комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность или госпитализации по причине сердечной недостаточности) на 25% (Ivrach.ru).

Дапаглифлозин одобрен в РФ для лечения хронической болезни почек независимо от наличия сахарного диабета

Препарат дапаглифлозин производства компании AstraZeneca зарегистрирован в России для лечения хронической болезни почек (ХБП) независимо от наличия у пациента сахарного диабета 2 типа (СД2). Исследование III фазы DAPA-CKD показало, что дапаглифлозин в дополнение к стандартной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) снижает относительный риск ухудшения функции почек, развития терминальной стадии почечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых или почечных осложнений (комбинированная первичная конечная точка) на 39% по сравнению с плацебо у пациентов с ХБП 2–4-й стадий и повышенной экскрецией альбумина с мочой. Дапаглифлозин также статистически значимо снижал относительный риск общей смертности на 31% по сравнению с плацебо. Профиль безопасности и переносимости дапаглифлозина в исследовании DAPA-CKD совпал с ранее полученными данными. Дапаглифлозин стал первым селективным ингибитором SGLT2, зарегистрированным в России по показанию ХБП независимо от наличия у пациента СД2. Благодаря новой терапии у значительной части пациентов возможно остановить процесс прогрессирования ХБП и предотвратить переход на заместительную почечную терапию (гемодиализ) (remedium.ru).

Проблема приверженности к лечению людей с сахарным диабетом 2 типаА.Д. Акулова¹, Ю.С. Жулина¹, В.В. Рожкова¹, Е.Ю. Мартынова², Ю.Е. Потешкин¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия² ООО «Актуальная медицина», Москва, Россия**Problem of treatment adherence in patients with type 2 diabetes mellitus**A.D. Akulova¹, Yu.S. Zhulina¹, V.V. Rozhkova¹, E.Yu. Martynova², Yu.E. Poteshkin¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² LLC "Relevant medicine", Moscow, Russia

Пациентам с сахарным диабетом 2 типа помимо приема сахароснижающих препаратов рекомендуется придерживаться здоровой диеты и расширять уровень физической активности. Для предотвращения осложнений, связанных с диабетом, в схему лечения включают также препараты для контроля артериального давления и дислипидемии. Несмотря на ежегодно расширяющиеся возможности терапии, исследования показывают, что целевых показателей достигают менее 50% пациентов. Чаще всего это происходит из-за низкой приверженности пациентов к лечению. Приверженность к терапии – это степень, в которой поведение человека при приеме лекарств, соблюдении диеты и изменении образа жизни соответствует рекомендациям. В первой части обзора рассматриваются факторы, снижающие приверженность к медикаментозной терапии сахарного диабета, и возможные стратегии улучшения приверженности (модификация схем назначения препаратов, способов их введения; использование образовательных программ улучшения коммуникации между врачом и пациентом). Во второй части обзора обсуждаются способы улучшения приверженности к немедикаментозным методам лечения сахарного диабета 2 типа (модификации образа жизни) и формирования стойкой мотивации к лечению. Все стратегии повышения приверженности пациентов, описанные в обзоре, обладают доказанной эффективностью, и их целесообразно включать в повседневную клиническую практику.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, приверженность, образ жизни, терапевтическое обучение, мотивация

Для цитирования: Акулова А.Д., Жулина Ю.С., Рожкова В.В., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е. Проблема приверженности к лечению людей с сахарным диабетом 2 типа. Фарматека. 2022;29(4):8–16. doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.8-16

Patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) are advised to keep a healthy diet and increase physical activity in addition to taking anti-diabetic drugs. To prevent complications associated with diabetes, drugs to control blood pressure and dyslipidemia are also included in the treatment regimen. Despite expanding treatment options every year, studies show that less than 50% of patients reach their targets. Most often this is due to low adherence of patients to treatment. Treatment adherence is the degree to which a person's behavior – taking medication, following diet, and executing lifestyle changes – corresponds to recommendations. The first part of the review discusses the factors that reduce adherence to DM drug therapy and possible strategies for improving adherence (modification of drug prescribing regimens, methods of their administration; the use of educational programs to improve communication between the doctor and the patient). The second part of the review discusses ways to improve adherence to non-pharmacological treatments for DM2 (lifestyle modifications) and build sustainable treatment motivation. All the strategies for improving patient adherence described in the review have proven efficacy and should be included in routine clinical practice.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, adherence, lifestyle, therapeutic education, motivation

For citations: Akulova A.D., Zhulina Yu.S., Rozhkova V.V., Martynova E.Yu., Poteshkin Yu.E. Problem of treatment adherence in patients with type 2 diabetes mellitus. Farmateka. 2022;29(4):8–16. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.8-16

Введение

Около 20 лет назад сахарный диабет (СД) был признан Организацией объединенных наций (ООН) неинфекционной эпидемией XXI в. С 1980 по 2014 г. число людей с СД выросло со 108 до 422 млн. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation), в 2021 г. 537 млн взрослых (20–79 лет), т.е. один из десяти, живут с СД. По прогнозам, это число вырастет до 643 млн к 2030 г. и 783 млн к 2045-му [1].

Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021, по данным регистра, составила 4 799 552 (3,23% населения РФ), из них с СД 2 типа (СД2) – 92,5% (4,43 млн) [2].

СД – это тяжелое экономическое бремя, которое ложится не только на систему здравоохранения, но и на семью, где есть пациенты с этим заболеванием, при этом прогнозы говорят, что со временем затраты будут только увеличиваться [1].

Важнейшей целью терапии СД2 является достижение целевых значений гликемического контроля, что способствует снижению риска отдаленных осложнений (макро- и микроангиопатий) и снижает риски сердечно-сосудистых заболеваний. Между СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями существует тесная взаимосвязь. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия, часто встречаются среди пациентов с СД, что

повышает риск сердечно-сосудистых событий. Воздействие на эти факторы риска, в т.ч. с помощью медикаментозной терапии (гипотензивной, гиполипидемической), а также модификации образа жизни имеют решающее значение для минимизации отдаленных сердечно-сосудистых осложнений СД [3].

Однако существует масса факторов, которые могут влиять непосредственно на результаты лечения. Один из них — приверженность конкретного пациента к лечению.

Понятие приверженности к лечению было дано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2001 г.

ВОЗ выделила пять групп факторов, влияющих на приверженность к лечению при хронических заболеваниях [4]:

- социально-экономические;
- связанные с системой здравоохранения;
- связанные с заболеванием;
- связанные с лечением;
- зависящие от пациента.

К социально-экономическим факторам в случае постановки диагноза СД2 могут быть отнесены дороговизна лекарственных препаратов, недостаточная осведомленность населения в медицинских вопросах, затрудненный доступ к медицинской помощи и отсутствие психоэмоциональной поддержки в семье, что особенно важно для пациентов с СД в связи со сложностями самоконтроля и соблюдения диеты.

К факторам, связанным с системой здравоохранения, можно отнести длительность приема лекарств, взаимоотношения пациента и медицинских работников, терапевтическую инертность (неспособность врача адекватно усилить терапевтическое воздействие для достижения целевого уровня необходимых показателей).

Нельзя не отметить влияние показателей, связанных с самим заболеванием, таких как выраженность симптомов, скорость прогрессирования, наличие тех или иных сопутствующих патологий.

Стойкие побочные эффекты от приема лекарственных средств, сложность схем лечения отрицательно сказываются на приверженности пациентов к терапии. Пациенты, которым назначено многократное ежедневное введение

инсулина, особенно уязвимы, т.к. самостоятельные манипуляции могут быть очень сложными ввиду в т.ч. психоэмоционального барьера и страха перед инъекциями. В целом отмечено, что при увеличении количества доз препарата в день приверженность к лечению у пациентов падает.

Факторы, зависящие от пациента, подразумевают комплекс личностных качеств пациента и его отношение к проводимому лечению, его мотивацию и ожидание от лечения, страхи побочных эффектов от терапии, забывчивость, удачный или неудачный опыт предыдущего лечения. При этом факторы, связанные непосредственно с пациентом, делятся еще на две группы: непреднамеренные факторы, при которых снижение приверженности происходит ввиду забывчивости (чаще всего до 64% случаев), путанице в понимании инструкций при приеме препарата, ограничений, вызванных работой или распорядком дня, и преднамеренные факторы, такие как недоверие врачу, нежелание признавать факт болезни и лечиться.

Распространенность несоблюдения режима приема гипогликемических препаратов существенно различается в разных исследованиях: приверженность к пероральным гипогликемическим средствам варьируется от 36 до 93% [5]. Как правило, у людей с хроническими заболеваниями уже через 6 месяцев наблюдается резкий спад приверженности к терапии.

Помимо того, что у пациентов с низкой приверженностью очень высок риск возникновения мультиморбидности [6], наличие нескольких хронических заболеваний тесно связано с более высоким риском смерти, более высокими затратами на лечение и оказание медицинской помощи, что делает проблему более глобальной. Выявлена взаимосвязь между психическим состоянием пациентов и приверженностью к лечению — пациенты с депрессией имеют тенденцию к снижению приверженности [7].

Своевременное выявление заболевания, правильно разработанная тактика лечения пациента и регулярное посещение врача — залог высокого уровня приверженности к лечению. У пациентов с

СД помимо медикаментозной терапии особую роль играют соблюдение диеты, сохранение и повышение физической активности. То, как добиться соблюдения этих рекомендаций, обсудим далее.

Приверженность к медикаментозному лечению

Исследования показывают, что на приверженность к медикаментозному лечению влияют несколько факторов: уровень качества жизни, восприятие пациентом своей болезни и методов лечения, боязнь побочных эффектов медикаментозной терапии, а также способ введения препарата, режим дозирования и многое другое. Обсудим некоторые из этих факторов подробнее.

Восприятие заболевания

Пациенты, воспринимающие свое заболевание как контролируемое и излечимое, для которых диагноз «сахарный диабет 2 типа» понятен, имеют высокую приверженность к лечению [8].

Одним из способов влияния на восприятие пациентом своего заболевания является создание у него оптимальных когнитивных конструкций и поведенческих навыков [9]. См. подраздел «Обучение пациентов».

Уровень качества жизни

Существует взаимосвязь между приверженностью и уровнем качества жизни. Чем выше уровень качества жизни, тем выше приверженность к медикаментозной терапии. Качество жизни — это многомерный параметр, охватывающий эмоциональное, физическое, материальное и социальное благополучие человека. Именно поэтому в развитых странах приверженность к лечению зачастую выше [10].

С другой стороны, приверженность к лечению является основным предиктором улучшения качества жизни при СД2. Именно поэтому так важно использовать все способы, направленные на повышение приверженности к лечению [11, 12].

Способ введения препарата

На приверженность к терапии в значительной степени влияет способ введения препарата. В исследовании

М. Peyrot et al., по данным 1530 пациентов, показано, что 35% пациентов 1–3 дня в неделю не соблюдают должным образом предписанный режим инсулинотерапии. Несоблюдение режима инсулинотерапии — очень распространенное явление. Оно связано с бытовыми и психологическими препятствиями, такими как сложности с соблюдением техники введения инсулина, необходимость менять образ жизни для успешного выполнения инъекций [13]. Отказ от инъекций также бывает вызван боязнью применения игл, увеличения веса, гипогликемии. Устранение этих факторов риска, в первую очередь с помощью обучения пациентов, повышает приверженность к лечению [14].

На приверженность к гипогликемической терапии может влиять не только способ введения препарата, но и размер таблетки. В исследовании K.D. Modi et al. приняли участие 1547 пациентов. В нем сравнивали приверженность к медикаментозной терапии при употреблении обычных и модифицированных таблеток комбинированного препарата метформин+глимепирид. Модифицированные таблетки были овальной формы и меньшего размера. Пациенты были больше привержены к применению модифицированных таблеток (уровень приверженности при переходе на них вырос с 4,38 до 91,1%) из-за их формы и небольшого размера [15].

Обсуждение с пациентом доступных форм, способов введения препаратов, анализ опасений пациента могут значительно улучшить приверженность к лечению, а значит, и эффективность терапии.

Режим дозирования

На приверженность влияет кратность приема лекарственных средств. В исследовании A.N. Raes et al. приняли участие пациенты с СД, использовавшие только пероральные сахароснижающие препараты. Определяли несколько показателей: комплаентность, равная проценту доз, принятых в течение периода наблюдения; соблюдение предписанного режима, рассчитанное как процент дней, в течение которых количество таблеток принималось по назначению. Комплаентность состави-

ла в среднем 79%, если препарат назначался 1 раз в день, а если препарат был назначен 3 раза, комплаентность снижалась до 38% [16].

Низкая приверженность пациентов к фармакологической терапии СД2 может быть частично связана с количеством принимаемых ими препаратов. Один из способов уменьшить это количество — использовать комбинации с фиксированными дозами. Исследование A.K. Böhm et al. было направлено на сравнение влияния комбинированной терапии препаратами с фиксированными дозами и комбинированной терапии несколькими монопрепаратами на приверженность к лечению. В нем приняли участие 990 пациентов с СД2, 756 получали комбинированную терапию с фиксированными дозами и 234 со свободными. Прием комбинированной терапии с фиксированными дозами привел к значительному улучшению приверженности к фармакологической терапии [17]. Использование комбинированных препаратов, если это позволяет клиническая ситуация, повышает эффективность терапии.

В исследовании 2016 г. оценивали и сравнивали 6-месячную приверженность к терапии эксенатидом 1 раз в неделю и лираглутидом 1 раз в день у пациентов с СД2. В нем приняли участие 5449 пациентов, получавших эксенатид 1 раз в неделю, и 24 648 пациентов, получавших лираглутид 1 раз в день. Приверженность к лечению эксенатидом 1 раз в неделю была значительно выше по сравнению с лираглутидом 1 раз в день [18]. Урежение частоты приема препаратов также является эффективным способом повысить приверженность к лечению.

Побочные эффекты

На приверженность влияют и побочные эффекты медикаментозной терапии.

Метформин, препарат, который используется в составе сахароснижающей терапии на всем протяжении лечения в отсутствие противопоказаний, достаточно часто вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диарея (53,2%), тошнота/рвота (25,5%), метеоризм (12,1%). Разумеется, выраженные

побочные эффекты могут быть причиной низкой приверженности к терапии или даже самостоятельной отмены препаратов. Процент отказа пациентов от приема метформина немедленного высвобождения в связи с побочными эффектами со стороны ЖКТ составляет 6%. А при приеме метформина пролонгированного действия число отказов составило всего 2%. Это было связано с тем, что частота побочных эффектов со стороны ЖКТ в группе пациентов, которых перевели с обычного метформина на длительно действующий, меньше, чем в группе, принимавшей обычный метформин. В процентном соотношении это составило 11,0 к 26,3% [19].

При выборе препаратов стоит отдавать предпочтение тем, которые с наименьшей вероятностью имеют побочные эффекты. Обсуждение возможных побочных эффектов, их длительности, причин развития, способов облегчения интенсивности крайне важно перед началом терапии.

Одним из серьезных побочных эффектов медикаментозной терапии СД является гипогликемия. И тут, как ни парадоксально, степень информированности пациента (знание о существовании такого побочного эффекта, но неуверенность в своих знаниях и навыках по распознаванию и купированию гипогликемии и возможность применить их на практике) может снизить приверженность к лечению. В исследовании 2021 г. приняли участие 385 пациентов с СД2. Участников просили заполнить опросники: одни из них оценивали страх гипогликемии и ее последствий; другие — меры, которые пациенты принимают для предотвращения данного состояния. У пациентов с гипогликемией в анамнезе страх этого состояния был выше; это было связано с тем, что пациенты боялись вновь испытать неприятные симптомы. Работающие пациенты боялись, что гипогликемический приступ плохо отразится на их способности исполнять трудовые обязанности. Люди, впервые госпитализированные по поводу СД, тоже имели высокую тревогу, связанную с развитием гипогликемии. Снижение приверженности может возникать из-за сверхконтроля своего состояния — такие пациен-

ты чаще измеряют уровень глюкозы в крови, уменьшают дозу инсулина, больше едят, чтобы поддерживать уровень глюкозы, причем эти действия не соответствуют рекомендациям врача. Авторы исследования предлагают следующее решение: они считают, что при обсуждении с пациентом гипогликемии врачи должны делать акцент не на описании симптомов, последствий, мер неотложной помощи при гипогликемии, а на убеждении пациента в том, что с данным состоянием можно справиться [20].

Полипипрагмазия

Большинство пациентов, болеющих СД2, имеют сопутствующие заболевания. В связи с этим они сталкиваются с полипипрагмазией. Полипипрагмазия – это распространенное явление среди пациентов с СД, причем ее наиболее высокая частота встречается у пациентов пожилого возраста [21].

При этом в исследованиях показано, что чем больше лекарственных средств назначено пациенту, тем ниже его приверженность к медикаментозной терапии. Также на приверженность влияет количество врачебных консультаций, т.к. из-за наличия сопутствующих заболеваний пациент посещает не только эндокринолога, но и других специалистов. Масса консультаций ведет к снижению частоты посещений врачей, а также к снижению доверия к системе в целом из-за непонимания обоснованности этих консультаций. Снижение числа посещений в свою очередь ведет к плохой приверженности к медикаментозной терапии. Способом решения этих проблем может стать оптимизация получения рецептов или использование телемедицинских технологий [22].

Отличным способом снижения частоты врачебных консультаций может стать режим «одного окна», когда пациент получает все рекомендации от ведущего врача – например, терапевта или эндокринолога, при этом над его клиническим случаем работает целая команда. Такой режим позволяет пациентам быть уверенными, что их лечащий врач – это тот, кто понимает их уникальный опыт пребывания в качестве пациента, текущие потребности, обладает полной информацией об

их состоянии здоровья [23]. Доказано, что уровень приверженности к лечению выше у пациентов с высоким уровнем доверия к лечащему врачу [24].

Однако есть исследования с противоположными результатами, в которых у пациентов с СД, имеющих сопутствующие заболевания, отмечались высокие показатели приверженности к медикаментозной терапии, и они не зависели от количества назначаемых лекарств. В исследовании подчеркивается важность видимого эффекта от терапии на приверженность к лечению [25]. Таким образом, обсуждение с пациентом как ожидаемых положительных эффектов от назначения препарата (чтобы человек мог обратить на них внимание), так и возможных побочных явлений необходимо для повышения приверженности к лечению.

Обучение пациентов

Высокую эффективность показало дополнительное обучение пациентов. Обучение пациентов включает обсуждение теоретических вопросов, оценку понимания и усвоения знаний и практических умений. При этом есть несколько подходов к обучению: индивидуальный и групповой.

Сравнивая их между собой по эффективности, исследователи приходят к разным выводам: одни считают, что индивидуальный подход дает лучшие результаты, другие – что групповой метод ему не уступает. При этом не вызывает сомнений, что любое обучение пациентов более эффективно, чем его отсутствие. В обзор 2017 г. вошли данные 47 исследований, целью которых было сравнить эффективность групповых программ обучения. В этих исследованиях участников поделили на две группы: основную, в которой происходило групповое обучение, и контрольную. За участниками наблюдали 6 месяцев и более. В течение этого времени измеряли HbA_{1c} , уровень глюкозы натощак, вес, индекс массы тела, окружность талии, артериальное давление, липидный профиль крови, оценивали знания о диабете и самоэффективность. Результаты: большее снижение HbA_{1c} произошло в группе, получавшей обучение, по сравнению с контрольной через 6–10 месяцев [$n=30$

исследований; средняя разница (MD) = 3 ммоль/моль (0,3%); 95% доверительный интервал (ДИ): -0,48, -0,15; $p=0,0002$], 12–14 месяцев [$n=27$ исследований; MD=4 ммоль/моль (0,3%); 95% ДИ: -0,49, -0,17. Обучение также улучшило уровень глюкозы в крови натощак, снизило массу тела, окружность талии и уровень триглицеридов. Использование обучающих программ привело к улучшению не только клинических симптомов, но и образа жизни пациентов и социальной адаптации у людей с СД2 [26].

В исследовании 2016 г. сравнивали эффективность индивидуального обучения по сравнению с групповым у пациентов с СД2. В исследование были включены 280 пациентов, которых разделили на контрольную и основную группы. В исследовании использовали опросник для оценки типа личности пациентов основной группы, которым было предоставлено индивидуальное консультирование и индивидуальный план ведения. В контрольной группе проводилось групповое обучение. В основной группе индекс массы тела, уровень глюкозы натощак, уровень HbA_{1c} , систолическое артериальное давление, уровень триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в крови были ниже, чем в контрольной. Исследование показало, что регулярные образовательные программы у пациентов с СД2 ассоциируются с улучшением контроля уровня глюкозы в крови и снижением сердечно-сосудистых факторов риска. При этом индивидуальные образовательные программы дают лучшие результаты лечения, чем программы, разработанные для группового обучения [27].

Однако существует противоположная точка зрения, согласно которой групповое обучение сравнимо по эффективности с индивидуальным. В исследовании 2018 г. изучалась эффективность группового обучения в диабетической клинике по сравнению с индивидуальным обучением. В исследование вошли 60 пациентов со средней продолжительностью заболевания $22,5 \pm 11,7$ года, распределенных на группы по 6 человек; в одних группах было индивидуальное обучение, в других групповое. В течение наблюдения следили

за изменением уровня HbA_{1c} , индекса массы тела, уровня артериального давления, окружности талии, холестерина, ответов в опросах, связанных с диабетом; индекса благополучия, количества госпитализаций. Показатели улучшились после обучения пациентов, причем изменения всех показателей были примерно одинаковыми в группах как при индивидуальном, так и при групповом обучении [28].

Доступность врачебной помощи

Также важное значение имеет доверие пациента к врачу. Его необходимо поддерживать постоянно. Для этого врачу необходимо разговаривать с пациентом доступным для него языком, объяснять ему механизм действия препарата, его эффективность и благоприятное воздействие на качество жизни, упоминать возможные побочные эффекты, четко и ясно излагать схему лечения, обсуждать вопросы и проблемы, которые возникли у пациента, и предугадывать некоторые из них и самому излагать их решение в плане лечения. Взаимный диалог между врачом и пациентом может осуществляться не только на приеме, но и вне его. Одним из способов решения этой проблемы может быть использование мессенджеров для взаимодействия врача и пациента. Мессенджеры позволяют пациенту в любой момент, когда у него возникает вопрос в связи со своим заболеванием или состоянием здоровья, связаться с врачом и, не приходя в лечебное учреждение, получить консультацию.

Данный подход с большей вероятностью повышает уверенность пациента в том, что врач действительно заинтересован в оказании помощи пациенту и контролирует его состояние, эффективность назначаемой терапии; принимает участие в жизни пациента, конструктивно и продуманно составляет план лечения или вносит в него изменения, исходя из потребностей пациента. Такое взаимодействие с врачом позволяет пациенту быстро получать необходимую помощь и минимизировать затраты времени, которое он бы потратил на посещение лечебного учреждения, а также помогает врачу иметь полное представление о состоянии пациента и обеспечить более опти-

мальный подход к лечению и повысить уровень доверия к себе.

В обзоре Д.И. Ноздрачева и соавт. анализируется влияние цифровых средств на приверженность к медикаментозному лечению. Рассматриваются два вида устройств: а) приложения для смартфонов б) отдельные гаджеты: таймер, часы, умный кулон или браслет. При этом приложения считают более эффективными, чем гаджеты, потому что не требуют затрат на дополнительную технику. Авторы заключают: разные приложения оказывают разное влияние на степень повышения приверженности. Например, push-уведомления повышают приверженность на 89%, отметки о приеме на 87%. Несмотря на то что большинство из анализируемых приложений не имели специфической медицинской функции, а были «напоминалками» или модификациями будильников, авторы подчеркивают, что использование мобильных приложений повышает приверженность к медикаментозному лечению [29].

В обзоре 2020 г. рассматривается влияние дистанционного мониторинга на приверженность к медикаментозной терапии. 84% пациентов предпочитают медицинские учреждения, использующие дистанционные технологии, которые позволяют общаться с врачами и отслеживать данные своих лабораторных и инструментальных обследований. По данным агентства Accenture за 2019 г., 54% пользователей хотят применять свои смартфоны для связи с учреждениями здравоохранения. Авторы считают, что пациенты, использующие дистанционные технологии, лучше осознают взаимосвязь между приверженностью к назначенному лечению и собственным самочувствием [30].

Внедрение дистанционного мониторинга повышает трудозатраты врача. Это в первую очередь связано с увеличением количества его обязанностей. При проведении дистанционного мониторинга врачу необходимо проводить обучение пациентов использованию мобильных приложений, онлайн прием/консультирование пациентов, регулярную проверку результатов анализов, выполняемых пациентами на дому.

Также следует учитывать, что такой подход к лечению пациента требует

огромных физических и моральных затрат от врача, что может приводить к его выгоранию, а значит, и к снижению качества лечения. Необходимо разрабатывать такую систему взаимодействия, которая была бы наиболее оптимальной не только для пациента, но и для врача. Предлагаются следующие пути решения: организация рабочего времени, дополнительное финансирование лечебного учреждения; автоматизация уведомлений врача об отклонениях в результатах анализов, требующих его внимания; автоматизация и персонализация обратной связи между врачом и пациентом [30].

Выгорание ведет к снижению качества оказания медицинских услуг: в обзоре 2019 г. приводятся результаты 47 исследований, в котором приняли участие 42 тыс. врачей. В них авторы оценивали несколько критериев: риск возникновения угрозы для жизни людей, удовлетворенность пациентов и профессионализм медицинского персонала. Анализ данных показал, что медицинские работники с выгоранием совершали ошибки в диагностике, это влекло за собой угрозу жизни пациента, также сотрудники не проявляли эмпатии по отношению к пациентам, которые были неудовлетворены деятельностью врачей. Авторы предлагают несколько способов по предотвращению выгорания: а) использование электронных систем заполнения документации вместо бумажных на приеме; б) обучение развитию устойчивости к выгоранию; в) руководство медицинских организаций должно заботиться о благополучии своих сотрудников; г) научить сотрудников правильно составлять режим труда и отдыха: вести онлайн-консультации определенное время, не отвечать на электронные СМС пациентов после определенного времени, отключать уведомления на телефоне с определенного времени; д) создавать перспективу карьерного роста за счет предложения вариантов продолжения обучения для повышения квалификации; е) проводить мероприятия среди сотрудников для повышения их общности и сплоченности между собой, укрепления социальных связей; ж) убеждать сотрудников заниматься физическими упражнениями после работы, чтобы мозг отдохнул и восстановился [31].

Одним из наиболее эффективных способов обучения развития устойчивости к выгоранию является коучинг [32].

Таким образом, на приверженность к медикаментозному лечению влияют несколько факторов: уровень качества жизни, восприятие пациентом своей болезни и методов лечения, боязнь побочных эффектов медикаментозной терапии, а также способ введения препарата, режим дозирования и многое другое. В настоящее время продолжают разрабатываться оптимальные способы преодоления всех этих проблем.

Приверженность к рекомендациям по изменению образа жизни

Образ жизни и СД

Коррекция образа жизни (сбалансированное питание, дозированные физические нагрузки, отказ от вредных привычек) с учетом возраста, сопутствующих заболеваний и осложнений пациента являются первостепенной задачей во всей терапии СД2 [33].

Исследование, проводимое Катарским национальным исследовательским фондом, показало, что интенсивное вмешательство в образ жизни, включающее низкокалорийную диету и физическую активность, может приводить к значительной потере массы тела и ремиссии у 61% пациентов с СД2 [34].

Рекомендации по модификации образа жизни

Основными препятствиями для выполнения рекомендаций врача по модификации образа жизни являются: финансовый и информационный барьеры, недостаточная поддержка семьи и сложный режим лечения [35]. Что же может сделать врач для решения этих проблем?

1. Предоставлять конкретный совет в отношении того, как покрыть расходы на лечение, например рассказать, какие препараты можно получить бесплатно.
2. Предоставлять необходимые ответы на вопросы, особенно с пациентами, которые недостаточно осведомлены о своем заболевании.
3. Ориентироваться на то, чтобы изме-

нить не пациента, а ситуацию, в которой он находится.

4. Обеспечивать пациента инструкцией, написанной на простом языке и с основными пунктами (максимально 3–4 пункта).
5. Применять письменные инструкции или брошюры.
6. Оценивать качество жизни и состояние здоровья с помощью стандартизированных опросников EQ-5D-5L, которые включают такие параметры, как подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, дискомфорт, тревога [35–37].

Обучение пациентов

Благодаря стремительному научному прогрессу появляются новые подходы к обучению пациентов с СД. Например, использование дистанционного обучения пациентов. Анализ ряда программ по СД свидетельствует о достоверной взаимосвязи продолжительности обучения с его эффективностью — чем дольше пациент остается в поле зрения медицинских работников, тем более стойкой является компенсация его клинико-метаболических параметров. Эти данные подчеркивают важность длительного обучения пациентов СД2 [38].

Пациенты с СД имеют возможность пройти обучение в школах диабета под руководством обученных специалистов по специальным структурированным программам. Наилучшие результаты в структурированных программах были получены в том случае, если время консультации специалиста с пациентом превышало 10 часов [33].

Интернет-обучение проводят с помощью специальных сайтов. Пациенты могут заносить в свой личный кабинет информацию о приемах пищи, физических нагрузках, а также задавать вопрос врачу. После анализа предоставленной информации, врач отправляет пациенту сообщение с комментариями, например по коррекции режима питания [38].

Программы по диабету способствуют снижению частоты госпитализации, улучшают информированность пациентов, снижают смертность [33].

Получать поддержку семьи помогут специальные программы обучения членов семьи, т.к. для пациентов проблемы со здоровьем означают изменение мно-

гих жизненных приоритетов и формирование определенных повседневных ритуалов (отказ от вредных привычек, соблюдение диеты и режима регулярных физических нагрузок и др.) [39].

Также существуют различные мобильные приложения, которые позволяют добавлять информацию о диете, физической нагрузке и отправлять результаты по мобильной почте лечащему врачу. Это повышает чувство контроля пациента и приверженность к лечению [33].

Для врача сложность в ведении пациента с СД2 заключается в повышении навыков интервьюирования, активного слушания с целью выявлять основной смысл, правильно интерпретировать сообщение пациента, обеспечивать пациента ясной и точной информацией.

Задачей врача является помощь не только в преодолении барьеров, стоящих перед пациентом, но и в формировании правильного отношения к самому лечению [35].

Мотивация для пациента

Нередко изменения образа жизни у пациентов в связи со сложившимися стереотипами требует больших усилий со стороны врача для формирования стойкой мотивации к лечению [33].

Что же такое мотивация и как врач может ее поддерживать, тем самым повышая приверженность к лечению?

Мотивация — личное отношение пациента к приверженности, субъективные нормы пациента и его представления о должном поведении.

В основе повышения мотивации лежат следующие принципы, сформулированные В.Л. Голубевым, А.Б. Даниловым и О.Р. Добрушиной [40]:

1. Выслушать все, что хочет вам сказать пациент. Доказано, что это помогает пациенту стать более открытым во взаимодействии с врачом.
2. Сочувствовать. Следует пытаться понять пациента. При таком подходе пациент будет чувствовать свободу выбора на пути к изменениям, а не осуждения, которые приводят к сопротивлению.
3. Выявлять противоречия между имеющимся поведением пациента в настоящее время и целями, стоящи-

ми перед ним в жизни. Врачу следует поощрять пациента рассказывать о трудностях в приверженности к сбалансированному питанию, физической активности и реагировать на них, только когда пациент высказывается, тем самым призывая пациента обдумать их.

4. Если между врачом и пациентом завязывается спор, врачу стоит изменить стратегию, потому что пациент будет находить аргументы уклониться от действий, а не пытаться изменить свое поведение.
5. Самомотивация неразрывно связана с чувством контроля над ситуацией. Американский ученый Франк считает: «Чувство контроля порождает позитивные эмоции в противоположность чувствам отчаяния, враждебности и неудачи, и все успешные виды терапевтического воздействия, — явно или неявно изменяют образ пациента в его собственных глазах». Поэтому одним из принципов повышения мотивации является формирование у пациента контроля над его образом жизни.

Чувство контроля еще называют самоэффективностью — вера человека в то, что он способен к определенному поведению. Вот как меняются поведенческие реакции у пациента с СД2 в ходе лечения: по мнению J.O. Prochaska, существует пять стадий, которые проходит пациент от дезадапционного поведения к привычке (адаптации). Опишем эти стадии изменения поведенческой реакции и грамотное поведение врача на каждой из них.

В качестве экспресс-диагностики приверженности к лечению рекомендуется использовать четыре вопроса, на которые пациенту необходимо ответить Да/Нет:

1. Я решил свою проблему более 6 месяцев назад.
2. Я предпринял действия по своей проблеме в рамках последних 6 месяцев.
3. Я намереваюсь предпринять действия в следующем месяце.
4. Я намереваюсь предпринять действия в течение следующих 6 месяцев.

Интерпретировать характер ответов на конкретные вопросы рекомендуется следующим образом [41]):

Если ответ на все четыре вопроса «Нет», значит, стадия изменения поведения респондента — до рассмотрения вопроса. Ответ «Да» на четвертый вопрос означает, что клиент находится на стадии обдумывания. Стадия «Готовность к действиям» становится очевидной, когда дается утвердительный ответ на вопросы 3 и 4. «Да» на второй вопрос и «Нет» на первый означает, что клиент начал предпринимать действия для избавления от проблемного поведения. Если ответ на первый вопрос дан утвердительный, то пациент поддерживает свободное от проблемы [42] поведение.

1-я стадия — «Преднамерение». На этой стадии пациент не готов к изменению поведения. В этом случае главной задачей врача является, чтобы пациент понял связь между самочувствием и отсутствием физических нагрузок, нерационального питания и вредных привычек. Если на этой стадии пациенты с СД2 чувствуют, что их принуждают менять свое поведение другие люди, а не они сами, у них возникает активное сопротивление. Поэтому существует перечень вопросов, которые помогут пациенту разобраться в проблеме и повысить самомотивацию:

- Как вам кажется, в последние 6 месяцев вы стали себя чувствовать плохо или лучше?
- Что вы сейчас делаете, для того чтобы отказаться от вредных привычек? Это помогает?
- Что вас пугает, если попробуете изменить свой рацион питания?
- То, что вас не устраивает ваше самочувствие, говорит о том, что вы хотели бы изменить ситуацию. Чем ваша жизнь должна отличаться от сегодняшней?
- Какие аспекты в жизни вы контролируете лучше всего? Что было бы вам легко сделать: добавить больше физических нагрузок или ограничить число десертов?

2-я стадия — «Обдумывание». Это стадия, на которой пациент активно обдумывает необходимость изменения поведения, но не предпринимает активных действий. На этой стадии врачу надо принять факт неготовности пациента к действиям, дать понять, что решение принимает сам

пациент, подчеркивать положительные перспективы изменения поведения, поощрять пациента и приводить доводы в пользу изменения поведения, усиливать высказывания пациента, побуждающие к изменениям самого себя и активно задавать вопросы, на которые пациент должен ответить «за» или «против».

3-я стадия — «Готовность к действиям». Пациент готов к изменениям в его жизни, планирует изменить свое поведение в ближайшие 30 дней. В рамках этой стадии пациентам нужно предоставить список вопросов для обдумывания:

- Я хочу изменить следующее...
- Наиболее важные причины для этих изменений...
- Шаги, которые я собираюсь предпринять для этих изменений...
- Каким образом мне могут помочь другие люди...
- Я пойму, что мой план работает, когда...
- То, что может помешать моему плану...

4-я стадия — это само «Действие», текущее изменение поведения. На этой стадии следует помочь пациенту в определении цели и составить четкий план по питанию и расширению физической активности, также поддерживать и помогать преодолевать чувство утраты прежнего образа жизни, укреплять понимания преимущества долгосрочных изменений.

5-я стадия — «Поддержание» (успешное изменение поведения по меньшей мере в течение 6 месяцев). На этой стадии люди принимают активные усилия, достигнутые на стадии «Действие». Врачу следует определить стратегии преодоления срывов и создать план поддержки, в котором могут быть задействованы близкие, психолог, сообщества по взаимопомощи.

На 4-й и 5-й стадиях работа с пациентом представляет проверку и систематизацию полученных результатов, а также контроль мотивации (при необходимости) с помощью быстрого тестового ответа да/нет, описанного выше, и повторное подтверждение следовать намеченному плану.

6-я стадия — «Срыв», может произойти на любом этапе, в ходе изменения

поведения пациенты по разным причинам могут возвращаться к привычному для них поведению, во время срыва они возвращаются на одну из предыдущих стадий.

Проблему приверженности к здоровому образу жизни можно решить только путем длительной совместной работой врача с пациентом. Гибкость и настойчивость врача должны мотивировать и поддерживать пациента [35–37, 40].

Заключение

Внедрение новых практик по повышению приверженности позволяет не только отсрочить появление осложнений СД2, но и в глобальных масштабах значительно сэкономить на обслуживании и медицинском обеспечении таких пациентов. Расчетная стоимость проведения мероприятий по повышению приверженности значительно ниже, чем предполагаемые расходы, связанные с контролем тяжелого СД и ослож-

нений, связанных с ним. Наш обзор показывает, что улучшение приверженности среди пациентов с СД является одной из ключевых целей для врачей первичного амбулаторного звена, врачей-клиницистов и системы здравоохранения в целом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10-th edition, 2021* URL: <https://diabetesatlas.org/> (Access date: 15.03.2022).
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–21. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Sakharnyi diabet=Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204–21. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM12759.
- Leon B.M., Maddox T.M. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015;6(13):1246–58. Doi: 10.4239/wjdv6i13.1246.
- World Health Organization. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Adherence to long-term therapies: evidence for action*. 2003. URL: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf
- Khunti N., Khunti N., Khunti K. Adherence to type 2 diabetes management. *Br J Diabetes*. 2019;19(2):99–104. Doi: 10.15277/bjd.2019.223.
- Heikkala E., Mikkola I., Jokelainen J., et al. Multimorbidity and achievement of treatment goals among patients with type 2 diabetes: a primary care, real-world study. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):964. Doi: 10.1186/s12913-021-06989-x.
- Gonzalez Heredia T., González-Ramírez L.P., Hernández-Corona D.M., Maciel-Hernández E.A. Anxious depression in patients with Type 2 Diabetes Mellitus and its relationship with medication adherence and glycemic control. *Global Public Health*. 2021;16(3):460–68. Doi: 10.1080/17441692.2020.1810735
- Hashimoto K., Urata K., Yoshida A., et al. The relationship between patients' perception of type 2 diabetes and medication adherence: a cross-sectional study in Japan. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2019;5:2. Doi: 10.1186/s40780-019-0132-8.
- Urata K., Hashimoto K., Horiuchi R., et al. Impact of Diabetes Perceptions on Medication Adherence in Japan. *Pharmacy (Basel)*. 2019;7(4):144. Doi: 10.3390/pharmacy7040144.
- Majeed A., Rehman M., Hussain I., et al. The Impact of Treatment Adherence on Quality of Life Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients—Findings from a Cross-Sectional Study. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:475. Doi: 10.2147/PPA.S295012.
- Chaveepojnkarnjorn W., Pichainarong N., Schelp F.P., Mahaweerawat U. Quality of life and compliance among type 2 diabetic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2008;39(2):328–34.
- Wahyuni Y. Improving The Quality of Life of Patients with Diabetes Mellitus Type 2 with Treatment Adherence. *Media Keperawatan Indonesia*. 2021;4(3):234–46. Doi: 10.26714/mki.4.3.2021.234–46.
- Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F., Schumm-Draeger P.M. Factors associated with injection omission/non-adherence in the Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(12):1081–87. Doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01636.x.
- Pсаро А., Cooper H., Wilding, J. Patients' Perspectives of Oral and Injectable Type 2 Diabetes Medicines, Their Body Weight and Medicine-Taking Behavior in the UK: A Systematic Review and Meta-Ethnography. *Diabetes Ther*. 2018;9(5):791–810. Doi: 10.1007/s13300-018-0490-5.
- Modi K.D., Farishta F., Phatak S., et al. Adherence and Swallowing Experience with a Modified, Smaller-sized Tablet Formulation of Metformin and Glimepiride (SR) in Indian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Assoc Physicians India*. 2019;67(12):44–9.
- Poes A.H., Bakker A., Soe-Agnie C.J. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care*. 1997;20(10):1512–17. Doi: 10.2337/diacare.20.10.1512.
- Böhm A.K., Schneider U., Aberle J., Stargardt, T. Regimen simplification and medication adherence: Fixed-dose versus loose-dose combination therapy for type 2 diabetes. *PLoS one*. 2021;16(5):e0250993. Doi: 10.1371/journal.pone.0250993.
- Qiao Q., Ouwens M.J., Grandy S., et al. Adherence to GLP-1 receptor agonist therapy administered by once-daily or once-weekly injection in patients with type 2 diabetes in Germany. *Diabetes, Metab Syndr Obes*. 2016;9:201–5. Doi: 10.2147/DMSO.S99732.
- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Смильцова Е.И., Анциферов, М.Б. Преимущества метформина пролонгированного действия. *Фарматека*, 2013;(5):81–85. [Petunina N.A., Trukhina L.V., Smitsova E.I., Antsiferov M.B. Benefits of long acting metformin. *Farmateka*. 2013;(5):81–5. (In Russ.)].
- Wang Y., Zeng Z., Ding J., et al. Fear of hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–8. Doi: 10.1038/s41598-021-86954-0.
- Alwhaibi M., Balkhi B., Alhawassi T.M., et al. Polypharmacy among patients with diabetes: a cross-sectional retrospective study in a tertiary hospital in Saudi Arabia. *BMI Open*. 2018;8(5):e020852. Doi: 10.1136/bmjopen-2017-020852.
- Horii T., Iwasawa M., Kabeya Y., Atuda K. Polypharmacy and oral antidiabetic treatment for type 2 diabetes characterised by drug class and patient characteristics: A Japanese database analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–6. Doi: 10.1038/s41598-019-49424-7.
- Martin L.R., Williams S.L., Haskard K.B., Dimatteo M.R. The challenge of patient adherence. *Ther Clin Risk Manag*. 2005;1(3):189–99.
- Durmuş A., Akbolat M. The impact of patient satisfaction on patient commitment and the mediating role of patient trust. *J Patient Exp*. 2020;7(6):1642–

1647. Doi: 10.1177/2374373520967807.
25. Grant R.W., Devita N.G., Singer D.E., Meigs J.B. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1408–12. Doi: 10.2337/diacare.26.5.1408.
 26. Odgers-Jewell K., Ball L.E., Kelly J.T., et al. Effectiveness of group-based self-management education for individuals with Type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses and meta-regression. *Diabetic Med*. 2017;34(8):1027–39. Doi: 10.1111/dme.13340.
 27. Fan M.H., Huang B.T., Tang Y.C., et al. Effect of individualized diabetes education for type 2 diabetes mellitus: a single-center randomized clinical trial. *African health sciences*. 2016;16(4):1157–62. Doi: 10.4314/ahs.v16i4.34.
 28. Singer J., Levy S., Shimon I. Group versus individual care in patients with long-standing type 1 and type 2 diabetes: a one-year prospective noninferiority study in a tertiary diabetes clinic. *J Diabetes Res*. 2018. doi: 10.1155/2018/1807246. URL: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2018/1807246/>
 29. Ноздрачев Д.И., Замiatин К.А., Таратухин Е.О. Цифровые средства повышения приверженности к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(12):96–102. [Nozdrachev D.I., Zamyatin K.A., Taratukhin E.O. Digital tools for improving medication adherence. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal=Russian Journal of Cardiology*. 2019;(12):96–102. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2019-12-96-102.
 30. Шадеркин, И.А., Шадеркина, В.А. Удаленный мониторинг здоровья: мотивация пациентов. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2020;6(3):36–43. [Shaderkin I.A., Shaderkina V.A. Remote health monitoring: motivating patients. *Rossiiskii zhurnal telemeditsiny i elektronного zdravookhraneniya=Klyushft Journal of Telemedicine and E-Health*. 2020;6(3):37–43. (In Russ.)]. Doi: 10.29188/2542-2413-2020-6-3-37-43.
 31. Boyels O. How to Prevent Burnout as a Healthcare Professional. *Icanotes*. 2019. URL: <https://www.icanotes.com/2019/04/22/how-to-prevent-burnout-as-a-healthcare-professional/> (Access date 15.03.2022).
 32. Lewin E. Professional coaching can reduce burnout in doctors. *NewsGP* 2019. URL: <https://www1.racgp.org.au/newsgp/clinical/professional-coaching-can-reduce-burnout-in-doctor> (Access date 15.03.2022).
 33. Волкова Е.А., Малыгина О.Ф. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Актуальный подход к модификации образа жизни и лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):74–80. [Volkova E.A, Malygina O.F. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases: An updated approach to lifestyle modification and treatment of patients with diabetes mellitus type 2. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):74–80. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/20751753.2019.1.190273.
 34. Lim G.Y. Low-calorie diet and exercise put diabetes in remission for 60% of patients: Qatar RCT. *Food navigator-asia*. 2020. URL: <https://www.foodnavigator-asia.com/Article/2020/06/03/Low-calorie-diet-and-exercise-put-diabetes-in-remission-for-60-of-patients-Qatar-RCT> (Access date 15.03.2022).
 35. Лиходей Н.В., Калашникова М.Ф., Лиходей Е.М., Фадеев, В.В. Анализ факторов, препятствующих формированию приверженности лечению среди больных сахарным диабетом, и стратегий, способствующих ее повышению. *Сахарный диабет*, 2018;21(1):5–14. [Likhodey N.V., Kalashnikova M.F., Likhodey E.M., Fadeyev V.V. Analysis of the factors that prevent adherence to treatment in patients with diabetes mellitus and the strategies that contribute to the improvement in adherence. *Sakharnyi diabet=Diabetes mellitus*. 2018;21(1):5–14. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM8781.
 36. Опросник по здоровью EQ-5D. Версия на русском языке для России. URL: <https://spb.hse.ru/data/2020/03/10/1563014698/EQ-5D-3L.pdf> (Дата обращения: 15.03.2022). [Health Questionnaire EQ-5D. Version in Russian for Russia. URL: <https://spb.hse.ru/data/2020/03/10/1563014698/EQ-5D-3L.pdf> (Accessed: 03/15/2022). (In Russ.)].
 37. Алкушиева С.М., Асланова Г.Д., Долдаева С.А., и др. Анализ качества жизни больных, страдающих СД 2 типа, в ГПН № 1 г. Алматы. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2020;(2-1):468–470. [Alkushiyeva S.M., Aslanova G.D. Doldayeva S.A. et al., Analysis of the life quality of patients affecting type 2 diabetes in polyclinic # 1 in Almaty. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta=Vestnik of Kazakh National Medical University*. 2020;(2-1):468–70. (In Russ.)].
 38. Аметов А.С., Валитов Б.И., Черникова Н.А. Терапевтическое обучение больных: прошлое, настоящее, будущее. *Сахарный диабет*. 2012;(1):71–77. [Ametov A.S., Valitov B.I., Chernikova N.A. Therapeutic training: past, present and future. *Sakharnyi diabet=Diabetes Mellitus*. 2012;(1):71–7. (In Russ.)].
 39. Иванова Е.Н., Светлова О.В. Роль семьи в социально-психологической реабилитации и абилитации инвалидов на примере Школы сахарного диабета. *Вестник науки и образования*. 2020;(9-1 (87)):85–92. [Ivanova E.N., Svetlova O.V. The role of family in socio-psychological rehabilitation and habilitation of persons with disabilities on the example of schools of diabetes. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2020;(9-1 (87)):85–92. (In Russ.)].
 40. Голубев В.Л., Данилов, А.Б., Добрушина О.Р. Применение стратегии повышения мотивации пациента в лечении хронической боли. *Русский медицинский журнал. Специальный выпуск. Болевой синдром*. 2011;1–5. [Golubev V.L., Danilov A. B., Dobrushina O. R. Application of a strategy to increase patient motivation in the treatment of chronic pain. *Russkii meditsinskii zhurnal=Russian medical journal. Special issue. Pain syndrome*. 2011;1–5. (In Russ.)].
 41. Norcross J.C., Krebs P.M., Prochaska J.O. Stages of change. *J Clin Psychol*. 2011;67(2):143–54. Doi: 10.1002/jcp.20758.
 42. Вакин Е.Е. Психологические технологии формирования приверженности лечению и реабилитации наркозависимых: практическое пособие. М., 2018. [Vakin E.E. Psychological technologies for the formation of adherence to the treatment and rehabilitation of drug addicts: a practical guide. М., 2018. (In Russ.)].

Получила / Received: 15.03.2022

Принята в печать / Accepted: 30.03.2022

Автор для связи: Юрий Евгеньевич Потешкин, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; dr.yep@ya.ru

Corresponding author: Yury E. Poteshkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Endocrinology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; dr.yep@ya.ru

ORCID:

А.Д. Акулова (Akulova A.D.), <https://orcid.org/0000-0002-2351-5184>

Ю.С. Жулина (Zhulina Yu.S.), <https://orcid.org/0000-0001-9046-2193>

В.В. Рожкова (Rozhkova V.V.), <https://orcid.org/0000-0001-8441-2587>

Е.Ю. Мартынова (Martynova E.Yu.), <https://orcid.org/0000-0002-0681-4772>

Ю.Е. Потешкин (Poteshkin Yu.E.), <https://orcid.org/0000-0001-9963-756X>

Випдомет® Випидия®
алоглиптин+метформин алоглиптин

ПОСТАВЬ ДИАБЕТ на паузу

Снижение риска*
нефатального ИМ

-14%¹

Снижение
риска* MACE**

-19%¹

Снижение риска
СС-смертности*

-39%¹

По результатам проведенного субанализа исследования EXAMINE¹ в подгруппе пациентов с СКО ≥ 60 мл/мин/1,73м² ИМ - инфаркт миокарда

Конечная точка MACE - большие нежелательные (неблагоприятные) сердечно-сосудистые события. Комбинированная конечная точка времени до развития всех случаев внезапно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта из смертельного исхода.
Ferreira, et al. BMC Medicine. 2020; 18: 165. URL: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01616-8>.
White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369(14):1327-1335. doi:10.1056/NEJM.1305889
Указание первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России не зарегистрировано.

*Формация для медицинских и фармацевтических работников.

Сокращенная информация по назначению. **Торговое название препарата:** ВИПИДИЯ®, РУ № ЛП-002644 от 01.06.2017. **МНН:** алоглиптин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5, 25 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа - для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия® составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии, или в дополнение к метформину, диголину - диндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве некомпонентной комбинации с метформин, тиазолидинионом или инсулином, препарат Випидия® может приниматься независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиниону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия® с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформин и тиазолидинионом. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформин и производным сульфонилмочевины окончательно не установлены. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекция дозы препарата Випидия® не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия® составляет 12,5 мг один раз в сутки, алоглиптин не изучался у пациентов, проходящих перитонеальный диализ. Не требуется коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекция дозы препарата Випидия® у пациентов старше 65 лет. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III); тяжелая печеночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжелая почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (часто):** головная боль, боль в эпигастральной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. **Влияние всех побочных эффектов** представлено в инструкции по применению. **С осторожностью:** острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформин и тиазолидинионом. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. **Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата:** ВИПДОМЕТ®, РУ № ЛП-004576. **МНН:** Алоглиптин + метформин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 500 мг, 12,5 мг + 1000 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа: у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для улучшения гликемического контроля в дополнение к монотерапии и физическим нагрузкам; монотерапия; у пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне монотерапии метформин, или в качестве замены у тех, кто уже получает комбинированное лечение метформин и алоглиптин в виде монотерапии; комбинированная терапия: в комбинации с пиоглитазоном, когда терапия метформин и пиоглитазоном не приводит к адекватному контролю гликемии; в комбинации с инсулином, когда терапия инсулином и метформин не приводит к адекватному контролю гликемии. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Препарат Випдомет® следует принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки одновременно с приемом пищи с целью уменьшения нежелательных воздействий со стороны желудочно-кишечного тракта. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. В случае если пациент пропустил прием препарата Випдомет®, он должен принять его сразу после того, как вспомнит о пропущенном приеме препарата. Не

следует принимать двойную дозу препарата Випдомет® одновременно, в данном случае прием дозы следует пропустить. Доза препарата Випдомет® должна подбираться индивидуально. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при монотерапии метформин, рекомендуемая доза препарата Випдомет® - 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при комбинированной терапии метформин и пиоглитазоном в максимально переносимой дозе: препарат Випдомет® назначают в дополнение к пиоглитазону, при этом принимаемая доза пиоглитазона должна быть сохранена. Рекомендуемая доза препарата Випдомет® - 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. При проведении данной терапии следует соблюдать осторожность в связи с риском развития гипогликемии. В случае развития гипогликемии возможно рассмотрение снижения применяемых доз метформина или пиоглитазона. В качестве замещения у пациентов, принимающих алоглиптин и метформин в виде монотерапии: суточная доза алоглиптина и метформина в составе препарата Випдомет® должна соответствовать суточным дозам алоглиптина и метформина, принимаемым ранее. Разовая доза алоглиптина в составе препарата Випдомет® должна быть снижена в 2 раза, поскольку таблетка принимается 2 раза в сутки, при этом разовая доза метформина должна оставаться неизменной. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне терапии комбинацией метформина в максимально переносимой дозе и инсулина: доза препарата Випдомет® должна обеспечивать прием алоглиптина в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки и прием метформина в ранее принимаемой дозе. Во избежание риска развития гипогликемии возможно снижение дозы инсулина. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата Випдомет® составляет 2 таблетки. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** гиперчувствительность к алоглиптину, или метформину, или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; любой тип острого метаболического ацидоза: лактоацидоз (в том числе и в анамнезе), диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность средней или тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушенной функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания); клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний/состояний, которые могут приводить к тканевой гипоксии (в том числе острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); применение в течение 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащего контрастного вещества; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст пациента до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; совместное применение с производными сульфонилмочевины в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Побочное действие (очень часто и часто):** инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, нарушение вкуса (металлический привкус во рту), боль в животе, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастрит, острый панкреатит, зуд, сыпь, гипогликемия в случае совместного применения с препаратами, содержащими сульфонилмочевину или инсулин. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью:** у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; применение препарата Випдомет® в комбинации с пиоглитазоном; у пациентов с панкреатитом в анамнезе. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**



100825. Дата выпуска: март 2022 г.
АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия,
г. Нижний Новгород, Бокс № 459,
ул. Саганская, 7. Тел: +7 (831) 278-80-88,
+7 (800) 250-50-00. Факс: +7 (831) 430-72-13,
www.stada.ru.

Больше информации на сайте
www.endocrinology.ru -
отсканируйте QR-код!

STADA

© Л.Ю. Моргунов, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.4.18-25>**Сахарный диабет 3 типа: есть ли шанс стать известным?**

Л.Ю. Моргунов

Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Type 3 diabetes mellitus: is there a chance to become famous?

L.Yu. Morgunov

Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Сахарный диабет типа 3с (СД3с) развивается вследствие ряда экзокринных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ): хронического панкреатита, аденокарциномы протоков ПЖ, гемохроматоза, кистозного фиброза и предшествующих операций на ПЖ. Воспаление и фиброз в ткани ПЖ обуславливают повреждение как эндокринной, так и экзокринной функций, что приводит к снижению уровней инсулина, глюкагона и внешнесекреторной функции. Распространенность СД3с достигает 5–10% среди больных СД в развитых странах. У 1,8% взрослых с впервые выявленным СД диабет может быть классифицирован как СД3с, у лиц с этим заболеванием отмечается разная степень экзокринной и эндокринной дисфункций. СД3с, или нарушение толерантности к глюкозе, развивается у 25–75% взрослых с хронически панкреатитом. У 15% СД3с развивается через год, а еще большей доли – через 5 лет после перенесенного острого панкреатита. Панкреатит увеличивает риск рака ПЖ у лиц с СД, а самый высокий риск этого рака возникает у лиц с СД3с. Частота впервые выявленного СД различалась в зависимости от типа оперативного вмешательства: от 9 до 24% после панкреатодуоденальной резекции (ПДР), 3–40% после дистальной и 0–14% после центральной панкреатэктомии. Тип резекции, более высокий предоперационный уровень HbA_{1c} и глюкозы натощак и более низкий остаточный объем ПЖ после хирургического вмешательства имели самые сильные связи с впервые возникшим СД. Выделено три обязательных критерия для диагностики СД3с: наличие экзокринной недостаточности ПЖ, патологические изменения при ее визуализации (эндоскопическое ультразвуковое исследование и другие инструментальные методы) и отсутствие аутоантител к СД1. Второстепенные критерии включают нарушение функции β -клеток, низкий уровень жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), отсутствие резистентности к инсулину и нарушение секреции инкретинных и панкреатического полипептида. Предполагается, что микробиом кишечника пациентов с СД3с отличается от такового у пациентов с СД1 и СД2. Раннее распознавание СД3с, ассоциированного с аденокарциномой протоков ПЖ, позволяет повышать выживаемость пациентов. При наличии невыраженной гипергликемии и резистентности к инсулину следует рассматривать вопрос о назначении метформина, поскольку побочные эффекты в виде снижения массы тела и расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта при СД3с нежелательны. Основным дефектом СД3с является дефицит инсулина, его назначают при неэффективности пероральной сахароснижающей терапии, но он может увеличивать риск злокачественных новообразований в дополнение к увеличению массы тела и гипогликемии. При прогрессирующем СД3с следует использовать режим базально-болюсного введения инсулина, уделяя внимание обучению, непрерывному мониторингу гликемии и возможному применению инсулиновых помп. Производные окситомодулина, миметика инкретина с оптимальным соотношением эффектов активации глюкагоноподобного пептида-1 и рецептора глюкагона могут представляться перспективными для лечения СД3с. При внешнесекреторной недостаточности рекомендуется заместительная терапия ферментами ПЖ; многообещающим представляется лечение панкреатическим полипептидом. Трансплантация островков Лангерганса стала признанным подходом к заместительной терапии β -клетками для лечения диабета с дефицитом инсулина. В качестве альтернативного подхода плюрипотентные стволовые клетки человека могут обеспечивать неограниченное число клеток, обладающих способностью секретировать инсулин в ответ на высокий уровень глюкозы в крови. Бета-клетки – потомки плюрипотентных стволовых клеток, являются оптимальным кандидатом с учетом доступности технологии инкапсуляции.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабет 3с, панкреатит, рак поджелудочной железы, метформин, инсулин, трансплантация, бета-клетки

Для цитирования: Моргунов Л.Ю. Сахарный диабет 3 типа: есть ли шанс стать известным? Фарматека. 2022;29(4):18–25. doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.18-25

Diabetes mellitus type 3c (DM3c) develops as a result of a number of exocrine diseases of the pancreas: chronic pancreatitis, pancreatic ductal adenocarcinoma of the, hemochromatosis, cystic fibrosis, and previous pancreatic surgery. Inflammation and fibrosis in the pancreatic tissue cause damage to both endocrine and exocrine functions, resulting in decreased levels of insulin, glucagon, and exocrine function. The prevalence of DM3c reaches 5–10% among diabetic patients in developed countries. In 1.8% of adults with newly diagnosed diabetes, diabetes can be classified as type 3 diabetes, and individuals with this disease have varying degrees of exocrine and endocrine dysfunction. DM3c, or impaired glucose tolerance, develops in 25–75% of adults with chronic pancreatitis. After acute pancreatitis DM3c develops in a year in 15% of patients, and an even in greater proportion of patients – in 5 years. Pancreatitis increases the risk of pancreatic cancer in diabetic patients, and the highest risk of this cancer occurs in DM3c patients. The incidence of newly diagnosed DM varied depending on the type of surgical intervention: from 9 to 24% after pancreatoduodenal resection (PDR), 3–40%

after distal and 0–14% after central pancreatectomy. The type of resection, high preoperative HbA1c and fasting glucose levels, and low pancreatic residual volume after surgery had the strongest associations with new onset DM. Three mandatory criteria for diagnosing DM3c have been identified: the presence of exocrine pancreatic insufficiency, pathological changes during its visualization (endoscopic ultrasound and other instrumental methods), and the absence of autoantibodies to DM1. Minor criteria include impaired β -cell function, low levels of fat-soluble vitamins (A, D, E, and K), lack of insulin resistance, and impaired secretion of incretins and pancreatic polypeptide. It is assumed that the gut microbiome of DM3c patients differs from that of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Early recognition of DM3c associated with pancreatic ductal adenocarcinoma improves patient survival. In the presence of unexpressed hyperglycemia and insulin resistance, the appointment of metformin should be considered, since side effects in the form of weight loss and disorders of the gastrointestinal tract are undesirable in DM3c. The main defect in DM3c is insulin deficiency; insulin which is prescribed when oral hypoglycemic therapy has failed, but it may increase the risk of malignancy in addition to weight gain and hypoglycemia. In progressive DM3c, a basal-bolus insulin regimen should be used, with attention paid to education, continuous glycemic monitoring, and the possible use of insulin pumps. Derivatives of oxyntomodulin, an incretin mimetic with an optimal ratio of the effects of activation of glucagon-like peptide-1 and the glucagon receptor, may be promising for the treatment of DM3c. With exocrine insufficiency, replacement therapy with pancreatic enzymes is recommended; treatment with a pancreatic polypeptide appears promising. Islet transplantation has become an established approach to β -cell replacement therapy for the treatment of insulin-deficient diabetes. As an alternative approach, human pluripotent stem cells can provide an unlimited number of cells with the ability to secrete insulin in response to high blood glucose levels. Beta cells, progenitors of pluripotent stem cells, are the best candidate given the availability of encapsulation technology.

Keywords: diabetes mellitus, type 3c diabetes, pancreatitis, pancreatic cancer, metformin, insulin, transplantation, beta cells

For citations: Morgunov L.Yu. Type 3 diabetes mellitus: is there a chance to become famous? *Farmateka*. 2022;29(4):18–25. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2022.4.18-25

Этиология

и распространенность СДЗ

Сахарный диабет (СД) может развиваться как следствие других заболеваний, в т.ч. экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ). Исторически такой диабет описывался как панкреатогенный, в современной литературе он носит название СД типа 3с (СДЗс). СДЗс развивается вследствие ряда экзокринных заболеваний ПЖ, наиболее частыми причинами являются хронический панкреатит (ХП), аденокарцинома протоков ПЖ (АППЖ), гемохроматоз, кистозный фиброз и предшествующие операции на ПЖ [1]. Попадание в организм человека цезия-137 также может вызывать панкреатит с развитием СДЗс; изотоп в большом количестве концентрируется в ПЖ, являясь в т.ч. причиной рака ПЖ [2].

Парадоксально, но информация о СДЗс до сих пор остается малоизвестной для практикующих врачей, что приводит к ошибочной его трактовке как СД1 или СД2. Воспаление и фиброз в ткани ПЖ обуславливают повреждение как эндокринной, так и экзокринной функций, что приводит к снижению уровней инсулина, глюкагона и внешнесекреторной функции [3].

Распространенность СДЗс в развитых странах достигает 5–10% среди больных диабетом. Неточная диагностика СДЗс приводит к невозможности проведения адекватной медикаментозной терапии этих больных, поэтому необходимо проводить скрининг важных и легко обратимых патологических состояний, таких как экзокринная недостаточность, дефицит жирорастворимых витаминов (особенно витамина D), нарушение гидролиза жира и секреции инкретинов, которые часто выявляются при СДЗс [4].

Недавнее исследование показало, что 1,8% взрослых с впервые выявленным СД должны быть классифицированы как СДЗс, у лиц с этим заболеванием отмечается разная степень экзокринной и эндокринной дисфункций. Сочетание низких уровней инсулина, глюкагона и панкреатического полипептида (ПП) способствует высокой вариабельности гликемии. Эта форма «нестабильного диабета» может приводить к неэффективному гликемическому контролю, наблюдаемому у пациентов с СДЗс по сравнению с пациентами с СД2. Пациенты с СДЗс с большей вероятностью нуждаются в раннем назначении инсулина, хотя вероятность развития кетоацидоза у

них ниже. Клиницисты должны проводить скрининг на СДЗс у лиц с острым панкреатитом или ХП, после резекции ПЖ или с сопутствующим муковисцидозом или гемохроматозом. Дебют СДЗс может предвещать появление АППЖ. После выявления у пациентов СДЗс необходимо дать им конкретные рекомендации по образу жизни, заместительной терапии ферментами ПЖ, метформином или инсулином и дальнейшему мониторингу [5].

Патогенез СДЗ

Несмотря на схожесть с СД1 и СД2, СДЗс имеет уникальную картину гормональных и метаболических характеристик. Для него характерны дефицит инсулина, глюкагона и ПП. 75% случаев СДЗс обусловлены ХП, который несет высокий риск карциномы ПЖ. Экзокринная недостаточность ПЖ, ассоциированная с СДЗс, способствует дефициту нутриентов и развитию метаболических нарушений. Не существует четких рекомендаций по терапии этой нозологической формы. Ранее считалось, что при лечении СДЗс следует избегать инсулина и стимуляторов его секреции, первой линией терапии должен считаться метформин, а лечение инсулином следует добавлять лишь в

случае неэффективности гликемического контроля, параллельно должна проводиться коррекция экзокринной недостаточности [6].

Внешнесекреторная недостаточность ПЖ — важная причина нарушений пищеварения и мальабсорбции, возникает в результате первичных заболеваний ПЖ или вторичных нарушений ее экзокринной функции. Помимо муковисцидоза и ХП другие причины внешнесекреторной недостаточности ПЖ включают неоперабельный рак ПЖ, нарушение гормональной стимуляции экзокринной секреции ПЖ холецистокинином, целиакию или воспалительные заболевания кишечника вследствие потери белков щеточной каймой энтероцитов, хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте. Поиск в базах данных показал, что у большинства пациентов с неоперабельным раком ПЖ развивается внешнесекреторная недостаточность ПЖ (66–92%). Последняя иногда возникает у пациентов с СД1 (26–57%) или СД2 (20–36%) и обычно протекает в легкой форме; все пациенты с СД3с имеют внешнесекреторную недостаточность по определению [7].

Хотя СД, развившийся вследствие панкреатита, известен с конца XIX в., лишь к началу XXI в. эпидемиологические и клинические исследования определили понимание его генеза и течения. Риск развития СД после перенесенного панкреатита минимум в 2 раза выше, чем у населения в целом, не имевшего в анамнезе патологии экзокринной функции ПЖ. Этот СД вызывается в 4/5 случаев острого панкреатита (ОП) и в 1/5 — ХП. Рецидивирующие атаки панкреатита предвещают высокий риск развития СД, но не обязательные для его развития. СД3с характеризуется худшим гликемическим контролем, более высоким риском развития рака (в частности, ПЖ), смертностью в молодом возрасте и высоким риском летальности [8].

Для оценки заболеваемости СД с патологией ПЖ в Великобритании с 2005 по 2016 г. проводилось исследование, в котором принял участие 2 360 631 пациент. Изучались демографические данные, верификация СД и гликемиче-

ский контроль при наличии или отсутствии заболевания ПЖ (острый панкреатит или хроническое заболевание ПЖ) до момента установления диагноза СД. Выявили 31 789 новых случаев СД. СД3с (2,59 [95% ДИ 2,38–2,81] на 100 тыс. человеко-лет) встречался чаще, чем СД1 (1,64 [1,47–1,82]; $p < 0,001$). 559 случаев диабета после перенесенного заболевания ПЖ были расценены как СД2 (87,8%) и как СД3с (2,7%). Диабет как следствие заболевания ПЖ чаще диагностировался в среднем возрасте 59 лет и при индексе массы тела 29,2 кг/м², он ассоциировался с плохим гликемическим контролем (скорректированное ОШ=1,7 [1,3–2,2]; $p < 0,001$) по сравнению с СД2. Инсулинотерапия в течение 5 лет применялась в 4,1% (3,8–4,4) случаев при СД2, 20,9% (14,6–28,9) при СД после перенесенного ОП и 45,8% (34,2–57,9) при СД у пациентов, перенесших хроническое заболевание ПЖ. СД3с характеризовался худшим гликемическим контролем и значительно большей потребностью в инсулине [9].

СД3с, или нарушение толерантности к глюкозе, развивается у 25–75% взрослых с ХП. Первичным патофизиологическим дефектом при СД3с является дефицит инсулина, который в значительной степени возникает в результате «стороннего» повреждения островков из-за фиброзных изменений в экзокринной части ПЖ и индуцированной цитокинами дисфункции β -клеток вследствие интрапанкреатического воспаления [10]. Патофизиология СД3с как осложнение ОП изучена недостаточно, но, несомненно, она многофакторная [11].

Проведенные мета-анализы показали, что примерно у 15% СД3с развивается через год, а еще большей доли — через 5 лет после перенесенного ОП. У ряда пациентов после эпизода ОП регистрируется транзиторная гипергликемия с дальнейшим развитием стойкого нарушения метаболизма глюкозы. Принципы скрининга СД3с пока не разработаны. Эндокринная и экзокринная функции ПЖ тесно взаимосвязаны, после перенесенного ОП страдают обе; есть данные, что сам СД предрасполагает к структурным изменениям в ПЖ и повышает риск развития ОП [12].

Панкреатит и СД — установленные факторы риска рака ПЖ, однако на сегодняшний день изучался лишь ассоциированный с каждым из них в отдельности. Поэтому проводилось исследование рисков сочетания панкреатита и СД, а также их временной взаимосвязи из общенационального регистра рака Новой Зеландии с 1998 по 2015 г. Заболеваемость первичным раком ПЖ исследовалась в четырех группах (только СД2, только панкреатит, СД2 с панкреатитом и СД3с). Из 139 843 человек (735 541 человеко-год) у 913 (0,7%) был диагностирован рак ПЖ. Доля рака ПЖ составляла 3,1; 2,3; 2,0 и 0,6% у лиц с СД3с, СД2 с панкреатитом, одним панкреатитом и одним СД2 соответственно. СД3с (ОР=6,94; 95% ДИ: 4,09–11,77) и СД2 с панкреатитом (ОР=5,35; 95% ДИ: 3,52–8,14) ассоциировались со значительно более высоким риском рака ПЖ по сравнению с «изолированным» СД2. СД3с коррелировал с более высоким риском рака ПЖ по сравнению с СД2 с панкреатитом (ОР=2,35; 95% ДИ: 1,12–4,93). Панкреатит значительно увеличивал риск рака ПЖ у лиц с СД, а самый высокий риск рака ПЖ создавал СД3с [13].

Поиск литературы в базах данных PubMed, Embase (Ovid) и в Кокрановской библиотеке статей на английском языке, опубликованных с 1993 по 2017 г., включал исследования, сообщающие о риске развития СД после ПДР. После скрининга 1523 исследований 22 вошедших в мета-анализ с общим с числом участников 1121 оценивали среднюю распространенность новых случаев СД после ПДР в 16% (95% ДИ: 12–20%). Не выявлялось существенной разницы в риске впервые возникшего СД при проведении ПДР по поводу незлокачественного заболевания после исключения пациентов с ХП (ОР=19%; 95% ДИ: 7–43%; 6 исследований) или по поводу рака (ОР=22 %, 95 % ДИ: 14–32%, 11 исследований), $p=0,71$. У 6 % пациентов (95% ДИ: 4–10%) развился инсулинозависимый СД [14].

СД3с, возникающий после дистальной панкреатэктомии (ПЭ), представляет серьезные сложности для лечения вследствие частого сочетания

сниженных уровней инсулина и глюкагона и сопутствующей внешнесекреторной недостаточности. О факторах риска развития СДЗс после ПЭ известно немного. При изучении баз данных Medline и Embase, включивших оригинальные рукописи, опубликованных с 1990 г. материалов, исключались статьи с исследуемой популяцией менее 20 человек, а также в отсутствие информации о впервые возникшем СД и длительности наблюдения. В мета-анализ вошли 36 статей с общим числом участников 5636, перенесших ПДР, 3922 пациента, подвергшихся дистальной ПЭ, и 315, подвергшихся центральной ПЭ. Частота впервые выявленного СД различалась в зависимости от типа оперативного вмешательства: от 9 до 24% после ПДР, 3–40% после дистальной ПЭ и 0–14% после центральной ПЭ. Тип резекции, более высокий предоперационный уровень HbA_{1c} и глюкозы натощак и более низкий остаточный объем ПЖ после хирургического вмешательства имели самые сильные связи с впервые возникшим СД [15].

Для определения частоты и тяжести впервые выявленного СД после дистальной ПЭ изучались базы данных PubMed, Embase, Кокрановской библиотеки и Google Scholar, в количественный мета-анализ вошли 18 исследований с общим числом участников 2356 с новообразованиями или воспалительными поражениями ПЖ. Общая частота впервые выявленного СД после дистальной ПЭ составила 29% (95% ДИ: 25–33); частота впервые выявленного СД – 23% (95% ДИ: 17–30) и 38% (95% ДИ: 30–45) у пациентов с новообразованиями ПЖ и ХП соответственно. Впервые выявленный СД коррелировал с имевшим место ХП в анамнезе и мужским полом [16].

Факторы риска СД у пациентов с ХП включают курение, длительный анамнез заболевания, предшествующие операции на ПЖ и наличие кальцификатов при ее визуализации. Скрининг диабета (или преддиабета) у пациентов с ХП должен проводиться ежегодно. Диагностические критерии нарушений углеводного обмена для диагностики СД у больных ХП такие же, как при СД1 и СД2, в рекомендациях Американской диабетической ассоциации [17].

Уровни глюкагона и инсулина у пациентов с СДЗс снижаются из-за разрушения α - и β -клеток, что не позволяет развиваться диабетическому кетоацидозу. Тем не менее сообщается о случае СДЗс у пациента с диабетическим кетоацидозом. Исходные уровни HbA_{1c} были нормальными, данные компьютерной томографии выявили диффузные кальцификаты ПЖ. Пациент был госпитализирован в отделение интенсивной терапии с диабетическим кетоацидозом и гипергликемией 703 мг/дл, уровнем бикарбоната 16 ммоль/л, кетонурией и кетонемией. Уровень HbA_{1c} при поступлении был повышен, аутоиммунные маркеры диабета отсутствовали, что исключило СД1 [18].

Диагностика СДЗ

Не существует стандартизированных диагностических признаков СДЗс. Тем не менее выделено три обязательных критерия для диагностики СДЗс: наличие экзокринной недостаточности ПЖ, патологические изменения при визуализации ПЖ (эндоскопическое ультразвуковое исследование, МРТ и КТ) и отсутствие аутоантител к СД1. Второстепенные критерии включают нарушение функции β -клеток, низкий уровень жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), отсутствие резистентности к инсулину и нарушение секреции инкретинов и ПП. Морфологическая оценка ПЖ при ХП включает УЗИ брюшной полости и компьютерную томографию (КТ), выявляющие ее кальцификацию и дилатацию главного протока ПЖ. В качестве методов дополнительной диагностики используются ЭГДС и ЭРХПГ [19].

Несмотря на то что у большинства пациентов с СДЗс отмечаются боли в животе и симптомы внешнесекреторной недостаточности ПЖ, существует подгруппа лиц, у которых эти классические симптомы отсутствуют, что подчеркивает необходимость проведения специальных диагностических мероприятий. Важность выявления этой подгруппы заключается не только в изменении тактики лечения, но и в раннем выявлении карциномы ПЖ, которая у них встречается чаще. УЗИ с рентгенологической визуализацией играет жизненно важную роль в диагностике и должно

быть неотъемлемой частью исследовательской панели у всех лиц с дебютом СД, особенно без ожирения [20].

Предполагается, что микробиом кишечника у пациентов с СДЗс отличается от такового у пациентов с СД1 и СД2. В перекрестном исследовании, в которое были включены 8 пациентов с СД1, 10 с СД2, 17 с СДЗс и 9 здоровых лиц, оценивались их демографические, клинические и биохимические данные, в образцах копрограммы было выполнено секвенирование областей V3–V4 бактериальной 16S рРНК, проводились биоинформационный и статистический анализы для оценки различий в индексах разнообразия, матрицах расстояний, относительной численности и уникальности организмов у лиц с различными типами диабета. Бета-разнообразие значительно различалось у пациентов с СДЗс и остальными группами. Тридцать один род оказался единым для всех трех типов диабета. Существовали значимые различия в таксонах на уровне видов у лиц с СДЗс и остальных групп. Уникальная сигнатура видов микроорганизмов при СДЗс включала *Nesterenkonia* spp. AN1, *Clostridium magnum*, *Acinetobacter lwoffii*, *Clostridium septicum*, *Porphyromonassomerae*, *Terrabacter tumescens* и *Synechococcus* spp. [21].

Предпринималась попытка разработать алгоритм для классификации типов СД при ХП. Пациенты с диагнозом ХП (согласно критериям М-ANNHEIM) распределялись на СД1, СД2 или СДЗс или отсутствие СД на основании эпидемиологических характеристик: дебют СД в зависимости от возраста, наличие ХП и внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Из 1130 пациентов с ХП, обследованных с 2011 по 2018 г., у 368 (33%) на момент включения имел место СД; у 11 – СД1 (3%), у 159 – СД2 (43%) и у 191 – СДЗс (52%). Лица с СДЗс характеризовались большей продолжительностью ХП, более выраженным болевым синдромом и более низким качеством жизни. При наблюдении в течение 47 месяцев у 120 (20%) пациентов развился СД, из них 99 были отнесены к СДЗс. Описанный алгоритм, основанный на эпидемиологических характеристиках, может помочь в классификации типов СД у больных ХП [22].

Рабочая группа PancreasFest в 2012 г. рассмотрела методы диагностики и варианты лечения диабета, ассоциированного с ХП, и пришла к следующим выводам: СД и нарушение толерантности к глюкозе являются частыми осложнениями ХП, однако отсутствуют клинические рекомендации по их выявлению, классификации и лечению. СД часто встречается при ХП, поэтому любой пациент с ХП должен находиться под наблюдением на предмет развития СД, пациенты с длительным течением заболевания, предшествующей частичной ПЭ и ранним началом кальцификации ПЖ подвергаются более высокому риску. Пациенты, у которых развивается СД, вероятно, имеют сопутствующую экзокринную недостаточность ПЖ. Диабет, возникающий на фоне ХП, следует называть СД3с. Первоначальная оценка должна включать определение уровней глюкозы натощак и HbA_{1c} , эти тесты следует повторять ежегодно. Нарушение уровня глюкозы натощак либо HbA_{1c} требует дальнейшей оценки, в т.ч. с помощью перорального теста толерантности к глюкозе. Отсутствие постпрандиального ответа ПП на нутритивную нагрузку является специфическим индикатором СД3с. Оценка эндокринного резерва ПЖ и функциональной массы β -клеток должна быть частью последующего наблюдения после тотальной ПЭ с аутотрансплантацией островков. Пациентам с СД следует назначать специальное питание и фармакотерапию [23].

Хотя постпрандиальные уровни ПП подробно изучены при ХП и АППЖ, данные об уровне ПП натощак при данной патологии достаточно скудны. Определение ПП натощак проводилось в следующих группах больных: ХП с СД ($n = 16$), ХП без СД ($n=34$), АКПЖ с впервые возникшим СД ($n=50$), АППЖ без СД ($n=49$), впервые возникший СД2 ($n=50$) и контрольная группа без СД ($n=49$). У 66 лиц выявлен СД3с (ХП с СД, $n=16$; АППЖ с впервые возникшим СД, $n=50$). Средние уровни ПП натощак не различались во всех группах. Медиана (межквартильный размах) уровней ПП при впервые выявленном СД2 ($n=50$; 288,3 [80,1–1072,1]) оказалась анало-

гичной таковой при СД3с ($n=66$; 242,3 [64,9–890,9]; $p=0,71$). При АППЖ ($n=99$) значения ПП были сходными для опухолей головки ($n=75$), тела/хвоста ПЖ ($n=24$; 245,3 [64,3–1091,3] и 334,7 [136,1–841,5]; $p=0,95$) независимо от наличия СД. Таким образом, уровни ПП натощак оказались сравнимыми у пациентов с ХП, АППЖ и в контрольной группе вне зависимости от наличия или отсутствия СД [24].

С целью выявления биомаркеров, способных предсказать дебют СД в течение года после резекции ПЖ, проведено ретроспективное изучение медицинской документации 426 пациентов без СД, перенесших ПДР или дистальную резекцию ПЖ в период с 2006 по 2016 г. Биомаркеры визуализации включали стеатоз печени и ПЖ, кальцификацию ПЖ, диаметр главного протока и объем ПЖ, а также композиционный состав тела. У 135/426 (31,7%) пациентов развился СД. Единственным значимым клиническим предиктором оказался пожилой возраст (ОШ=1,02; 95% ДИ: 1,002–1,039, $p=0,032$). Значимыми визуальными параметрами оказались стеатоз печени (ОШ=1,777; 95% ДИ: 1,094–2,886, $p=0,02$), большее уменьшение объема ПЖ (ОШ=0,989; 95% ДИ: 0,979–0,999, $p=0,027$) и большая степень предоперационного висцерального ожирения (ОШ=1,004; 95% ДИ: 1,001–1,006, $p=0,001$) [25].

Рекомендуется проводить скрининг на АППЖ, особенно у лиц с впервые выявленным СД2, составляющих самую большую группу высокого риска ее развития. Проводился поиск биомаркеров, способных стратифицировать лиц с впервые выявленными СД2 и СД3с, ассоциированными с АППЖ, применялись методологии, основанные на масс-спектрометрии и иммуноанализе образцов ($n=443$); исследовались уровни 264 белков плазмы. Из 30 биомаркеров-кандидатов, оцененных в 4 независимых группах пациентов, 12 показали статистически значимые различия у пациентов с СД3с, ассоциированным с АППЖ. Комбинация адипонектина и антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra) продемонстрировала самый

сильный диагностический потенциал (AUC=0,91; 95% ДИ: 0,84–0,99), отличающий СД3с от СД2 [26].

С целью выяснения влияния курения на экзокринно-эндокринные взаимодействия в ПЖ лиц с СД3с определялись концентрации интерлейкина-6, эндотелина-1 и инсулина, активность амилазы и липазы в сыворотке, а также липидный профиль, концентрации креатинина, мочевой кислоты и мочевины. Самые высокие уровни интерлейкина-6 и эндотелина-1 и самые низкие уровни инсулина и глюкагона наблюдались у курящих пациентов с диабетом. У всех курящих пациентов с панкреатитом и СД отмечалось значительное повышение концентрации интерлейкина-6 и эндотелина-1, активности амилазы и липазы, гиперлипидемия и более низкие значения скорости клубочковой фильтрации и азота мочевины крови по сравнению с некурящими [27].

Эндокринная недостаточность после перенесенного тяжелого ОП является проявлением СД3с, однако неизвестно, как его дифференцировать с другими типами СД. Проводилась оценка распространенности СД после ОП и анализ уровня глюкозы и гормонов ПЖ с помощью перорального теста толерантности к глюкозе (ПГТТ). 26 пациентов после ОП (средний диапазон от первого эпизода ОП до времени исследования 119,3 [14,8–208,9] месяцев) и 26 пациентов группы контроля прошли ПГТТ с измерением уровня глюкозы, инсулина, С-пептида, глюкагона и ПП натощак и через 15, 90, 120 минут. Распространенность диабета/преддиабета после ОП составила 54% (38,5% впервые диагностированных по сравнению с 19,2% в контрольной группе). Площади под кривым инсулином и С-пептида оказались ниже у пациентов с панкреатитом и СД по сравнению с контрольной группой; межгрупповые различия наблюдались лишь на 90-й и 120-й минутах. Половина новых случаев диабета у пациентов с ОП выявлена только через 120 минут. Диабет и преддиабет часто возникают после ОП, и их трудно отличить от СД2; они характеризуются снижением уровня инсулина и С-пептида на поздних временных интервалах ПГТТ [28].

Раннее распознавание СДЗс, ассоциированного с АППЖ, позволяет улучшать выживаемость пациентов. 664 пациентам с АППЖ выполнялась резекция ПЖ, их разделяли в зависимости от наличия у них СД. Оперированных пациентов с СДЗс (n=127) сравнивали с контрольной группой с СД2 без АППЖ (n=127). Пациенты с СДЗс оказались старше (66 лет против 61 года, $p < 0,001$), имели более низкие индексы массы тела (25,9 против 32,1, $p < 0,001$) и уровни HbA_{1c} (7,0 против 8,8, $p < 0,001$), более высокие уровни аланина аминотрансфераз (39 против 20 ЕД, $p < 0,001$) и более низкие уровни креатинина (0,8 против 0,9 мг/дл, $p < 0,001$), у них отмечалась большая тенденция к инсулинозависимости. Таким образом, АППЖ-ассоциированный СДЗс имеет отличный от СД2 фенотип [29].

Лечение СДЗ

В настоящее время не существует руководств по лечению СДЗс. При наличии невыраженной гипергликемии и резистентности к инсулину следует рассматривать вопрос о назначении метформина, учитывая, что побочные эффекты в виде снижения массы тела и расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта при СДЗс нежелательны. Препараты сульфонилмочевины ассоциируются с гипогликемией и не используются в качестве терапии первой линии, тиазолидиндионов обычно избегают из-за повышенного риска переломов, задержки жидкости и сердечной недостаточности. Терапия на основе инкретинов (аналоги глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4) усиливает секрецию инсулина и обладает потенциалом сохранения массы β -клеток, но снижает аппетит и приводит к потере веса, что нежелательно для данной популяции; а возможные ассоциации с раком ПЖ и ОП не позволяют широко рекомендовать препараты этой группы. Данные об использовании ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 отсутствуют [30]. Поскольку основным дефектом СДЗс является дефицит инсулина, его назначают, когда пероральная терапия неэффек-

тивна. Инсулин может увеличивать риск злокачественных новообразований в дополнение к увеличению массы тела и гипогликемии. При прогрессирующем СДЗс следует использовать режим базально-болюсного введения инсулина, уделив внимание обучению, непрерывному мониторингу гликемии и возможному применению инсулиновых помп [31].

Ряд препаратов показал многообещающие результаты в клинических испытаниях, например оксинтомолин – слабый агонист рецептора глюкагона, имитирующий эффекты глюкагона в печени и ПЖ. Производные оксинтомолина, миметика инкретина с оптимальным соотношением эффектов активации глюкагоноподобного пептида-1 и рецептора глюкагона могут представляться перспективными для лечения СДЗс [32].

Наследственный панкреатит – ауто-сомно-доминантное заболевание, характеризующееся рецидивирующими эпизодами ОП, прогрессирующим до фиброза ПЖ и ХП; клиническая картина включает СДЗс. Распространенность наследственного панкреатита колеблется от 0,3 до 0,57 на 100 тыс. человек, при этом у 80% из них развивается СДЗс. У этих пациентов метформин является препаратом первой линии при легком течении заболевания, а при прогрессирующем течении предпочтение отдается инсулину. Аналоги инсулина и инсулиновая помпа предпочтительнее из-за нестабильного гликемического паттерна и риска гипогликемии. При внешнесекреторной недостаточности рекомендуется заместительная терапия ферментами ПЖ; многообещающим представляется лечение ПП [33].

Для оценки риска смертности, ассоциированной с применением антидиабетических препаратов у лиц с СД, вызванным раком ПЖ (СДРП), и СДЗс проводилось общенациональное когортное исследование (2006–2015), в котором приняли участие 1862 человека с СДРП или СДЗс. У лиц с СДРП, когда-либо принимавших метформин (скорректированное ОР=0,54; 95% ДИ: 0,46–0,63) и инсулин (скорректированное ОР=0,46; 95% ДИ: 0,39–0,55), риск смерти оказался

значительно ниже, чем у никогда не применявших противодиабетические препараты. Эти ассоциации снизились до нуля при использовании 6-месячного лага. У лиц с СДЗс, когда-либо принимавших метформин, оказался значительно более низкий риск смертности (скорректированное ОР=0,51; 95% ДИ: 0,36–0,70), тогда как у получавших инсулин риск смертности существенно не изменился (скорректированное ОР=0,75; 95% ДИ: 0,49–1,14) по сравнению с никогда не принимавшими противодиабетических препаратов. Таким образом, метформин способствовал повышению выживаемости у пациентов с СДЗс, но не с СДРП [34].

Тотальная ПЭ с последующей ауто-трансплантацией клеток островков Лангерганса может сохранять массу β -клеток у пациентов с ХП, когда другие методы лечения оказались неэффективными. Она улучшает качество жизни, поддерживая адекватный гликемический контроль, при этом преимущественно наблюдаются при выполнении процедуры на ранних стадиях заболевания, хотя она может сопровождаться спонтанной гипогликемией [35].

Трансплантация островков Лангерганса стала признанным подходом к заместительной терапии β -клетками для лечения диабета с дефицитом инсулина. Недавний прогресс в методах выделения островков, их культивирования и перитрансплантационного ведения реципиентам привел к существенному улучшению показателей метаболизма и безопасности. Для пациентов, нуждающихся в тотальной или субтотальной резекции ПЖ по поводу доброкачественного заболевания, выделение аутологичных островков из пораженной ПЖ с их внутрипеченочной трансплантацией может предотвращать или улучшать течение послеоперационного СД, а у перенесших рецидивирующий ОП или ХП качество жизни существенно улучшается. У пациентов с СДЗс внутрипеченочная трансплантация аллогенных островков может снижать частоту и время в состоянии гипогликемии, стабилизировать лабильность и поддерживать целевой уровень сахара крови, улучшая качество жизни и нередко

отсрочивая потребность в инсулинотерапии [36].

Для восполнения объема разрушенных β -клеток островков Лангерганса при СД наиболее широко практикуется их трансплантация, однако она имеет ряд ограничений. В качестве альтернативного подхода плюрипотентные стволовые клетки человека (ПСКЧ) могут обеспечивать неограниченное число клеток, обладающих способностью секретировать инсулин в ответ на высокий уровень глюкозы в крови. Бета-клетки – потомки ПСКЧ, являются оптимальным кандидатом с учетом доступности технологии инкапсуляции [37].

Заключение

Таким образом, СДЗс является распространенным заболеванием, при котором синергично страдают экзокринная и эндокринная функции ПЖ. СДЗс обладает уникальными клиническими, визуальными и лабораторными признаками. В связи с низкой информированностью заболевание часто трактуется как другие типы диабета, что обуславливает неправильную тактику ведения. Одновременная коррекция внешнесекреторной и эндокринной недостаточности при СДЗс приводит к хорошим результатам, улучшая качество жизни пациентов.

Для лечения нарушений углеводного обмена можно использовать метформин, инсулинотерапию и трансплантацию β -клеток ПЖ, хотя появляются альтернативные инновационные методы. Повышение уровня информированности врачей, разработка алгоритмов диагностики, лечения и дальнейшей тактики позволят достигать дальнейшего прогресса в изучении и коррекции данной патологии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hart PA., Bellin M.D., Andersen D.K., et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):226–37. Doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
- Venturi S. Cesium in Biology, Pancreatic Cancer, and Controversy in High and Low Radiation Exposure: Damage-Scientific, Environmental, Geopolitical, and Economic Aspects. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(17):8934. Doi: 10.3390/ijerph18178934.
- Bhattamisra S.K., Siang T.C., Rong C.Y., et al. Type-3c Diabetes Mellitus, Diabetes of Exocrine Pancreas – An Update. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(5):382–94. Doi: 10.2174/1573399815666190115145702.
- Ewald N., Bretzel R.G. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)-are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med.* 2013;24(3):203–6. Doi: 10.1016/j.ejim.2012.12.017.
- Wyrne K., Devireaux B., Dornhorst A. Diabetes of the exocrine pancreas. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(2):346–54. Doi: 10.1111/jgh.14451.
- Cui Y., Andersen D.K. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatol.* 2011;11(3):279–94. Doi: 10.1159/000329188.
- Singh V.K., Haupt M.E., Geller D.E., et al. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2017;23(39):7059–76. Doi: 10.3748/wjg.v23.i39.7059.
- Petrov M.S. Post-pancreatitis diabetes mellitus: prime time for secondary disease. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(4):R137–R149. Doi: 10.1530/EJE-20-0468.
- Woodmansey C., McGovern A.P., McCullough K.A., et al. Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1486–93. Doi: 10.2337/dc17-0542.
- Yadav D., Whitcomb D.C., Tang G., et al. North American Pancreatitis Studies Consortium. Autoimmunity May Explain Diabetes in a Subset of Patients with Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: A Pilot Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov 16;S1542-3565(21)01223-24. Doi: 10.1016/j.cgh.2021.11.011.
- Hart PA., Bradley D., Conwell D.L., et al. Diabetes following acute pancreatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(8):668–75. Doi: 10.1016/S2468-1253(21)00019-4.
- Richardson A., Park W.G. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review. *Korean J Intern Med.* 2021;36(1):15–24. Doi: 10.3904/kjim.2020.505.
- Cho J., Scragg R., Petrov M.S. Postpancreatitis Diabetes Confers Higher Risk for Pancreatic Cancer Than Type 2 Diabetes: Results from a Nationwide Cancer Registry. *Diabetes Care.* 2020;43(9):2106–12. Doi: 10.2337/dc20-0207.
- Scholten L., Mungraop T.H., Haijink S.A.L., et al. New-onset diabetes after pancreatoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2018 May 17; S0039-6060(18)30081-3. Doi: 10.1016/j.surg.2018.01.024.
- Wu L., Nahm C.B., Jamieson N.B., et al. Risk factors for development of diabetes mellitus (Type 3c) after partial pancreatectomy: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;92(5):396–406. Doi: 10.1111/cen.14168.18.
- Yu J., Sun R., Han X., Liu Z. New-Onset Diabetes Mellitus After Distal Pancreatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2020;30(11):1215–22. Doi: 10.1089/lap.2020.0090.
- Malik D., Hammel P., Sauvanet A., et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2000;119(5):1324–32. Doi: 10.1053/gast.2000.19286.
- Meiki G., Laham L., Karim G., et al. Chronic Pancreatitis Leading to Pancreatogenic Diabetes Presenting in Diabetic Ketoacidosis: A Rare Entity. *Gastroenterology Res.* 2019;12(4):208–210. Doi: 10.14740/gr1203.
- Ewald N., Hardt P.D. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7276–81. Doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7276.
- Chakravarthy M.D., Thangaraj P., Saraswathi S. Missed Case of Pancreatogenic Diabetes Diagnosed Using Ultrasound. *J Med Ultrasound.* 2021;29(3):218–20. Doi: 10.4103/JMU.JMU_138_20.
- Talukdar R., Sarkar P., Jakkampudi A., et al. The gut microbiome in pancreatogenic diabetes differs from that of Type 1 and Type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2021;11(1):10978. Doi: 10.1038/s41598-021-90024-w.
- Kempeneers M.A., Issa Y., Ali U.A., et al. Dutch Pancreatitis Study Group. A Classification Algorithm for Types of Diabetes in Chronic Pancreatitis Using Epidemiological Characteristics: Outcome of a Longitudinal Cohort Study. *Pancreas.* 2021;50(10):1407–14. Doi: 10.1097/MPA.0000000000001937.
- Rickels M.R., Bellin M., Toledo F.G.S., et al.; PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment

- of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatol.* 2013;13(4):336–42. Doi: 10.1016/j.pan.2013.05.002
24. Nagpal S.J.S., Bamlet W.R., Kudva Y.C., Chari S.T. Comparison of Fasting Human Pancreatic Polypeptide Levels Among Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, Chronic Pancreatitis, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pancreas*. 2018;47(6):738–41. Doi: 10.1097/MPA.0000000000001077.
25. Donovan A.L., Furlan A., Borhan A.A., et al. Evaluation of clinical and imaging biomarkers for the prediction of new onset diabetes following pancreatic resection. 2021;46(6):2628–36. Doi: 10.1007/s00261-020-02943-3.
26. Oldfield L., Evans A., Rao R.G., et al. Blood levels of adiponectin and IL-1Ra distinguish type 3c from type 2 diabetes: Implications for earlier pancreatic cancer detection in new-onset diabetes. *EBioMedicine*. 2022;75:103802. Doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103802.
27. Śliwińska-Mossoń M., Milnerowicz S., Milnerowicz H. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c): The effect of smoking on the exocrine-endocrine interactions of the pancreas. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(3):243–59. Doi: 10.1177/1479164118764062.
28. Duggan S.N., O'Connor D.B., Antanaitis A., et al. Metabolic dysfunction and diabetes mellitus during long-term follow-up of severe acute pancreatitis: A case-matched study. *Pancreatol.* 2020;20(5):813–21. Doi: 10.1016/j.pan.2020.03.016.
29. Yoon B.H., Ang S.M., Alabd A., et al. Pancreatic Cancer-Associated Diabetes is Clinically Distinguishable from Conventional Diabetes. *J Surg Res*. 2021;261:215–25. Doi: 10.1016/j.jsr.2020.12.015.
30. Lin Y.K., Johnston P.C., Arce K., Hatipoglu B.A. Chronic Pancreatitis and Diabetes Mellitus. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 201513(3):319–31. Doi: 10.1007/s11938-015-0055-x.
31. Johnston P.C., Thompson J., Mckee A., et al. Diabetes and Chronic Pancreatitis: Considerations in the Holistic Management of an Often-Neglected Disease. *J Diabetes Res*. 2019;2019:2487804. Doi: 10.1155/2019/2487804.
32. Petrov M.S. Post-pancreatitis diabetes mellitus: investigational drugs in preclinical and clinical development and therapeutic implications. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(7):737–47. Doi: 10.1080/13543784.2021.1931118.
33. Ramalho G.X., Dytz M.G. Diabetes of the Exocrine Pancreas Related to Hereditary Pancreatitis, an Update. *Curr Diab Rep*. 2020;20(6):16. Doi: 10.1007/s11892-020-01299-8.
34. Cho J., Scragg R., Pandol S.J., et al. Antidiabetic Medications and Mortality Risk in Individuals with Pancreatic Cancer-Related Diabetes and Postpancreatitis Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1675–83. Doi: 10.2337/dc19-0145
35. Lin Y.K., Faiman C., Johnston P.C., et al. Spontaneous hypoglycemia after islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *J Clin Endocrinol & Metab*. 2016;101(10):3669–75. Doi: 10.1210/jc.2016-2111.
36. Rickels M.R., Robertson R.P. Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions. *Endocr Rev*. 2019;40(2):631–68. Doi: 10.1210/er.2018-00154.
37. Memon B., Abdelalim E.M. Stem Cell Therapy for Diabetes: Beta cells versus pancreatic progenitors. *Cells*. 2020;9(2):283. Doi: 10.3390/cells9020283.

Поступила / Received: 01.03.2022. Принята в

Печать / Accepted: 25.03.2022

Автор для связи: Леонид Юльевич Моргунов, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; morgunov.l.y@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

Corresponding author: Leonid Yu. Morgunov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor at the Department of Hospital Therapy with the Course of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; morgunov.l.y@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

© С.С. Апетов, В.В. Апетова, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.4.26-32>

Роль менопаузальной гормональной терапии в профилактике сахарного диабета 2 типа у женщин в постменопаузе

С.С. Апетов, В.В. Апетова
 ООО «Центр эндокринного здоровья», Челябинск, Россия

The role of menopausal hormone therapy in the prevention of type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women

S.S. Apetov, V.V. Apetova
 Endocrine Health Center, Chelyabinsk, Russia

Заболееваемость сахарным диабетом типа 2 (СД2) постоянно растет во всем мире, становясь значимой проблемой для здоровья из-за связанного с этим заболеванием более высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Лучшее понимание патофизиологии СД2 у женщин в постменопаузе может изменить профилактические стратегии и улучшить результаты лечения. Роль менопаузальной гормональной терапии в профилактике СД2 до конца не изучена, главным образом ввиду отсутствия достаточных результатов рандомизированных клинических исследований, однако имеющиеся данные свидетельствуют о значительном снижении риска впервые выявленного СД2 у получающих эту терапию.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, менопауза, менопаузальная гормональная терапия, эстрогены

Для цитирования: Апетов С.С., Апетова В.В. Роль менопаузальной гормональной терапии в профилактике сахарного диабета 2 типа у женщин в постменопаузе. Фарматека. 2022;29(4):26–32. doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.26-32

The incidence of type 2 diabetes mellitus (DM2) is constantly increasing worldwide, becoming a significant health problem due to the higher risk of cardiovascular complications associated with this disease. A better understanding of the DM2 pathophysiology in postmenopausal women may change prevention strategies and improve treatment outcomes. The role of menopausal hormone therapy in the prevention of DM2 is not fully understood, mainly due to the lack of sufficient results from randomized clinical trials; the available data, however, indicate a significant reduction in the risk of newly diagnosed DM2 in patients receiving this therapy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, menopause, menopausal hormone therapy, estrogen

For citations: Apetov S.S., Apetova V.V. The role of menopausal hormone therapy in the prevention of type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women. Farmateka. 2022;29(4):26–32. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.26-32

Актуальность проблемы

Сахарный диабет (СД) – наиболее распространенное в мире неинфекционное заболевание, частота которого продолжает неуклонно увеличиваться. Согласно данным Международной федерации диабета (IDF, 2021), в 2021 г. СД страдали 537 млн человек и, по прогнозам, это число достигнет 643 млн к 2030 г. и 783 млн к 2045-му [1]. По данным И.И. Дедова и соавт. [2], распространенность СД2 среди взрослого населения России составила 5,4%, а в ходе исследования установлено, что у 54% больных диабет был ранее не диагностирован, соответственно, его реальная распространенность может быть еще выше.

На СД2 приходится более 90% всех диагностированных случаев диабета, его распространенность увеличивается параллельно с ростом распространенности в мире ожирения [3]. Помимо

ожирения, одним из наиболее важных факторов риска развития СД2 является возраст, т. к. частота этого заболевания значительно увеличивается в старших возрастных группах. Согласно данным Центра по контролю заболеваемости США (CDC, 2020), общая частота СД в возрастной группе 18–44 года составила 4,2%, в возрасте 45–64 лет – 17,5%, среди пациентов старше 65 лет – 26,8% [4]. Расчетный риск развития СД в течение жизни для родившихся в 2000 г. составляет 32,8% для мужчин и 38,5% для женщин [5]. У пациентов с диагностированным СД значительно сокращается ожидаемая продолжительность жизни. Так, при манифестации СД2 в возрасте 40 лет мужчины в среднем теряют 11,6, женщины – 14,3 года жизни [5].

Риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертность среди пациентов с СД2 по сравнению с таковыми без

него, зависят от возраста на момент постановки диагноза. При анализе данных Шведского национального регистра диабета [6] в течение среднего периода наблюдения 5,63 года пациенты с СД2, диагностированным в возрасте до 40 лет, имели самый высокий избыточный риск для большинства исходов по сравнению с контрольной группой со скорректированным отношением рисков (сОР)=2,05 (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,81–2,33) для общей смертности, 2,72 (2,13–3,48) для сердечно-сосудистой смертности, 1,95 (1,68–2,25) для несердечно-сосудистой смертности, 4,77 (3,86–5,89) для сердечной недостаточности и 4,33 (3,82–4,91) для ишемической болезни сердца. Риски постепенно уменьшались с каждым увеличением на 10 лет возраста дебюта СД2. Если СД был диагностирован в возрасте старше 80 лет, сОР смер-

ности от сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, не связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, были $<1,0$; при этом избыточные риски для других исходов сердечно-сосудистых заболеваний существенно снижались.

Более того, продолжительность жизни больных СД2, выявленным в возрасте старше 80 лет, была такой же, как и у контрольной группы, тогда как при манифестации СД2 в подростковом возрасте она снижалась более чем на 10 лет. Также авторы отметили, что коэффициенты риска для большинства исходов были численно выше у более молодых женщин с СД2 [6].

Подобная закономерность была выявлена и при анализе риска развития деменции в зависимости от возраста дебюта СД2. По сравнению с больными, у которых СД был впервые выявлен в возрасте 70 лет, уменьшение возраста дебюта этого заболевания на каждые 5 лет сопровождалось увеличением риска деменции на 24% ($OR=1,24$; 95% ДИ: 1,06–1,46) [3].

Помимо классических факторов риска, женщины имеют факторы риска развития СД2, связанные с репродуктивной системой. Так, у женщин с более ранним менархе (8–11 лет) заболеваемость СД2 была на 70% выше по сравнению с женщинами со средним возрастом менархе (13 лет) с поправкой на возраст, образ жизни и репродуктивные факторы ($OR=1,70$; 95% ДИ: 1,49–1,94; $p<0,001$), при этом более поздний возраст менархе не обладал протективным эффектом в отношении СД2 [7]. Пациентки с ожирением и синдромом поликистозных яичников, который встречается у каждой десятой женщины репродуктивного возраста, имеют повышенный почти в 3,5 раза ($OR=3,45$; 95% ДИ: 2,95–4,05) риск развития СД2 независимо от возраста [8]. Мета-анализ 129 исследований продемонстрировал, что женщины с гестационным диабетом в анамнезе имели повышенный в 8 раз ($OR=8,3$; 95% ДИ: 6,5–10,6) риск развития СД2 в будущем [9]. Также установлено, что риск развития СД2 зависит от паритета. По сравнению с нерожавшими женщинами, расчетные риски (OR ; 95% ДИ) СД2 для

женщин, имеющих от одного до семи детей, составили 1,01 (0,96–1,07), 1,08 (1,00–1,16), 1,20 (1,12–1,30), 1,32 (1,22–1,30), 1,42, 1,37 (1,27–1,48), 1,39 (1,26–1,52) и 1,39 (1,23–1,57) соответственно [10]. По данным проспективного когортного исследования, наличие бесплодия в анамнезе связано с повышенным на 20% ($OR=1,20$; 95% ДИ: 1,14–1,28) риском развития СД2 по сравнению с теми, кто никогда не сообщал о бесплодии даже после поправки на возраст, факторы образа жизни, семейное положение, использование оральных контрацептивов, семейный анамнез диабета и индекс массы тела [11]. Применение антиэстрогенов при лечении эстроген-зависимого рака молочной железы (РМЖ) ассоциировалось с повышением риска СД2 на 30% ($OR=1,30$; 95% ДИ: 1,19–1,43) по сравнению с аналогичными пациентками, не получавшими такой терапии, и на 19% ($OR=1,19$; 95% ДИ: 1,14–1,25) по сравнению со здоровыми женщинами [12]. Эти исследования могут помочь идентифицировать женщин с повышенным риском СД2.

Среди факторов риска развития СД2 у женщин особое значение имеет наступление менопаузы. Средний возраст наступления менопаузы у городских жительниц в Российской Федерации составляет 50 лет [13]. Менопауза является важным переходным периодом в репродуктивной жизни женщины, поскольку она сигнализирует об окончании фертильности. Снижение секреции эстрогенов во время менопаузального перехода является важным компонентом старения, поскольку низкий уровень гормонов повышает риск развития многих соматических заболеваний, включая СД2 [14].

Согласно недавно опубликованным результатам исследования, за последние 7 лет в Российской Федерации по сравнению с прошлыми десятилетиями среди женщин прирост числа новых случаев СД2 отмечен преимущественно в возрастной группе 45–65 лет [15].

Все вышеперечисленные данные свидетельствуют о необходимости разработки новых стратегий профилактики и/или отсрочки дебюта СД2 у женщин в пери- и постменопаузе.

Риск сахарного диабета 2 типа у женщин в постменопаузе

Известно, что менопаузальный статус связан с повышенным риском СД2. Исследование Y. Rep et al., включавшее 8191 женщину (средний возраст – 56 лет) показало, что у женщин в постменопаузе риск СД2 повышен на 90% ($OR=1,90$, 95% ДИ: 1,51–2,37) по сравнению с их еще менструирующими сверстницами [16]. Интересно, что наличие вазомоторных симптомов менопаузы связано с 18%-ным увеличением риска СД2 ($OR=1,18$, 95% ДИ: 1,14–1,22), и этот эффект не зависит от наличия ожирения [14].

Взаимосвязь риска развития СД2 с возрастом наступления менопаузы подтверждена рядом исследований. В проспективном когортном исследовании EPIC-InterAct обследованы 3691 пациентка в постменопаузе с установленным диагнозом СД2 и 4408 женщин группы контроля (средний возраст – 59,2 года) [17]. Длительность наблюдения составила 11 лет. Модели пропорциональных рисков были скорректированы с учетом возраста, известных факторов риска диабета и репродуктивных факторов, а также была изучена модификация эффекта в зависимости от индекса массы тела, окружности талии и курения. Скорректированные отношения риска развития СД2 были повышены на 32% ($OR=1,32$; 95% ДИ: 1,04–1,69), 9% ($OR=1,09$; 95% ДИ: 0,90–1,31) либо снижены на 3% ($OR=0,97$; 95% ДИ: 0,86–1,10) и на 15% ($OR=0,85$; 95% ДИ: 0,70–1,03) для женщин с менопаузой, наступившей в возрасте до 40 лет, 40–44, 45–49 и ≥ 55 лет соответственно по сравнению с теми, у кого менопауза наступила в возрасте 50–54 лет. Влияния индекса массы тела, окружности талии или курения на риск СД2 не наблюдалось [17].

В исследовании T. Muka et al. также была изучена связь между возрастом наступления естественной менопаузы и риском развития СД2, а также оценены потенциальные факторы, которые могли опосредованно влиять на этот риск [18]. Были обследованы 3639 женщин в постменопаузе из проспективного популяционного Роттердамского исследования. Возраст естественной

менопаузы определялся ретроспективно и рассматривался как непрерывная переменная и по категориям (преждевременная <40 лет; ранняя – 40–44 года; своевременная – 45–55 лет и поздняя менопауза >55 лет). Данные о заболеваемости СД2 были проанализированы на основании медицинских карт и измерений уровня глюкозы во время визитов. Относительные риски и 95% ДИ были дополнительно скорректированы на потенциальные медиаторы, включая ожирение, С-реактивный белок, глюкозу и инсулин, а также на уровни общего эстрадиола и андрогенов. Средний период наблюдения составил 9,2 года. После корректировки факторов относительные риски развития СД2 были повышены в 3,7 (95% ДИ: 1,8– 7,5), 2,4 (95% ДИ: 1,3– 4,3) и 1,6 (95% ДИ: 1,0–2,8) раза для женщин с преждевременной, ранней и своевременной менопаузой соответственно по сравнению с пациентками с поздней менопаузой ($p < 0,001$). Риск развития СД2 на каждый год увеличения возраста наступления менопаузы снижался на 4% (ОР=0,96; 95% ДИ: 0,94–0,98). Дальнейшая корректировка на индексы массы тела ИМТ, гликемические показатели, факторы метаболического риска, уровни С-реактивного белка, эндогенных половых гормонов или общие генетические факторы не влияла на эту связь. Авторы исследования сделали вывод, согласно которому более ранний возраст наступления естественной менопаузы служит независимым фактором риска СД2 у женщин в постменопаузе [18].

И наконец, систематический обзор и мета-анализ исследований показали, что ранняя (40–45 лет) и преждевременная (до 40 лет) менопауза была связана с повышением риска развития СД2 на 15% (ОР=1,15, 95% ДИ: 1,04–1,26, $p=0,003$) и 50% (ОР=1,50, 95% ДИ: 1,03–2,19, $p=0,033$) соответственно [19].

Патогенетические механизмы развития сахарного диабета 2 типа у женщин в постменопаузе

Снижение чувствительности к инсулину, приводящее к развитию висцерального ожирения, артериальной

гипертензии, нарушению липидного и углеводного обмена, включая СД2 в период пери- и постменопаузы, обусловленное снижением секреции овариальных эстрогенов, называют менопаузальным метаболическим синдромом (ММС) [20]. Патогенез ММС многофакторный, однако известно, что гормональные факторы, особенно дефицит эстрогенов, играют ключевую роль в его развитии и прогрессировании.

Поперечно-полосатая мышечная ткань является основным инсулин-зависимым потребителем глюкозы в организме, обеспечивая 75% ее утилизации [21]. Этот комплексный и многоступенчатый процесс включает ряд биохимических реакций. При связывании со своими рецепторами инсулин активирует каскад фосфорилирования, в котором участвуют несколько белков, в т.ч. субстрат инсулинового рецептора, фосфоинозитид-3-киназа, протеинкиназа В, а также АМФ-активируемая протеинкиназа, что приводит к перемещению переносчика глюкозы 4-го типа (GLUT4) из цитоплазматических везикул на клеточную мембрану. После прикрепления к плазматической мембране GLUT4 обеспечивает транспорт глюкозы в клетку. Установлено, что большая часть этих реакций эстроген-зависимы и контролируются как α -, так и β -эстрогеновыми рецепторами [22]. Соответственно, дефицит эстрогенов, вызванный снижением их выработки яичниками в период пери- и постменопаузы, не может не оказывать негативного влияния на чувствительность к инсулину в поперечно-полосатой мышечной ткани. Эта ситуация усугубляется потерей мышечной массы, известной как саркопения, которая начинает развиваться уже в самом начале менопаузального перехода [23]. Вышеуказанные изменения приводят к развитию компенсаторной гиперинсулинемии, а затем и к гипергликемии.

Гормональные изменения в пери- и постменопаузе затрагивают и метаболизм жировой ткани. Жировая ткань представляет собой сложный и высокоактивный орган, участвующий во множестве процессов, включая углеводный и липидный обмен, эндокрин-

ную, репродуктивную и иммунную функции. Эстрадиол предотвращает накопление висцерального жира, повышает центральную чувствительность к лептину, увеличивает экспрессию инсулиновых рецепторов в адипоцитах и снижает липогенную активность липопротеинлипазы в жировой ткани, предотвращая развитие ожирения и резистентности к инсулину [24]. После наступления менопаузы в связи со снижением продукции эстрадиола наблюдается увеличение массы висцерального жира и накопление липидов, а также снижение утилизации липидов, что увеличивает риск инсулинорезистентности и дислипидемии [25]. На фоне прогрессирующего снижения секреции эстрогенов, нарастающей инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в висцеральной жировой ткани активируются процессы как базального липолиза, так и липогенеза с преобладанием последнего, что приводит к развитию абдоминального ожирения. В этих условиях в висцеральной жировой ткани вырабатывается повышенное количество свободных жирных кислот и провоспалительных цитокинов, снижающих активность инсулиновых рецепторов и нарушающих внутриклеточный транспорт глюкозы [26].

В итоге развивается порочный круг: инсулинорезистентность приводит к развитию висцерального ожирения, которое в свою очередь усугубляет инсулинорезистентность.

Еще одним механизмом, способствующим развитию гипергликемии у женщин в постменопаузе, является усиление глюконеогенеза в печени в условиях дефицита эстрогенов, т.к. установлено, что в физиологических условиях эстрадиол ингибирует глюконеогенез [27].

Таким образом, нарастающие дефицит эстрогенов, саркопения, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и гипергликемия, а также усиление глюконеогенеза в сочетании с генетической предрасположенностью и неправильным образом жизни (нерациональное питание, усугубляющее гипергликемию и низкая физическая активность, затрудняющая утилизацию глюкозы) в конечном итоге

приводят к развитию СД2 у женщин в пери- и постменопаузе.

Помимо гормональных изменений на риск развития СД2 могут влиять и лекарственные средства, часто назначаемые пациентам старше 50 лет. Например, препараты, которые применяются для коррекции компонентов метаболического синдрома (в частности, дислипидемии и артериальной гипертензии), также могут оказывать негативное влияние на чувствительность к инсулину и повышать риск развития СД2. Так, статины – класс препаратов, применяющихся для нормализации уровня липидов, могут повышать риск СД2 у постменопаузальных женщин. При анализе результатов популяционного продольного когортного исследования, включившем 8372 австралийских женщин в постменопаузе, установлено, что применение статинов связано с повышенным на 33% риском впервые выявленного СД2 за 10 лет терапии (ОР=1,33; 95% ДИ: 1,04–1,70). Влияние статинов на риск СД2 оказалось дозозависимым – риск повышался на 17% для самой низкой дозы (ОР=1,17; 95% ДИ: 0,84–1,65) и более чем на 50% (ОР=1,51; 95% ДИ: 1,14–1,99) – для самой высокой. В заключение авторы отметили, что женщин в постменопаузе, в настоящее время принимающих статины, следует тщательно и регулярно контролировать на предмет повышения уровня глюкозы в крови, чтобы обеспечить раннее выявление и надлежащее лечение возможного СД2, включая рассмотрение возможности отмены статинов [28].

В свою очередь, согласно недавно опубликованному мета-анализу 19 рандомизированных контролируемых исследований, включившему 145 939 пациентов (60,6% мужчин и 39,4% женщин), некоторые, но не все антигипертензивные препараты также могут повышать риск СД2. Исследование эффектов пяти основных классов антигипертензивных препаратов показало, что по сравнению с плацебо ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны) снижали риск развития СД2 на 16% каждый класс препаратов, в то время как применение

β-адреноблокаторов и тиазидных диуретиков увеличивало этот риск на 48 и 20% соответственно, при этом не было обнаружено существенного эффекта для блокаторов кальциевых каналов [29].

Влияние МГТ на риск развития сахарного диабета 2 типа в постменопаузе

Основными показаниями к назначению менопаузальной гормональной терапии (МГТ) являются купирование вазомоторных симптомов и профилактика остеопороза, однако многолетний опыт ее применения продемонстрировал и благоприятные метаболические эффекты. Женщинам с интактной маткой показана комбинированная терапия эстрогеном и прогестинном, тогда как пациенткам с удаленной маткой рекомендована монотерапия эстрогенами [30].

Эффективность МГТ в снижении риска развития СД2 подтверждена рядом клинических исследований. Еще 30 лет назад исследователи изучили связь между применением МГТ и последующей частотой возникновения инсулиннезависимого диабета в когорте из 21 028 женщин в постменопаузе в возрасте 30–55 лет, которые были участницами исследования здоровья медсестер; длительность наблюдения составила 12 лет. Было установлено, что МГТ приводила к снижению заболеваемости СД2 на 20% (ОР=0,80; 95% ДИ: 0,67–0,96, после поправки на возраст и индекс массы тела) по сравнению с теми, кто никогда не использовал МГТ [31].

В другом проспективном исследовании (E3N), в котором приняли участие 63 624 женщины в постменопаузе, также продемонстрировано, что прием МГТ ассоциировался со снижением риска развития СД2 на 20% [32].

В исследовании Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study исследователи оценили влияние МГТ на уровень глюкозы натощак и риск СД2 у 2763 женщин в постменопаузе с ишемической болезнью сердца. В 20 центрах США участницы исследования получали 0,625 мг конъюгированных эквиновых эстрогенов+2,5 мг медроксипрогестерона ацетата или плацебо и наблюдались в течение 4 лет. Было установ-

лено, что использование МГТ снижало заболеваемость СД2 на 35% [33].

Наиболее показательные данные получены от рандомизированного двойного слепого исследования WHI, в котором сравнивалось влияние ежедневного приема комбинации 0,625 мг конъюгированных эквиновых эстрогенов и 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата с эффектом плацебо: показано снижение заболеваемости СД2 на 19% за 5 лет применения, однако этот эффект ограничивался только возрастной группой 50–69 лет [34]. При повторном анализе исследования установлено, что риск СД2 снижался независимо от того, получали пациентки монотерапию эстрогенами или комбинацию эстрогены+прогестин [35]. Также благодаря исследованию WHI стало понятно, что улучшение показателя гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности HOMA-IR на фоне МГТ не зависело от массы тела и процента жировой ткани.

В 2006 г. опубликованы результаты мета-анализа 107 исследований, оценивающих влияние МГТ на компоненты метаболического синдрома у женщин в постменопаузе [36]. У пациенток без диабета МГТ снижала показатель HOMA-IR на 13%, заболеваемость СД2 на 30%. У женщин с уже установленным диагнозом СД2 МГТ снижала уровень глюкозы натощак на 11% и HOMA-IR на 36%.

Подобная неоднородность результатов исследований, вероятно, обусловлена применением разных типов эстрогенов и гестагенов, т.к. установлено, что степень снижения риска СД2 может зависеть от состава МГТ. Например, применение пероральных эстрогенов ассоциировалось с большим снижением риска СД2, чем применение трансдермальных форм: ОР=0,68 (95% ДИ: 0,55–0,85) против ОР=0,87 (95% ДИ: 0,75–1,00), $p=0,028$ соответственно. Монотерапия трансдермальным эстрадиолом снижала риск впервые выявленного СД2 на 20%, комбинация трансдермального эстрадиола с различными гестагенами показала, что добавление к эстрадиолу хлормадинона ацетата снижало риск на 12%, дидрогестерона на 16%, микронизированного прогестерона на

33% [37]. В сравнительном исследовании по применению МГТ, содержащей 1 мг перорального 17-β эстрадиола в сочетании с 5 мг дидрогестерона либо 2 мг дроспиренона, гестагена последнего поколения, у женщин в постменопаузе с метаболическим синдромом установлено, что тошачковая глюкоза снижалась в обеих группах, однако чувствительность к инсулину в большей степени увеличивалась в группе дроспиренон-содержащей МГТ [38].

Особо следует отметить, что в Российской Федерации в настоящее время уже давно не применяются препараты МГТ, содержащие гестагены ранних поколений, в частности медроксипрогестерона ацетат, которые вызывали инсулинорезистентность, поэтому в реальной клинической практике степень снижения риска СД2 у женщин в постменопаузе, получающих МГТ, теоретически может быть еще выше, однако это должно быть подтверждено результатами клинических исследований.

Биологические эффекты, благодаря которым МГТ приводит к снижению риска СД2, до конца не изучены, но, вероятнее всего, они связаны с уменьшением висцеральной жировой ткани, повышением чувствительности к инсулину, подавлением глюконеогенеза в печени [39] и снижением риска саркопении у получавших эту терапию.

Так, в когорте из 1053 женщин в постменопаузе в возрасте 50–83 лет у текущих пользовательниц МГТ отмечено значительное снижение висцеральной жировой ткани, определяемое с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, а также индекса массы тела и окружности талии, причем после отмены МГТ эти преимущества нивелировались [40].

В исследовании 4254 женщин в постменопаузе установлено, что распространенность саркопении была ниже у женщин с длительным (>13 месяцев) анамнезом применения МГТ, чем у пациенток с более короткой продолжительностью использования МГТ или без МГТ. После поправки на несколько факторов продолжительное использование МГТ ассоциировалось со снижением распространенности саркопении на 40% (отношение шан-

сов [ОШ]=0,60; 95% ДИ: 0,41–0,88; $p=0,01$) [41].

Риски МГТ у женщин с ожирением и/или сахарным диабетом 2 типа

Основные опасения, ассоциированные с приемом МГТ, обычно связаны с потенциально возможным увеличением риска онкозаболеваний, в частности РМЖ, а также с повышением риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ).

Прием МГТ в целом связан с повышенным риском РМЖ (ОШ=1,21; 95% ДИ: 1,19–1,23). Повышенный риск был в основном связан с комбинированной терапией эстроген+прогестин (1,26, 95% ДИ: 1,24–1,29), при этом монотерапия эстрогенами показала лишь небольшое повышение риска (1,06; от 1,03 до 1,10) по сравнению с теми, кто никогда не получал МГТ [42]. В абсолютных значениях этот избыточный риск выражается в 9 дополнительных случаях на 10 тыс. женщин за 1 год применения МГТ. Ожирение оказывает парадоксальное влияние на риск РМЖ: увеличивает риск у женщин в постменопаузе, но, наоборот, оказывает защитное действие на женщин репродуктивного возраста [43]. По данным мета-анализа, СД2 после коррективки на ожирение ассоциировался с повышением риска РМЖ на 16% (суммарный ОР=1,16; 95% ДИ: 1,08–1,24) [44]. Интересно, что у женщин с ожирением назначение МГТ не сопровождается значимым повышением риска РМЖ [45]. Более того, есть данные, согласно которым МГТ может даже снижать риск РМЖ у женщин с ожирением за счет улучшения метаболического профиля и снижения инсулинорезистентности [46].

Факторы риска ВТЭ включают возраст, ожирение, тромбоз в анамнезе и наследственную тромбофилию [47]. Ожирение связано с повышением риска ВТЭ, причем риск был самым высоким у пациентов в возрасте старше 50 лет с ожирением 2-й и 3-й степени [48]. При анализе влияния СД2 на риск ВТЭ у женщин установлено, что у больных с уровнем гликированного гемоглобина >7,0% этот риск повышен на 36–55% по сравнению с теми, у кого этот показатель находился в

пределах 6,5–7,0% [49]. Результаты исследования ESTHER показали, что скорректированный риск ВТЭ был повышен в 4,2 раза у тех, кто принимал пероральные эстрогены, и снижен на 10% у принимавших трансдермальные формы по сравнению с теми, кто не принимал МГТ (ОР=4,2; 95% ДИ: 1,5–11,6 и ОР=0,9; 95% ДИ: 0,4–2,1 соответственно). В то же время при применении в качестве гестагенного компонента микронизированного прогестерона риск ВТЭ снижался на 30% (ОР=0,7; 95% ДИ: 0,3–1,9), а дидрогестерона – на 10% (ОР=0,9; 95% ДИ: 0,4–2,3). Напротив, прием других гестагенов, например производных норпрегнана, был связан с 4-кратным увеличением риска ВТЭ (ОР=3,9; 95% ДИ: от 1,5 до 10,0) [50].

Заключение

Протективная роль МГТ в отношении риска развития СД2 у женщин в постменопаузе по-прежнему является предметом многочисленных дискуссий, однако имеющиеся данные позволяют сделать вывод о положительном влиянии МГТ на снижение риска СД2. При наличии показаний более широкое применение МГТ, содержащей гестагены без дополнительной метаболической активности (микронизированный прогестерон, дидрогестерон, дроспиренон), в сочетании с изменением образа жизни может позволить существенно снизить заболеваемость СД2 у женщин в пери- и постменопаузе. Ведение пациенток с метаболическим синдромом осуществляется эндокринологом в тесной связи с кардиологом. При выборе терапии следует учитывать побочные эффекты статинов и некоторых антигипертензивных препаратов в отношении углеводного обмена. Назначение МГТ таким пациенткам является непростой задачей. В частности, при наличии дислипидемии, сопровождающейся снижением уровня липопротеидов высокой плотности, предпочтителен пероральный путь введения эстрогенов, в то время как при наличии гипертриглицеридемии – трансдермальный. У женщин с ранее диагностированным СД2 применение МГТ должно быть индивидуализировано с учетом возраста, мета-

33% [37]. В сравнительном исследовании по применению МГТ, содержащей 1 мг перорального 17-β эстрадиола в сочетании с 5 мг дидрогестерона либо 2 мг дроспиренона, гестагена последнего поколения, у женщин в постменопаузе с метаболическим синдромом установлено, что тощаковая глюкоза снижалась в обеих группах, однако чувствительность к инсулину в большей степени увеличивалась в группе дроспиренон-содержащей МГТ [38].

Особо следует отметить, что в Российской Федерации в настоящее время уже давно не применяются препараты МГТ, содержащие гестагены ранних поколений, в частности медроксипрогестерона ацетат, которые вызывали инсулинорезистентность, поэтому в реальной клинической практике степень снижения риска СД2 у женщин в постменопаузе, получающих МГТ, теоретически может быть еще выше, однако это должно быть подтверждено результатами клинических исследований.

Биологические эффекты, благодаря которым МГТ приводит к снижению риска СД2, до конца не изучены, но, вероятнее всего, они связаны с уменьшением висцеральной жировой ткани, повышением чувствительности к инсулину, подавлением глюконеогенеза в печени [39] и снижением риска саркопении у получавших эту терапию.

Так, в когорте из 1053 женщин в постменопаузе в возрасте 50–83 лет у текущих пользовательниц МГТ отмечено значительное снижение висцеральной жировой ткани, определяемое с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, а также индекса массы тела и окружности талии, причем после отмены МГТ эти преимущества нивелировались [40].

В исследовании 4254 женщин в постменопаузе установлено, что распространенность саркопении была ниже у женщин с длительным (≥13 месяцев) анамнезом применения МГТ, чем у пациенток с более короткой продолжительностью использования МГТ или без МГТ. После поправки на несколько факторов продолжительное использование МГТ ассоциировалось со снижением распространенности саркопении на 40% (отношение шан-

сов [ОШ]=0,60; 95% ДИ: 0,41–0,88; $p=0,01$) [41].

Риски МГТ у женщин с ожирением и/или сахарным диабетом 2 типа

Основные опасения, ассоциированные с приемом МГТ, обычно связаны с потенциально возможным увеличением риска онкозаболеваний, в частности РМЖ, а также с повышением риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ).

Прием МГТ в целом связан с повышенным риском РМЖ (ОШ=1,21; 95% ДИ: 1,19–1,23). Повышенный риск был в основном связан с комбинированной терапией эстроген+прогестин (1,26, 95% ДИ: 1,24–1,29), при этом монотерапия эстрогенами показала лишь небольшое повышение риска (1,06; от 1,03 до 1,10) по сравнению с теми, кто никогда не получал МГТ [42]. В абсолютных значениях этот избыточный риск выражается в 9 дополнительных случаях на 10 тыс. женщин за 1 год применения МГТ. Ожирение оказывает парадоксальное влияние на риск РМЖ: увеличивает риск у женщин в постменопаузе, но, наоборот, оказывает защитное действие на женщин репродуктивного возраста [43]. По данным мета-анализа, СД2 после коррективы на ожирение ассоциировался с повышением риска РМЖ на 16% (суммарный ОР=1,16; 95% ДИ: 1,08–1,24) [44]. Интересно, что у женщин с ожирением назначение МГТ не сопровождается значимым повышением риска РМЖ [45]. Более того, есть данные, согласно которым МГТ может даже снижать риск РМЖ у женщин с ожирением за счет улучшения метаболического профиля и снижения инсулинорезистентности [46].

Факторы риска ВТЭ включают возраст, ожирение, тромбоз в анамнезе и наследственную тромбофилию [47]. Ожирение связано с повышением риска ВТЭ, причем риск был самым высоким у пациентов в возрасте старше 50 лет с ожирением 2-й и 3-й степеней [48]. При анализе влияния СД2 на риск ВТЭ у женщин установлено, что у больных с уровнем гликированного гемоглобина >7,0% этот риск повышен на 36–55% по сравнению с теми, у кого этот показатель находился в

пределах 6,5–7,0% [49]. Результаты исследования ESTHER показали, что скорректированный риск ВТЭ был повышен в 4,2 раза у тех, кто принимал пероральные эстрогены, и снижен на 10% у принимавших трансдермальные формы по сравнению с теми, кто не принимал МГТ (ОР=4,2; 95% ДИ: 1,5–11,6 и ОР=0,9; 95% ДИ: 0,4–2,1 соответственно). В то же время при применении в качестве гестагенного компонента микронизированного прогестерона риск ВТЭ снижался на 30% (ОР=0,7; 95% ДИ: 0,3–1,9), а дидрогестерона – на 40% (ОР=0,9; 95% ДИ: 0,4–2,3). Напротив, прием других гестагенов, например производных норpregнана, был связан с 4-кратным увеличением риска ВТЭ (ОР=3,9; 95% ДИ: от 1,5 до 10,0) [50].

Заключение

Протективная роль МГТ в отношении риска развития СД2 у женщин в постменопаузе по-прежнему является предметом многочисленных дискуссий, однако имеющиеся данные позволяют сделать вывод о положительном влиянии МГТ на снижение риска СД2. При наличии показаний более широкое применение МГТ, содержащей гестагены без дополнительной метаболической активности (микронизированный прогестерон, дидрогестерон, дроспиренон), в сочетании с изменением образа жизни может позволить существенно снизить заболеваемость СД2 у женщин в пери- и постменопаузе. Ведение пациенток с метаболическим синдромом осуществляется эндокринологом в тесной связи с кардиологом. При выборе терапии следует учитывать побочные эффекты статинов и некоторых антигипертензивных препаратов в отношении углеводного обмена. Назначение МГТ таким пациенткам является непростой задачей. В частности, при наличии дислипидемии, сопровождающейся снижением уровня липопротеидов высокой плотности, предпочтителен пероральный путь введения эстрогенов, в то время как при наличии гипертриглицеридемии – трансдермальный. У женщин с ранее диагностированным СД2 применение МГТ должно быть индивидуализировано с учетом возраста, мета-

болических и сердечно-сосудистых факторов риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The IDF Diabetes Atlas 10th edition, 2021. URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
2. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M., et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;115:90–5. Doi: 10.1016/j.diabres.2016.02.010.
3. Barbiellini Amidei C., Fayosse A., Dumurgier J., et al. Association Between Age at Diabetes Onset and Subsequent Risk of Dementia. *JAMA.* 2021;325(16):1640–49. Doi: 10.1001/jama.2021.4001.
4. URL: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>
5. Narayan K.M., Boyle J.P., Thompson T.J., et al. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA.* 2003;290(14):1884–90. Doi: 10.1001/jama.290.14.1884.
6. Sattar N., Rawshani A., Franzén S., et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation.* 2019;139(19):2228–37. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885.
7. Elks C.E., Ong K.K., Scott R.A., et al. Age at menarche and type 2 diabetes risk: the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3526–34. Doi:10.2337/dc13-0446.
8. Anagnostis P., Papanicolaou R.D., Bosdou J.K., et al. Risk of type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome is associated with obesity: a meta-analysis of observational studies. *Endocrine.* 2021;74(2):245–53. Doi: 10.1007/s12020-021-02801-2.
9. Dennison R.A., Chen E.S., Green M.E., et al. The absolute and relative risk of type 2 diabetes after gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;171:108625. Doi: 10.1016/j.diabres.2020.108625.
10. Li P., Shan Z., Zhou L., et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Parity and risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(5):R231–45. Doi: 10.1530/EJE-16-0321.
11. Tobias D.K., Gaskins A.J., Missmer S.A., et al. History of infertility and risk of type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Diabetologia.* 2015;58(4):707–15. Doi: 10.1007/s00125-015-3493-z.
12. Ye F., Wen J., Yang A., et al. The Influence of Hormone Therapy on secondary diabetes mellitus in Breast Cancer: A Meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2022 Jan;22(1):e48–e58. Doi: 10.1016/j.clbc.2021.06.014.
13. Stepaniak U., Szafraniec K., Kubinova R., et al. Age at natural menopause in three central and eastern European urban populations: the HAPIEE study. *Maturitas.* 2013;75(1):87–93. Doi:10.1016/j.maturitas.2013.02.008.
14. Paschou S.A., Anagnostis P., Pavlou D.I., et al. Diabetes in Menopause: Risks and Management. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(6):556–63. Doi: 10.2174/1570161116666180625124405.
15. Sun P., Wen H., Liu X., et al. Time trends in type 2 diabetes mellitus incidence across the BRICS from 1990 to 2019: an age-period-cohort analysis. *BMC Public Health.* 2022;22(1):65. Doi: 10.1186/s12889-021-12485-y.
16. Ren Y., Zhang M., Liu Y., et al. Association of menopause and type 2 diabetes mellitus. *Menopause.* 2019;26(3):325–330. Doi: 10.1097/GME.0000000000001200.
17. Brand J.S., van der Schouw Y.T., Onland-Moret N.C., et al. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care.* 2013;36(4):1012–19. Doi: 10.2337/dc12-1020.
18. Muka T., Aslanaj E., Avazverdi N., et al. Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia.* 2017;60(10):1951–60. Doi: 10.1007/s00125-017-4346-8.
19. Anagnostis P., Christou K., Artzouchaltzi A.M., et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(1):41–50. Doi: 10.1530/EJE-18-0602.
20. Janssen I., Powell L.H., Crawford S., et al. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med.* 2008;168(14):1568–75. Doi: 10.1001/archinte.168.14.1568.
21. Koistinen H.A., Zierath J.R. Regulation of glucose transport in human skeletal muscle. *Ann Med.* 2002;34(6):410–8. Doi: 10.1080/078538902321012351.
22. Barros R.P., Gustafsson J.Å. Estrogen receptors and the metabolic network. *Cell Metab.* 2011;14(3):289–99. Doi: 10.1016/j.cmet.2011.08.005.
23. Geraci A., Calvani R., Ferri E., et al. Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:682012. Doi: 10.3389/fendo.2021.682012.
24. Clegg D.J., Brown L.M., Woods S.C., et al. Gonadal hormones determine sensitivity to central leptin and insulin. *Diabetes.* 2006;55(4):978–87. Doi: 10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1339. Erratum in: *Diabetes.* 2007 Oct;56(10):2649.
25. Wohlers L.M., Spangenburg E.E. 17beta-estradiol supplementation attenuates ovariectomy-induced increases in ATGL signaling and reduced perilipin expression in visceral adipose tissue. *J Cell Biochem.* 2010;110(2):420–27. Doi: 10.1002/jcb.22553.
26. Zhao J., Wu Y., Rong X., et al. Anti-Lipolysis Induced by Insulin in Diverse Pathophysiological Conditions of Adipose Tissue. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:1575–85. Doi:10.2147/DMSO.S250699.
27. Yan H., Yang W., Zhou F., et al. Estrogen Improves Insulin Sensitivity and Suppresses Gluconeogenesis via the Transcription Factor Foxo1. *Diabetes.* 2019;68(2):291–304. Doi:10.2337/db18-0638.
28. Jones M., Tett S., Peeters G.M., et al. New-Onset Diabetes After Statin Exposure in Elderly Women: The Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Drugs Aging.* 2017;34(3):203–9. Doi: 10.1007/s40266-017-0435-0.
29. Nazarzadeh M., Bidel Z., Canoy D., et al. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet.* 2021;398(10313):1803–10. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)01920-6.
30. Baber R.J., Panay N., Fenton A. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–50. Doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
31. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol.* 1992;2(5):665–73. Doi: 10.1016/1047-2797(92)90011-e.
32. Kapoor E., Kling J.M., Lobo A.S., et al. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 20215(6):101578. Doi: 10.1016/j.beem.2021.101578.
33. Kanaya A.M., Herrington D., Vittinghoff E., et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone

- therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138(1):1–9. Doi: 10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00005.
34. Margolis K.L., Bonds D.E., Rodabough R.J., et al. Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia.* 2004;47(7):1175–87. Doi: 10.1007/s00125-004-1448-x.
35. Manson J.E., Kaunitz A.M. Menopause Management-Getting Clinical Care Back on Track. *N Engl J Med.* 2016;374(9):803–6. Doi: 10.1056/NEJMp1514242.
36. Salpeter S.R., Walsh J.M., Ormiston T.M., et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(5):538–54. Doi:10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x.
37. de Lauzon-Guillain B., Fournier A., Fabre A., et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia.* 2009;52(10):2092–100. Doi: 10.1007/s00125-009-1456-y.
38. Rizzo M.R., Leo S., De Franciscis P., et al. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age (Dordr.)* 2014;36(1):265–74. Doi:10.1007/s11357-013-9554-7.
39. Vujović S., Ivović M., Tančić-Gajić M., et al. Effects of different menopause hormone therapy routes of administration on insulin levels in early menopausal non-diabetic subjects. *Gyn Rep End Met.* 2021;2(1):60–4.
40. Papadakis G.E., Hans D., Gonzalez Rodriguez E., et al. Menopausal Hormone Therapy Is Associated With Reduced Total and Visceral Adiposity: The OsteoLaus Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1948–57. Doi: 10.1210/je.2017-02449.
41. Kim S.W., Kim R. The association between hormone therapy and sarcopenia in postmenopausal women: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008–2011. *Menopause.* 2020;27(5):506–11. Doi: 10.1097/GME.0000000000001509.
42. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMI.* 2020;371:m3873.
43. Gardá-Estévez L., Cortés J., Pérez S., et al. Obesity and Breast Cancer: A Paradoxical and Controversial Relationship Influenced by Menopausal Status. *Front Oncol.* 2021;11:705911. Doi: 10.3389/fonc.2021.705911.
44. Boyle P, Boniol M, Koehlin A., et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 20123;107(9):1608–17. Doi: 10.1038/bjc.2012.414.
45. Hou N., Hong S., Wang W., et al. Hormone replacement therapy and breast cancer: heterogeneous risks by race, weight, and breast density. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Sep 18;105(18):1365–72. Doi: 10.1093/jnci/djt207.
46. Suba Z. Circulatory estrogen level protects against breast cancer in obese women. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2013;8(2):154–67. Doi: 10.2174/1574892811308020004
47. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2010 May;8(5):979–86. Doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03839.x.
48. Hotoleanu C. Association between obesity and venous thromboembolism. *Med Pharm Rep.* 2020;93(2):162–68. Doi:10.15386/MPR-1372.
49. Charlier S.H.R., Meier C, Jick S.S. et al. Association between glycemic control and risk of venous thromboembolism in diabetic patients: a nested case-control study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(2). Doi.org/10.1186/s12933-021-01432-1.
50. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G., et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation.* 2007;115(7):840–45. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280.

Поступила / Received: 01.03.2022

Принята в печать / Accepted: 25.03.2022

Автор для связи: Сергей Сергеевич Апетов, к.м.н, врач-эндокринолог, акушер-гинеколог, ООО «Центр эндокринного здоровья», Челябинск, Россия; apetov@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8053-8561>

Corresponding author: Sergey S. Apetov, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Obstetrician-Gynecologist, Endocrine Health Center, Chelyabinsk, Russia; apetov@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8053-8561>

© М.С. Новикова, О.М. Котешкова, М.Б. Анциферов, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.4.33-43>

Эффективность и безопасность эртуглифлозина: результаты дополнительного исследования VERTIS CV у пациентов, получающих стабильную дозу инсулина

М.С. Новикова, О.М. Котешкова, М.Б. Анциферов
 Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва, Россия

Efficacy and safety of ertugliflozin: results of the VERTIS CV sub-study in patients receiving a stable dose of insulin

M.S. Novikova, O.M. Koteschkova, M.B. Antsiferov
 Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Обоснование. Прогрессирующее течение сахарного диабета 2 типа (СД2) часто приводит к необходимости назначения комбинированной терапии пероральными сахароснижающими препаратами, в конечном итоге для поддержания уровня глюкозы может потребоваться инсулин в качестве монотерапии или в сочетании с другими сахароснижающими средствами.
Цель исследования: представить результаты дополнительного исследования VERTIS CV.

Методы. VERTIS CV – рандомизированное двойное слепое в параллельных группах плацебо-контролируемое исследование сердечно-сосудистых исходов для эртуглифлозина. Пациентам случайным образом назначали плацебо и эртуглифлозин в дозе 5 или 15 мг/сут. В дополнительное исследование включались пациенты, получавшие стабильную дозу инсулина ≥ 20 ЕД/сут. Из 8246 пациентов, рандомизированных в VERTIS CV, 1065 были включены в дополнительное исследование (68,2% мужчин, средний возраст – $64,8 \pm 7,8$ года; продолжительность СД2: $16,7 \pm 9,0$ лет; гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}): $8,4 \pm 1,0\%$). Главной конечной точкой было изменение HbA_{1c} от исходного уровня за 18 недель. Вторичными конечными точками были изменения уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), массы тела (МТ), доли пациентов с $HbA_{1c} < 7\%$, систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и дозы инсулина.

Результаты. На 18-й неделе среднее изменение по сравнению с исходным уровнем HbA_{1c} при приеме 5 и 15 мг эртуглифлозина по сравнению с плацебо (95% ДИ) составило $-0,58\%$ ($-0,71$ – $-0,44$) и $-0,65\%$ ($-0,78$ – $-0,51$) соответственно ($p < 0,001$ для обоих). Эртуглифлозин значительно снижал ГПН, МТ и САД. У женщин частота генитальных грибковых инфекций была выше при применении эртуглифлозина (3,5%) по сравнению с плацебо (0,0%). Частота симптоматической гипогликемии была одинаковой в группах лечения.

Заключение. Добавление эртуглифлозина к инсулину улучшило гликемический контроль, МТ и САД по сравнению с плацебо через 18 недель у пациентов с СД2 и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, гликемический контроль, инсулинотерапия, ингибитор SGLT2, сахарный диабет 2 типа

Для цитирования: Новикова М.С., Котешкова О.М., Анциферов М.Б. Эффективность и безопасность эртуглифлозина: результаты дополнительного исследования VERTIS CV у пациентов, получающих стабильную дозу инсулина. Фарматека. 2022;29(4):33–43. doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.33-43

Background. The progressive course of type 2 diabetes mellitus (DM2) often necessitates combination therapy with oral antihyperglycemic agents, and eventually insulin, alone or in combination with other antidiabetic agents, may become necessary to maintain glucose levels.

Objective. Reporting of results of the VERTIS CV sub-study.

Methods. VERTIS CV is a randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study of ertugliflozin cardiovascular outcomes. Patients were randomly assigned to placebo and ertugliflozin at a dose of 5 or 15 mg/day. A sub-study included patients receiving a stable dose of insulin ≥ 20 IU/day. Of 8246 patients randomized to VERTIS CV, 1065 were included in the sub-study (68.2% male patients, mean age 64.8 ± 7.8 years; DM2 duration: 16.7 ± 9.0 years; glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}): $8.4 \pm 1.0\%$). The main end point was the change in HbA_{1c} level from baseline at 18 weeks. Secondary endpoints were changes in fasting plasma glucose (FPG) level, body weight (BW), proportion of patients with $HbA_{1c} < 7\%$, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and insulin dose.

Results. At 18 week, the mean change from baseline in HbA_{1c} level with ertugliflozin 5 and 15 mg versus placebo (95% CI) was -0.58% (-0.71 – -0.44) and -0.65% (-0.78 – -0.51), respectively ($P < 0.001$ for both). Ertugliflozin significantly reduced FPG, BW, and SBP. In women, the incidence of genital fungal infections was higher with ertugliflozin (3.5%) compared with placebo (0.0%). The frequency of symptomatic hypoglycemia was similar in the treatment groups.

Conclusion. The addition of ertugliflozin to insulin improved glycemic control, BW, and SBP at 18 weeks in DM2 patients with atherosclerotic cardiovascular disease compared with placebo.

Keywords: cardiovascular disease, glycemic control, insulin therapy, SGLT2 inhibitor, type 2 diabetes mellitus

For citations: Novikova M.S., Koteschkova O.M., Antsiferov M.B. Efficacy and safety of ertugliflozin: results of the VERTIS CV sub-study in patients receiving a stable dose of insulin. Pharmateca. 2022;29(4):33–43. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.33-43

Введение

Прогрессирующее течение сахарного диабета 2 типа (СД2) часто приводит к необходимости назначения комбинированной терапии пероральными сахароснижающими препаратами [2], и в конечном итоге для поддержания уровня глюкозы может потребоваться инсулин в качестве монотерапии или в сочетании с другими сахароснижающими средствами [3].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) служат хорошим дополнением к монотерапии метформин или комбинации инсулина с метформин для лечения пациентов с СД2. В отличие от инсулина ингибиторы SGLT2 не вызывают гипогликемии при применении в качестве монотерапии или при совместном применении с другими сахароснижающими препаратами [4]. Кроме этого лечение ингибиторами SGLT2 также связано с умеренным снижением массы тела (МТ) и артериального давления (АД) [5].

Для пациентов с продолжительным течением диабета и высоким риском повреждения органов-мишеней при сердечно-сосудистых заболеваниях и хронической болезни почек (ХБП) большое значение ингибиторов SGLT2 [6, 7] связано со снижением риска сердечно-сосудистых событий, включая госпитализацию по поводу сердечной недостаточности и сохранения функции почек [8–14].

Эффекты ингибитора SGLT2 эрглифлозина на кардиоренальные исходы у пациентов с СД2 и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АСССЗ) были оценены в исследовании VERTIS CV [14–16]. В VERTIS CV около 50% пациентов принимали инсулин на исходном уровне. В других исследованиях с ингибиторами SGLT2 и оценкой сердечно-сосудистых исходов от 40 до 50% пациентов исходно получали инсулин [8–10, 14]. Эти проценты предполагают, что значительному числу пациентов с СД2 с высоким риском развития АСССЗ и/или ХБП и тем, кто использует инсулин в реальных клинических условиях, может потребоваться дополнительный гликемический контроль.

Исследования показали, что около двух третей пациентов с СД2, полу-

чавших базальный инсулин, терпели неудачу в достижении оптимального гликемического контроля через 12 месяцев лечения [17–19], что предполагает потребность в дополнительных терапевтических стратегиях.

Основной целью исследования было определить влияние эрглифлозина по сравнению с плацебо на уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и оценить безопасность и переносимость эрглифлозина. **Вторичные цели** заключались в оценке влияния эрглифлозина на гликемию плазмы натощак (ГПН), массу тела, долю пациентов с $HbA_{1c} < 7\%$ (53 ммоль/моль), систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) и дозу инсулина. Оценки кардиоренальных конечных точек, требующие большей продолжительности наблюдения, не служили целью дополнительного исследования и о них сообщалось ранее [14].

Методы

Исследование VERTIS CV было многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым с параллельными группами, ориентированным на основные сердечно-сосудистые исходы [14, 20]. В исследование VERTIS CV были включены пациенты в возрасте ≥ 40 лет с СД2, уровнем HbA_{1c} 7,0–10,5% (53–91 ммоль/моль), которые имели установленный диагноз АСССЗ с вовлечением коронарной, цереброваскулярной и/или периферической артериальной системы. Конкретные критерии включения и исключения, а также общий дизайн исследования VERTIS CV были опубликованы ранее [20].

В 18-недельном дополнительном исследовании VERTIS CV оценивали гликемический контроль, кардиометаболическую эффективность и безопасность эрглифлозина, добавленного к терапии инсулином, у пациентов с СД2 и АСССЗ, получавших инсулин в дозе ≥ 20 ЕД/сут в комбинации с или без метформина в дозе ≥ 1500 мг/сут. Никакие другие сахароснижающие препараты не были включены. Протокол требовал, чтобы пациенты получали стабильную дозу инсулина в течение ≥ 8 недель до скрининга и поддержание той же дозы в течение

18-недельного периода дополнительного исследования, что позволило бы оценить гликемические эффекты эрглифлозина. Общая суточная доза вариации инсулина $\pm 10\%$ в течение 8 недель до скринингового визита или в течение периода между скрининговым визитом и рандомизацией была разрешена и соответствовала критерию стабильной инсулинотерапии. Пациенты, использовавшие только прандиальный инсулин, были исключены. В течение 18 недель субисследования изменения фоновой сахароснижающей терапии не допускались, за исключением случаев, когда пациенты достигали предварительно определенных гликемических порогов лечения или испытывали клинически значимую гипогликемию.

Оценка эффективности проводилась на 0-й (исходный уровень), 6-й, 12-й и 18-й неделях. При каждом последующем посещении осуществлялся анализ лабораторных и антропометрических данных, собирались данные о достижении конечных точек и возникновении нежелательных явлений (НЯ) [1]. Заранее определенными НЯ, представляющими особый интерес (НЯ уровня 1), были генитальная микотическая инфекция (ГМИ) с гендерными различиями, инфекция мочевыводящих путей (ИМП), симптоматическая гипогликемия (событие с клиническими признаками, определенное исследователем как гипогликемия) и гиповолемия, НЯ уровня 2, т.е. которые не относились к уровню 1, но возникали у ≥ 4 пациентов в любой группе лечения. Другие интересующие НЯ включали документированную гипогликемию (эпизоды с уровнем глюкозы ≤ 70 мг/дл/3,9 ммоль/л) и тяжелую гипогликемию (эпизоды, требующие медицинской или немедицинской помощи, независимо от уровня гликемии).

Размер выборки оценивали по снижению уровня HbA_{1c} на 18-й неделе по сравнению с исходным уровнем с помощью продольного анализа данных (LDA – Linear Discriminant Analysis). Модель, включившая следующие переменные: визит (категория), лечение при посещении, исходную расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) и использование метформина (да/нет). Для оценки доли пациентов

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Параметры	Плацебо (N=347)	Эртуглифлозин, 5 мг	Эртуглифлозин, 15 мг	Общее (N=1065)
Муж., n (%)	237 (68,3)	229 (65,8)	260 (70,3)	726 (68,2)
Возраст, лет	64,8±8,0	64,6±7,6	65,0±7,8	64,8±7,8
Раса, n (%)				
белые	306 (88,2)	294 (84,5)	334 (90,3)	934 (87,7)
азиаты	15 (4,3)	20 (5,7)	14 (3,8)	49 (4,6)
черные	14 (4,0)	20 (5,7)	14 (3,8)	48 (4,5)
другие	12 (3,5)	14 (4,0)	8 (2,2)	34 (3,2)
Этническая принадлежность, n (%)				
Не испанцы/Latino	304 (87,6)	298 (85,6)	329 (88,9)	931 (87,4)
испанцы/Latino	43 (12,4)	48 (13,8)	40 (10,8)	131 (12,3)
неизвестно	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (0,3)
Регион, n (%)				
Европа	174 (50,1)	163 (46,8)	189 (51,1)	526 (49,4)
Северная Америка	96 (27,7)	95 (27,3)	99 (26,8)	290 (27,2)
Южная Америка	34 (9,8)	38 (10,9)	33 (8,9)	105 (9,9)
Южная Африка	18 (5,2)	23 (6,6)	19 (5,1)	60 (5,6)
Азия	13 (3,7)	19 (5,5)	17 (4,6)	49 (4,6)
Австралия/Новая Зеландия	12 (3,5)	10 (2,9)	13 (3,5)	35 (3,3)
Масса тела, кг	93,1±17,8	93,7±19,0	92,0±18,6	92,9±18,5
ИМТ, кг/м ²	32,5±5,3	32,8±5,5	32,3±5,7	32,5±5,5
HbA _{1c} , ммоль/моль	68,2±10,1	68,9±10,3	68,1±10,8	68,4±10,4
HbA _{1c} , %	8,4±0,9	8,5±0,9	8,4±1,0	8,4±1,0
ГПН, ммоль/л	9,3±2,9	9,6±3,3	9,7±3,3	9,6±3,2
ГПН, мг/дл	167,4±51,4	173,8±59,3	175,4±59,5	172,3±57,0
Длительность СД2, лет	17,2±9,8	16,4±8,7	16,4±8,4	16,7±9,0
Основная сахароснижающая терапия, n (%)				
Инсулин (с или без метформина)	347 (100,0)	348 (100,0)	370 (100,0)	1065 (100,0)
Базально-болюсная инсулинотерапия	266 (76,7)	267 (76,7)	273 (73,8)	806 (75,7)
Предварительно смешанный инсулин (среднего/длительного и короткого действия)	92 (26,5)	81 (23,3)	90 (24,3)	263 (24,7)
Инсулин средней продолжительности/длительного действия и отдельный инсулин короткого действия	163 (47,0)	164 (47,1)	154 (41,6)	481 (45,2)
Другая комбинация/неизвестно	11 (3,2)	22 (6,3)	29 (7,8)	62 (5,8)
Базальный инсулин	81 (23,3)	81 (23,3)	97 (26,2)	259 (24,3)
Инсулин+метформин	209 (60,2)	203 (58,3)	221 (59,7)	633 (59,4)
Только инсулин	138 (39,8)	145 (41,7)	149 (40,3)	432 (40,6)
Доза инсулина (ЕД/сут)				
Общая дневная доза	73,2±49,6	70,8±44,1	67,3±41,2	70,3±45,1
Фоновая-болюсная	80,8±52,9	78,0±46,0	75,7±43,3	78,1±47,5
Предварительно смешанный (промежуточного/длительного и короткого действия) инсулин	63,8±39,2	68,1±38,3	63,8±34,4	65,2±37,3
Инсулин промежуточного/длительного действия и отдельный инсулин короткого действия	90,7±57,8	83,3±50,2	84,0±48,2	86,0±52,3
Только базальный инсулин	48,3±23,2	46,9±25,6	43,7±21,7	46,1±23,5
Метформин, мг/сут	2081,8±437,0	2084,0±467,3	2088,0±417,1	2084,7±439,6
Медиана	2000 (1500–3400)	2000 (1500–4050)	2000 (1500–3000)	2000 (1500–4050)
рСКФ, мл/мин 1,73 м ²	73,1±21,3	74,5±20,3	73,4±19,7	73,7±20,4
рСКФ, n (%)				
<30 мл/мин 1,73 м ²	4 (1,2)	0 (0,0)	3 (0,8)	7 (0,7)
30<60 мл/мин 1,73 м ²	83 (23,9)	86 (24,7)	83 (22,4)	252 (23,7)
60<90 мл/мин 1,73 м ²	192 (55,3)	177 (50,9)	209 (56,5)	578 (54,3)
≥90 мл/мин 1,73 м ²	68 (19,6)	85 (24,4)	75 (20,3)	228 (21,4)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, SD – стандартное отклонение. Данные являются средними (±SD), если не указано иное.

с $HbA_{1c} < 7,0\%$ (53 ммоль/моль) использовали логистический регрессионный анализ на 18-й неделе. Статистическая модель включала длительность лечения, исходный уровень HbA_{1c} , использование метформина (да/нет) и исходную рСКФ.

Сравнительный анализ распределения события во времени для каждой дозы эртуглифлозина по сравнению с плацебо проанализирован с использованием логарифмического ранга. Снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным уровнем на 18-й неделе оценивали в ковариационной модели анализа повторных измерений в подгруппах, включая следующие переменные: исходный уровень HbA_{1c} , возраст, пол, противодиабетические препараты при рандомизации (инсулин±метформин).

Пошаговая иерархия использовалась для контроля частоты ошибок типа I по ключевой эффективности конечных точек в следующем порядке: HbA_{1c} , ГПН, МТ, $HbA_{1c} < 7,0\%$ (53 ммоль/моль), САД и ДАД. Для каждой конечной точки сначала тестировали дозу 15 мг по сравнению с плацебо, а затем дозу 5 мг по сравнению с плацебо, если статистически значимый результат был достигнут для дозы 15 мг.

В анализах безопасности для НЯ 1-го и 2-го уровней (за исключением гипогликемии) были рассчитаны доверительные интервалы (ДИ) 95% для разницы рисков и р-значения (без поправки на множественность). Частота всех НЯ и НЯ, приведших к прекращению приема исследуемого препарата, также были обобщены [1].

Результаты

Из 8246 пациентов, рандомизированных в группу VERTIS CV, 1065 с СД2 и АСССЗ были включены в дополнительное исследование. Всего 18-недельный период наблюдения завершили 979 (91,9%) пациентов. Доля пациентов, завершивших прием исследуемого препарата до 18-й недели, была одинаковой в группах лечения (плацебо – 8,9%, эртуглифлозин 5 мг – 6,3%, эртуглифлозин 15 мг – 8,9%). Отказ пациента был самой частой причиной прекращения приема исследуемого препарата. Исходные демографические данные и характеристики были

схожими во всех группах лечения (табл. 1).

В целом 68,2% пациентов были мужчинами со средним возрастом (SD) 64,8±7,8 года и средней продолжительностью СД2 16,7±9,0 лет. Исходно среднее значение HbA_{1c} составляло 8,4±1,0% (68,4±10,4 ммоль/моль), ГПН составляла 172,3±57,0 мг/дл (9,6±3,2 ммоль/л), рСКФ – 73,7±20,4 мл/мин/1,73 м². В целом 40,6% пациентов получали только инсулин, 59,4% получали инсулин и метформин. Большинство (75,7%) больных получали инсулин в качестве базально-болюсной терапии (отдельный инсулин промежуточного/длительного действия и инсулин короткого действия или предварительно смешанные инсулины промежуточного/длительного и короткого действия). Медиана (межквартильный диапазон) дозы инсулина на исходном уровне составил 58,0 (40–86) ЕД/сут (среднее – СО 70,3±45,1 ЕД/сут). Для пациентов, принимавших метформин в начале исследования, средняя доза метформина составила 2000 (1500–4050) мг/сут [1].

Эртуглифлозин 5 и 15 мг значительно снижал уровень HbA_{1c} на 18-й неделе по сравнению с плацебо: значение LS с поправкой на плацебо 95% ДИ изменение: -0,58% (-0,71–0,44) и -0,65% (-0,78–0,51) соответственно; $p < 0,001$ для обоих сравнений (рис. 1). Снижение было выше при применении эртуглифлозина по сравнению с плацебо во всех категориях подгрупп, включая пациентов с фоновым метформинном или без него (рис. 2). Большинство пациентов, получивших эртуглифлозин 5 мг (20,7%) и 15 мг (21,1%), по сравнению с плацебо (10,7%) имели $HbA_{1c} < 7,0\%$ (53 ммоль/моль) на 18-й неделе (табл. 2).

Основанные на модели шансы наличия $HbA_{1c} < 7,0\%$ (53 ммоль/моль) на 18-й неделе были выше при приеме 5 и 15 мг эртуглифлозина по сравнению с плацебо (табл. 2; $p < 0,001$ для обоих сравнений). Значительно большее снижение ГПН по сравнению с исходным уровнем на 18-й неделе было отмечено для обеих доз эртуглифлозина (табл. 2, рис. 2B) по сравнению с плацебо. К 18-й неделе у пациентов, получавших гипогликемическую терапию, ГПН была

ниже при применении эртуглифлозина 5 (6,9%) и 15 мг (5,7%) по сравнению с плацебо (11,5%). На 18-й неделе произошло небольшое снижение средней (SD) суточной дозы инсулина в группе эртуглифлозина в дозе 15 мг по сравнению с плацебо (табл. 2) [1].

Обе дозы эртуглифлозина обеспечили значительно большее снижение МТ по сравнению с исходным уровнем (табл. 2, рис. 2C) на 18-й неделе по сравнению с плацебо: среднее значение LS с поправкой на плацебо (95% ДИ изменение: -1,6 [-2,1, -1,1] и -1,9 [-2,4, -1,4] кг соответственно; $p < 0,001$ для обоих сравнений) [1].

Эртуглифлозин в дозе 5 и 15 мг обеспечивал значительно большее снижение САД, чем плацебо, по сравнению с исходным уровнем (табл. 2, рис. 2D). Изменение среднего значения LS с поправкой на плацебо (95% ДИ: -2,9 [-4,9, -0,8] и -2,3 [-4,4, -0,3] мм рт.ст. соответственно; $p < 0,01$ и 0,05 соответственно).

Среднее снижение ДАД с поправкой на плацебо (95% ДИ) по сравнению с исходным уровнем на 18-й неделе (табл. 2, рис. 2E) составило -0,6 мм рт.ст. (-1,8, 0,6) для 5 мг эртуглифлозина и -0,4 мм рт.ст. (-1,6, 0,8) для эртуглифлозина 15 мг (табл. 2; $p > 0,05$ для обоих) [1].

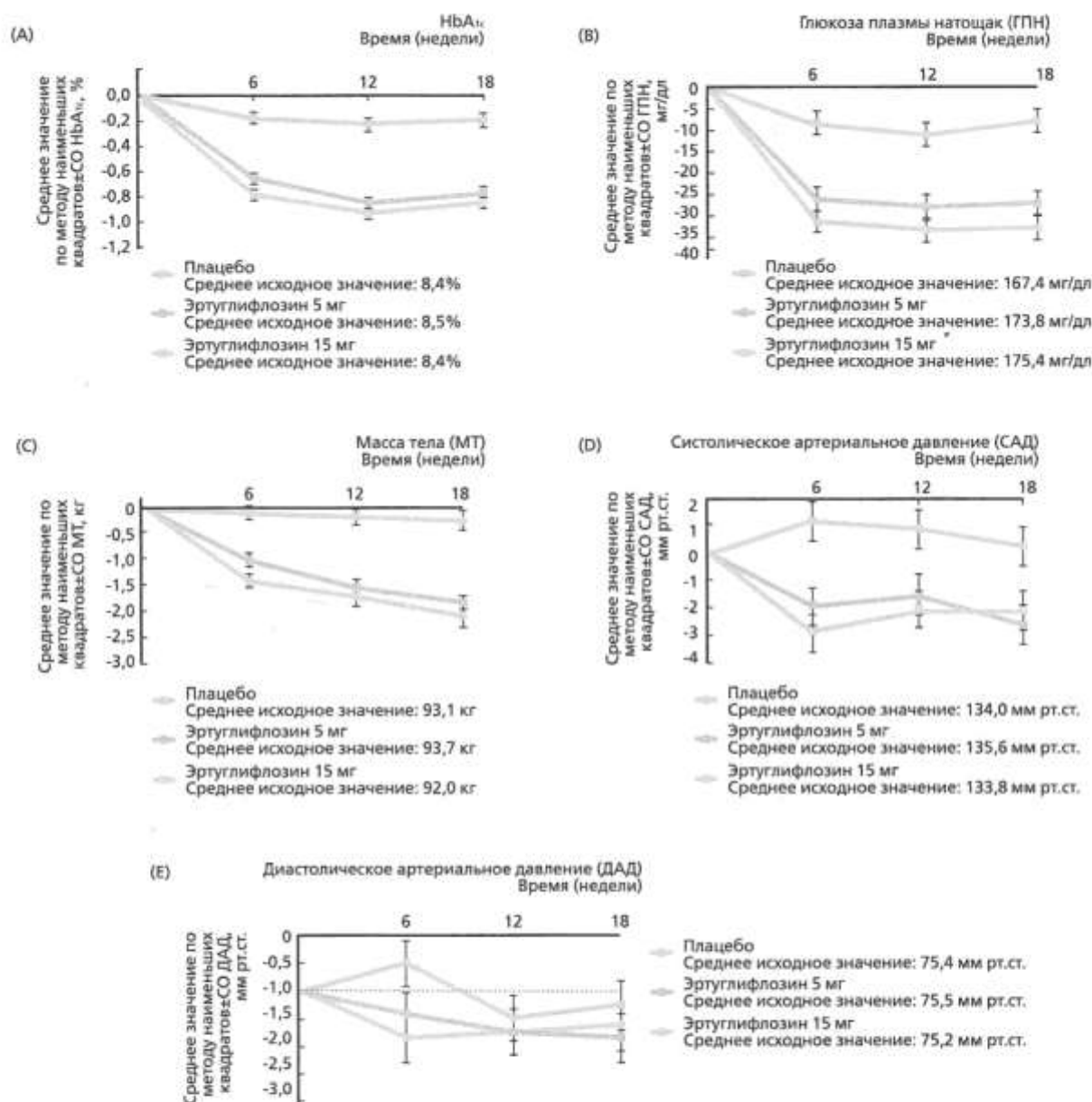
Общая частота НЯ и серьезных НЯ (СНЯ) была одинаковой в группах лечения (табл. 3).

Для всех НЯ табл. 3 содержит события, которые произошли между первой дозой лечения и 14 днями после последней дозы лечения, за исключением смерти, о которой сообщается за весь период исследования независимо от того, произошло ли НЯ между первой дозой лечения и 14 днями после последней дозы лечения или с началом НЯ более чем через 14 дней после приема последней дозы исследуемого препарата.

а) Из 11 смертей в субисследовании 8 были расценены как смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (включая 1 пациента в группе плацебо), 1 был связан с метастатическим поражением рака желудка, 1 з-за инсульта, а оставшаяся смерть наступила по неизвестной причине.

б) N=237 для плацебо, 229 для эртуглифлозина 5 мг и 260 для

Рис. 1. Результаты эффективности с течением времени. Среднее значение по методу наименьших квадратов означает изменение по сравнению с исходным уровнем [1]



Адаптировано из: Lingvay I, Greenberg M, Gallo S, et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease using insulin: A VERTIS CV substud. Randomized Controlled Trial. *Diab Obes Metab.* 2021;23(7):1640–51.

Примечание. CO – стандартная ошибка.

эртуглифлозина 15 мг.
с) N=110 для плацебо, 119 для эртуглифлозина 5 мг и 110 для эртуглифлозина 15 мг.
д) Симптоматическая гипогликемия определялась как событие с клиническими симптомами, описанными исследователем как гипогликемия (биохимическая документация не проводилась).

е) Документально подтвержденная гипогликемия определялась как эпизод с уровнем глюкозы <70 мг/дл (<3,9 ммоль/л) с симптомами или без них.
ф) Были подсчитаны все применимые эпизоды, включая множественные эпизоды у одного и того же пациента.
г) Тяжелая гипогликемия определялась как эпизод симптоматической гипо-

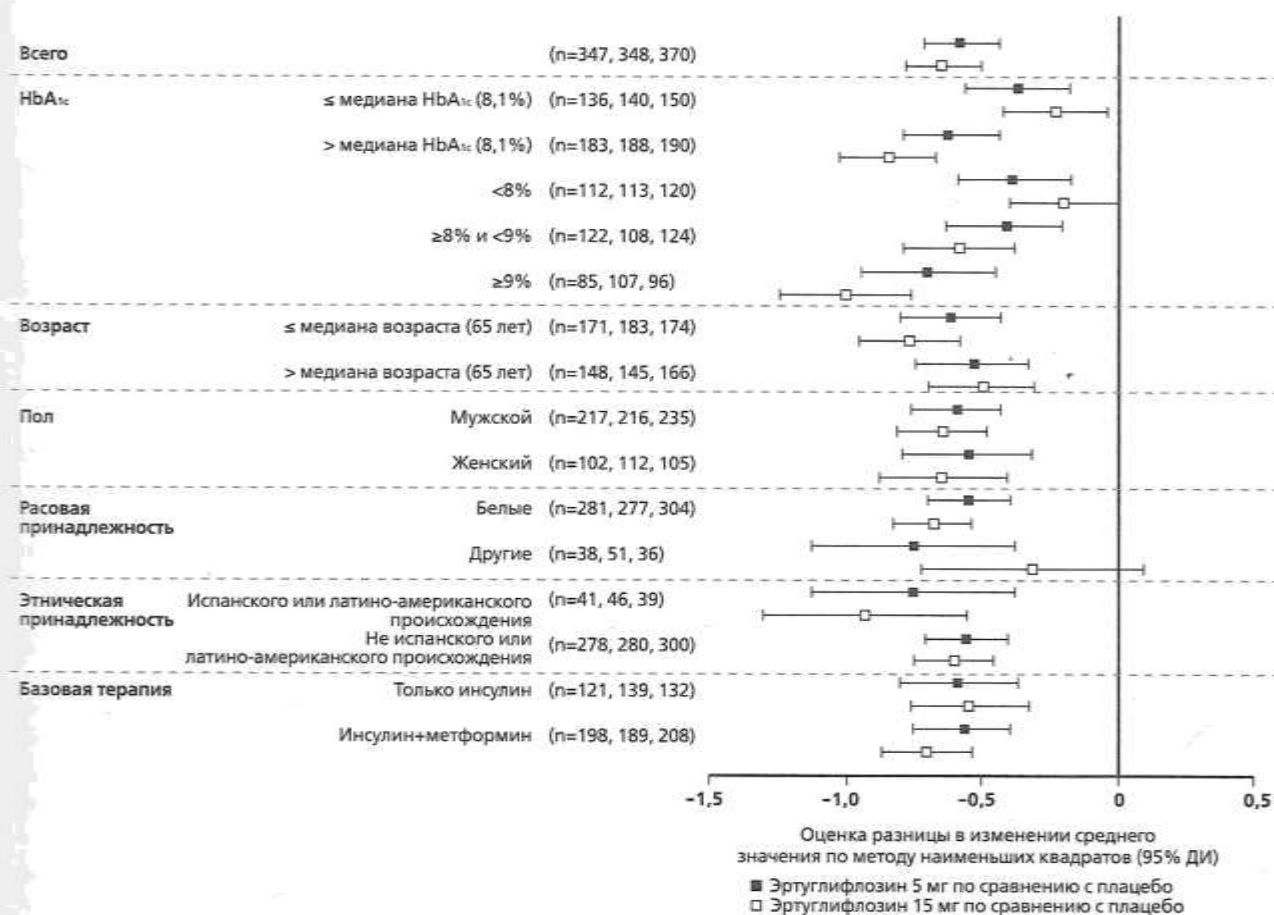
гликемии, требующий медицинской или немедицинской помощи, независимо от того, была ли получена такая помощь, и независимо от биохимической документации
Частота НЯ, приводивших к прекращению приема исследуемого препарата, была низкой (<4% случаев) среди пациентов любой группы. Во время дополнительного исследования было

Таблица 2. Ключевые конечные точки эффективности на 18-й неделе

Параметры		Плацебо (N=347)	Эртуглифлозин 5 мг (N=348)	Эртуглифлозин 15 мг (N=370)
Первичная конечная точка				
HbA _{1c} , ммоль/моль	Исходно, среднее (SD)	68,2 (10,1)	6,9 (10,3)	68,1 (10,8)
	Неделя 18, среднее (SD)	64,9 (12,8)	60,2 (10,3)	59,0 (9,6)
	LS среднее изменение от исходного до 18-й недели (95% ДИ)	-2,1 (-3,2, -1,0)	-8,4 (-9,4, -7,3)	-9,1 (-10,2, -8,1)
	Различия LS среднее против плацебо на 18-й неделе (95% ДИ)	-	-6,3 (-7,8, -4,8)*	-7,1 (-8,5, -5,6)*
HbA _{1c} , %	Исходно, среднее (SD)	8,4 (0,9)	8,5 (0,9)	8,4 (1,0)
	Неделя 18, среднее (SD)	8,1 (1,2)	7,7 (0,9)	7,6 (0,9)
	LS среднее изменение от исходного до 18-й недели (95% ДИ)	-0,19 (-0,29, -0,09)	-0,77 (-0,86, -0,67)	-0,84 (-0,93, -0,74)
	Различия LS среднее против плацебо на 18-й неделе (95% ДИ)	-	-0,58 (-0,71, -0,44)**	-0,65 (-0,78, -0,51)*
Вторичная конечная точка				
ГПН, ммоль/л	Исходно, среднее (SD)	9,3 (2,9)	9,7 (3,3)	9,7 (3,3)
	Неделя 18, среднее (SD)	8,8 (2,9)	8,0 (2,4)	7,8 (2,6)
	LS среднее изменение от исходного до 18-й недели (95% ДИ)	-0,4 (-0,8, -0,1)	-1,5 (-1,8, -1,2)	-1,8 (-2,2, -1,5)
	Различия LS среднее против плацебо на 18-й неделе (95% ДИ)	-	-1,1 (-1,5, -0,7)*	-1,4 (-1,8, -1,0)*
Масса тела, кг	Исходно, среднее (SD)	93,3 (17,9)	93,8 (19,1)	92,1 (18,6)
	Неделя 18, среднее (SD)	92,5 (18,1)	91,5 (18,4)	89,8 (17,3)
	LS среднее изменение от исходного до 18-й недели (95% ДИ)	-0,3 (-0,6, 0,1)	-1,9 (-2,2, -1,5)	-2,1 (-2,5, -1,8)
	Различия LS среднее против плацебо на 18-й неделе (95% ДИ)	-	-1,6 (-2,1, -1,1)*	-1,9 (-2,4, -1,4)*
Пациенты с HbA _{1c} <53 ммоль/моль (7%)	n (%) на 18-й неделе	37 (10,7)	72 (20,7)	78 (21,1)
	Отношение шансов по сравнению с плацебо на 18-й неделе (95% ДИ)	-	2,6 (1,6, 4,1)*	2,5 (1,6, 3,8)*
САД, мм рт.ст.	Исходно, среднее (SD)	134,0 (15,3)	135,6 (14,3)	133,8 (14,5)
	Неделя 18, среднее (SD)	133,8 (15,2)	132,2 (13,8)	132,2 (14,6)
	LS среднее изменение от исходного до 18-й недели (95% ДИ)	0,2 (-1,3, 1,7)	-2,7 (-4,2, -1,2)	-2,1 (-3,6, -0,7)
	Различия LS среднее против плацебо на 18-й неделе (95% ДИ)	-	-2,9 (-4,9, -0,8)**	-2,3 (-4,4, -0,3)***
ДАД, мм рт.ст.	Исходно, среднее (SD)	75,4 (9,2)	75,5 (8,9)	75,2 (8,8)
	Неделя 18, среднее (SD)	74,8 (9,6)	74,5 (9,0)	74,9 (9,4)
	LS среднее изменение от исходного до 18-й недели (95% ДИ)	-0,3 (-1,1, 0,6)	-0,9 (-1,7, 0,0)	-0,6 (-1,5, 0,2)
	Различия LS среднее против плацебо на 18-й неделе (95% ДИ)	-	-0,6 (-1,8, 0,6) ^a	-0,4 (-1,6, 0,8) ^a
Пациенты, получавшие гликемическую терапию ^b	n (%) на 18-й неделе	40 (11,5)	24 (6,9)	21 (5,7)
	Разница в процентной оценке по сравнению с плацебо на 18-й неделе (95% ДИ)	-	-4,6 (-9,1, -0,3)	-5,9 (-10,2, -1,8)
Другие конечные точки				
Доза инсулина, МЕ/сут	Исходно, среднее (SD)	73,2 (49,6)	70,8 (44,1)	67,3 (41,2)
	Неделя 18, среднее (SD)	73,0 (49,5)	70,0 (45,1)	64,9 (41,6)
	Изменение по сравнению с исходным уровнем на 18-й неделе, среднее значение (SD)	-0,3 (11,5)	-0,7 (10,1)	-2,1 (10,2)

Примечание. LS – метод наименьших квадратов, САД – систолическое артериальное давление. а) Поскольку сравнение эртуглифлозина 15 мг с плацебо для ДАД не было значимым на уровне $p=0,05$, предварительно заданная последовательность проверки гипотезы была остановлена и тестирования эртуглифлозина 5 мг по сравнению с плацебо на ДАД не проводилось. б) Пациенты получали гликемическую терапию, если подтвержденная ГПН была >270 мг/дл между рандомизацией и 6-й неделей, >240 мг/дл в течение 6–12 недель или >200 мг/дл в течение 12–18 недель. Критерии для начала сахароснижающей терапии определены в методологии.

* $p<0,001$, ** $p<0,01$, *** $p<0,05$.

Рис. 2. Среднее изменение уровня HbA_{1c} по сравнению с исходным уровнем на 18-й неделе в разбивке по подгруппам [1]

Адаптировано из: Lingvay I., Greenberg M., Gallo S., et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease using insulin: A VERTIS CV substud. Randomized Controlled Trial. *Diab Obes Metab.* 2021;23(7):1640-51.

Показаны точечная оценка и 95% ДИ. Средний возраст (65 лет) и медиана HbA_{1c} (8,1%) были получены из общей популяции пациентов основного исследования.

11 смертей (плацебо – 1, эртуглифлозин 5 мг – 4, эртуглифлозин 15 мг – 6; табл. 3). У 4 пациентов были фатальные НЯ, которые произошли более чем через 14 дней после приема последней дозы исследуемого препарата (эртуглифлозин 5 мг – 1, эртуглифлозин 15 мг – 3) [1].

У женщин частота ГМИ была выше при приеме 5 мг эртуглифлозина (3,4%; $p=0,05$) и эртуглифлозина 15 мг (3,6%; $p=0,04$) по сравнению с плацебо (0,0%) (табл. 3). У мужчин были небольшие различия в частоте развития ГМИ при применении эртуглифлозина 5 мг (1,7%) и 15 мг (2,7%) по сравнению с плацебо (0,8%). Не было пациентов, прекративших прием исследуемого препарата из-за СНЯ или ГМИ.

Частота НЯ ИМП была сходной во всех группах лечения (см. табл. 3). У двух пациентов были ИМП (эртуглифлозин 15 мг – 1, плацебо – 1), включая одно СНЯ (плацебо – 1) – ИМП, которое привело к прекращению приема исследуемого медикамента.

Частота симптоматической, документально подтвержденной, и тяжелой гипогликемии была одинаковой по группам лечения. Большое число эпизодов задокументированной и тяжелой гипогликемии наблюдалось при применении эртуглифлозина по сравнению с плацебо (см. табл. 3). Частота гиповолемии была низкой (<2,5%) и сходной на протяжении всего лечения. Было 5 пациентов с СНЯ – гипо-

волемией (эртуглифлозин 5 мг – 1, эртуглифлозин 15 мг – 1, плацебо – 3) и один с НЯ в виде гиповолемии (эртуглифлозин 15 мг), что привело к прекращению приема исследуемого препарата [1].

Обсуждение

Дополнительное исследование VERTIS CV продемонстрировало, что эртуглифлозин обеспечивал клинически значимое по сравнению с плацебо снижение уровня HbA_{1c} и ГПН на 18-й неделе у пациентов с СД2 и АСССЗ, получавших инсулин ≥20 ЕД/сут. Кроме того, большинство пациентов, принимавших эртуглифлозин, соответствовали целевому показателю HbA_{1c} <7,0% (53 ммоль/моль). Среди

других преимуществ эртуглифлозина по сравнению с плацебо отмечено умеренное снижение МТ и САД [1].

Ингибиторы SGLT2 привлекательны для использования в сочетании с экзогенным инсулином, поскольку два класса препаратов имеют взаимодополняющие механизмы гипогликемического действия. Инсулин способствует клеточному поглощению глюкозы в периферических тканях, особенно в жировой и мышечной, и снижает глюконеогенез в печени [21], тогда как ингибиторы SGLT2 уменьшают реабсорбцию глюкозы, выделяемую почками [22]. Кроме того, ингибиторы SGLT2 уравнивают нежелательный эффект увеличения массы тела при инсулинотерапии.

Эффективность и безопасность эртуглифлозина, представленные здесь, аналогичны таковым в исследованиях других SGLT2. В дополнительном оценочном исследовании CANagliflozin CardioVascular (CANVAS – основное исследование) канаглифлозин добавляли к инсулинотерапии (≥ 20 МЕ/сут) пациентам с СД2 и преобладанием АССС3 или при повышенном риске АССС3. В этом исследовании выявлено улучшение гликемического контроля и снижение МТ и САД через 18 недель [23]. Гипогликемия наблю-

далась в группах канаглифлозина по сравнению с плацебо.

В другом исследовании пациентов с СД2 эмпаглифлозин добавляли к многократным ежедневным инъекциям инсулина (базального или прандиального±метформин) или к базальному инсулину (≥ 20 МЕ/сут±метформин, и/или производные сульфонилмочевины). Эмпаглифлозин улучшал гликемический контроль и снижал МТ с такой же частотой гипогликемии, как и у плацебо через 18 недель (об эпизодах гипогликемии не сообщалось) [24, 25].

В исследовании пациентов с СД2 добавление дапаглифлозина к инсулину (≥ 30 МЕ/сут±метформин±другое пероральное средство) улучшало гликемический контроль, стабилизировало дозирование инсулина и снижало МТ с более высокой частотой эпизодов гипогликемии по сравнению с плацебо через 24 недели. О снижении суточной дозы инсулина сообщалось в этом субисследовании и в других исследованиях, в которых оценивались ингибиторы SGLT2, несмотря на различия в дизайне, временных точках и дозах [23–25, 27].

Эртуглифлозин (5 и 15 мг) в целом хорошо переносился пациентами с СД2 и АССС3, которые получали инсулин,

а профиль безопасности соответствовал таковому у других ингибиторов SGLT2 [28].

Общая частота НЯ, СНЯ и прекращение приема из-за НЯ были одинаковыми во всех группах. Большинство смертей были расценены как сердечно-сосудистые. Кардиоваскулярная безопасность оценивалась как часть общего исследования VERTIS CV [14].

Частота ГМИ была выше у женщин, принимавших эртуглифлозин, по сравнению с плацебо, но общий процент заболевших пациентов был низким. Не было случаев прекращения приема исследуемого препарата из-за ГМИ. Возникновение ИМП и гиповолемия также были редкими и одинаковыми в группах лечения. Хотя число эпизодов документированной и тяжелой гипогликемии было численно выше в группах с эртуглифлозином, общая частота симптоматической и документально подтвержденной гипогликемии была одинаковой во всех группах лечения. В группах эртуглифлозина по сравнению с плацебо наблюдалось большее снижение дозы инсулина; как и в случае, когда добавление к инсулину сахароснижающих препаратов других классов уменьшает потребность в инсулине и снижает риск гипогликемии [29, 30].

Таблица 3. Краткое описание НЯ

Событие	Плацебо (N=347)	Эртуглифлозин, 5 мг (N=348)	Эртуглифлозин, 15 мг (N=370)
≥ 1 НЯ, n (%)	212 (61,1)	206 (59,2)	231 (62,4)
≥ 1 СНЯ, n (%)	37 (10,7)	33 (9,5)	27 (7,3)
Прекращение приема			
По причине НЯ, n (%)	13 (3,7)	9 (2,6)	14 (3,8)
По СНЯ, n (%)	4 (1,2)	3 (0,9)	2 (0,5)
Смерть, n (%) ^a	1 (0,3)	4 (1,1)	6 (1,6)
Предусмотренные НЯ уровня 1			
ИМП, n (%)	14 (4,0)	11 (3,2)	15 (4,1)
гиповолемия, n (%)	5 (1,4)	7 (2,0)	9 (2,4)
ГМИ (муж), n (%) ^b	2 (0,8)	4 (1,7)	7 (2,7)
ГМИ (жен), n (%) ^c	0 (0,0)	4 (3,4)	4 (3,6)
Симптоматическая гиповолемия, n (%) ^d	99 (28,5)	92 (26,4)	98 (26,5)
Документированная и серьезная гипогликемия			
Пациенты с подтвержденной гипогликемией, n (%) ^e	130 (37,5)	137 (39,4)	144 (38,9)
Общее число эпизодов, n ^f	762	826	873
Пациенты с одним эпизодом, n (%)	34 (9,8)	31 (8,9)	34 (9,2)
Пациенты с двумя эпизодами, n (%)	19 (5,5)	24 (6,9)	25 (6,8)
Пациенты с ≥ 3 эпизодами, n (%)	77 (22,2)	82 (23,6)	85 (23,0)
Пациенты с серьезной гипогликемией, n (%) ^g	12 (3,5)	13 (3,7)	19 (5,1)
Общее число эпизодов, n ^f	26	27	62
Пациенты с одним эпизодом, n (%)	7 (2,0)	7 (2,0)	11 (3,0)
Пациенты с двумя эпизодами, n (%)	3 (0,9)	4 (1,1)	2 (0,5)
Пациенты с ≥ 3 эпизодами, n (%)	2 (0,6)	2 (0,6)	6 (1,6)

ДОСТИГАЯ ЦЕЛИ

со СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)

ВКЛЮЧЕН
в ЖНВЛП
с 01.01.2022



Стиглатра (эртуглифлозин)

ИНГИБИТОР НГЛТ-2 ОТ КОМПАНИИ MSD ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА^{1,2}

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Стиглатра. 2. Регистрационное удостоверение № ЛП-005959 от 02.12.2019.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)

Стиглатра (эртуглифлозин): таблетки 5 мг, таблетки 15 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эртуглифлозину или любому другому из компонентов лекарственного препарата; Тяжелая степень печеночной недостаточности (данные по эффективности и безопасности отсутствуют); нарушение функции почек с рСКФ устойчиво ниже 45 мл/мин/1,73 м² или с клиренсом креатинина менее 45 мл/мин или пациенты на диализе; Диабетический кетоацидоз; Сахарный диабет 1 типа; Детский возраст до 18 лет; Беременность и период грудного вскармливания; Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** нарушение функции почек с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина < 60 мл/мин (для начала терапии). **Особые указания.** До начала терапии оценить состояние ОЦК и при необходимости провести его коррекцию. Может наблюдаться симптоматическая гипотензия, особенно у пациентов с нарушением функции почек (рСКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина меньше 60 мл/мин), пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), пациентов, принимающих диуретики или у пациентов, получающих антигипертензивную терапию с гипотензией в анамнезе. При подозрении на диабетический кетоацидоз лечение эртуглифлозином следует немедленно прекратить. Препарат Стиглатра не следует начинать применять у пациентов с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина ниже 60 мл/мин. Прием препарата Стиглатра следует прекратить, если рСКФ стабильно меньше 45 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина стабильно меньше 45 мл/мин. Может повышаться риск гипогликемии при использовании в комбинации с инсулином и/или препаратом секретогогам инсулина. Выведение глюкозы почками может сопровождаться повышением риска инфекций мочевыводящих путей. **Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции.** НР, возникшие за время клинических исследований: очень часто – вульвовагинальные грибковые инфекции и другие грибковые инфекции половых органов у женщин, часто – кандидозный баланит и другие грибковые инфекции половых органов у мужчин, гипогликемия, снижение ОЦК, учащенное мочеиспускание, вульвовагинальный зуд, жажда, изменение концентрации липидов сыворотки крови, повышение концентрации гемоглобина, повышение концентрации азота мочевины крови. **Показания:** у пациентов с СД 2 типа в возрасте 18 лет и старше в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля; в качестве монотерапии у пациентов, которым применение метформина не показано из-за непереносимости или противопоказаний; в качестве комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин) и препаратами инсулина при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
119021, Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов»
Тел. +7 (495) 916-71-00, факс +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru

Реклама
RU-STE-00154_01.22

Результаты этого дополнительного исследования могут иметь клиническое значение для популяции, которой обычно трудно управлять в клинической практике (т.е. у пациентов с длительно текущим СД2, установленным АССЗ и неадекватно контролируемой инсулинотерапией) с точки зрения безопасности и простоты в достижении целей гликемического контроля.

Преимущества улучшенного гликемического контроля и снижение МТ и САД, наблюдаемые при применении эртуглифлозина, вместе с возможным снижением риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности [14, 15] и почечных исходов [14, 16] наблюдается при лечении эртуглифлозином по сравнению с плацебо в общем исследовании VERTIS CV [14] и может изменить течение и улучшить прогноз заболевания в этой важной популяции.

У настоящего исследования есть ряд потенциальных ограничений, в т.ч. его относительно короткая продолжительность и характеристики изучаемой популяции, ограниченная пациентами с СД2 и распространенным АССЗ. Однако поскольку 18-недельной продолжительности было достаточно, чтобы наблюдать плато ответа HbA_{1c} [1], результаты могут помочь клиницистам в установлении целей гликемического контроля над пациентами с СД2, начинающих терапию эртуглифлозином на фоне инсулина.

Протокол дополнительного исследования требовал, чтобы пациенты поддерживали стабильную дозу инсу-

лина в течение 18 недель, что не обязательно соответствует клинической практике, когда дозы инсулина могут быть увеличены для улучшения гликемического контроля. Тем не менее, такой дизайн исследования позволил оценить гликемические эффекты эртуглифлозина [1]. Оценка долгосрочной гликемической эффективности была нарушена из-за изменений дозы инсулина после 18-й недели по усмотрению исследователя в соответствии с применимыми местными правилами. В других плацебо-контролируемых исследованиях ингибиторов SGLT2, добавленных к инсулину, гликемический контроль наблюдался при более ранних временных точках (18–24 недели) и в целом аналогичным тому, который был достигнут при длительном лечении за период (48–104 недели). Однако выводы об эффекте длительного гликемического контроля в этих исследованиях можно сделать только с учетом изменения в дизайне в конце плацебо-контролируемого периода [23, 24, 27]. Кроме того, это дополнительное исследование не оценивало долгосрочной безопасности измененного режима, дозировок и добавление новых препаратов сахароснижающей терапии за пределами плацебо-контролируемого периода, что может искажать результаты, особенно в отношении оценки гипогликемии. Несмотря на то что это подисследование включало только подгруппу пациентов, получавших инсулин ≥ 20 ЕД/сут, число пациентов и размер выборки в исследовании VERTIS CV были больше, чем

в аналогичных исследованиях, и это обеспечило достаточную мощность для оценки конечных точек [24, 26].

Хотя это дополнительное исследование проводилось исключительно в отношении пациентов с СД2 и АССЗ, предыдущие исследования с эртуглифлозином продемонстрировали его безопасность и гликемическую эффективность в виде монотерапии или в комбинации с метформином, и/или другими сахароснижающими препаратами в качестве терапии второй или третьей линии [31–37]. Таким образом, результаты, вероятно, будут более широко применимы к пациентам с СД2 и без АССЗ.

Заключение

Эртуглифлозин в комбинации с инсулином (≥ 20 ЕД/сут) обеспечивает пациентам с СД2 и АССЗ клинически значимое улучшение гликемического контроля, а также преимущества в МТ и САД по сравнению с плацебо. Эртуглифлозин в целом хорошо переносится.

Наиболее частыми НЯ, связанными с лечением, являются ГМИ у женщин.

Эртуглифлозин может быть полезным вариантом лечения пациентов с СД2, получающих инсулин, которым нужен дополнительный гликемический контроль.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lingvay I., Greenberg M., Gallo S., et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease using insulin: A VERTIS CV substudy. *Randomized Controlled Trial. Diab Obes Metab.* 2021;23(7):1640–51. Doi: 10.1111/dom.14385.
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diab Care.* 2020;43:598–110. Doi: 10.2337/dc20-5009.
- Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diab Care.* 2018;41:2669–701. Doi: 10.2337/dc18-0033.
- Filippas-Ntekouan S., Filippatos T.D., Elisaf M.S. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad. Med.* 2018;130:72–82. Doi: 10.1080/00325481.2018.1394152.
- Hsia D.S., Grove O., Cefalu W.T. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes.* 2017;24:73–9. Doi: 10.1097/MED.0000000000000311.
- Thomas M.C. Type 2 diabetes and heart failure: challenges and solutions. *Curr Cardiol Rev.* 2016;12:249–55. Doi: 10.2174/1573403x12666160606120254.
- KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:850–86. Doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.
- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28. Doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
- Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–57. Doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
- Wiviott S.D., Raz J., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes.

- N Engl J Med.* 2019;380:347–57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
11. Packer M., Anker S.D., Butler J., et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413–24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
 12. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295–306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
 13. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R., et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
 14. Cannon C.P., Pratley R., Dagogo-Jack S., et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:1425–35. doi: 10.1056/NEJMoa2004967.
 15. Cosentino F., Cannon C.P., Cherney D.Z.I., et al. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: Results of the VERTIS CV trial. *Circulation.* 2020;142:2205–15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255.
 16. Cherney D.Z.I., Charbonnel B., Cosentino F., et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetol.* 2021. [in press]
 17. Blonde L., Brunton S.A., Chava P., et al. Achievement of Target A1C by U.S. Type 2 Diabetes Patients Treated With Basal Insulin in Both (Randomized Controlled Trials and Clinical Practice. *Diab Spectr.* 2019;32:93–103. doi: 10.2337/ds17-0082.
 18. Meneghini L.F., Sullivan S.D., Oster G., et al. A pragmatic randomized clinical trial of insulin glargine 300 U/mL vs first-generation basal insulin analogues in insulin-naïve adults with type 2 diabetes: 6-month outcomes of the ACHIEVE Control study. *Diab Obes Metab.* 2020;22(11):2004–2012. doi: 10.1111/dom.14152.
 19. Dalal M.R., Grabner M., Bonine N., et al. Are patients on basal insulin attaining glycemic targets? Characteristics and goal achievement of patients with type 2 diabetes mellitus treated with basal insulin and physician-perceived barriers to achieving glycemic targets. *Diab Res Clin Pract.* 2016;121:17–26. doi: 10.1016/j.diabres.2016.08.004.
 20. Cannon C.P., McGuire D.K., Pratley R., et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERtugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J.* 2018;206:11–23. doi: 10.1016/j.ahj.2018.08.016.
 21. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018;98:2133–223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017.
 22. Vallon V., Thomson S.C. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetol.* 2017;60:215–25. doi: 10.1007/s00125-016-4157-3.
 23. Neal B., Perkovic V., de Zeeuw D., et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diab Care.* 2015;38:403–11. doi: 10.2337/dc14-1237.
 24. Rosenstock J., Jelaska A., Zeller C., et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diab Obes Metab.* 2015;17:936–48. doi: 10.1111/dom.12503.
 25. Rosenstock J., Jelaska A., Frappin G., et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diab Care.* 2014;37:1815–23. doi: 10.2337/dc13-3055.
 26. Wilding J.P., Woo V., Soler N.G., et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156:405–15. doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00003.
 27. Wilding J.P., Woo V., Rohwedder K., et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diab Obes Metab.* 2014;16:124–36. doi: 10.1111/dom.12187.
 28. Vasilakou D., Karagiannis T., Athanasiadou E., et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159:262–74. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007.
 29. European Medicines Agency. Steglatro™ summary of product characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglatro-eparproduct-information_en.pdf. Accessed December 15, 2020.
 30. Food and Drug Administration. Steglatro™ prescribing information. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209803s000lbl.pdf. Accessed December 15, 2020.
 31. Dagogo-Jack S., Liu J., Eldor R., et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diab Obes Metab.* 2018;20:530–40. doi: 10.1111/dom.13116.
 32. Grunberger G., Camp S., Johnson J., et al. Ertugliflozin in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: the VERTIS RENAL randomized study. *Diab Ther.* 2018;9:49–66. doi: 10.1007/s13300-017-0337-5.
 33. Hollander P., Liu J., Hill J., et al. Ertugliflozin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: the VERTIS SU randomized study. *Diab Ther.* 2018;9:193–207. doi: 10.1007/s13300-017-0354-4.
 34. Miller S., Kruminis T., Zhou H., et al. Ertugliflozin and sitagliptin co-initiation in patients with type 2 diabetes: the VERTIS SITA randomized study. *Diab Ther.* 2018;9:253–68. doi: 10.1007/s13300-017-0358-0.
 35. Pratley R.E., Eldor R., Raji A., et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: the VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diab Obes Metab.* 2018;20:1111–20. doi: 10.1111/dom.13194.
 36. Rosenstock J., Frias J., Páll D., et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diab Obes Metab.* 2018;20:520–29. doi: 10.1111/dom.13103.
 37. Terra S.G., Focht K., Davies M., et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diab Obes Metab.* 2017;19:721–28. doi: 10.1111/dom.12888.

Поступила / Received: 04.03.2022

Принята в печать / Accepted: 25.03.2022

Автор для связи: Мария Сергеевна Новикова, к.м.н., врач-нефролог, Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва, Россия; citrus7474@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1320-0565>

Corresponding author: Maria S. Novikova, Cand. Sci. (Med.), Nephrologist, Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; citrus7474@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1320-0565>

Оптимизация медикаментозного лечения акромегалии (клинико-морфологическое сопоставление)

Е.В. Пронин¹, М.Б. Анциферов¹, Т.М. Алексеева¹, Л.С. Урусова², А.М. Лапшина², Н.Г. Мокрышева²

¹ Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва, Россия

² Референс-Центр патоморфологических, иммуногистохимических и радиологических методов исследований, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Optimization of drug treatment of acromegaly (clinical and morphological comparison)

E.V. Pronin¹, M.B. Antsiferov¹, T.M. Alekseeva¹, L.S. Urusova², A.M. Lapshina², N.G. Mokrysheva²

¹ Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² Reference Center for Pathomorphological, Immunohistochemical and Radiological Research Methods, National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Обоснование. С учетом морфологической гетерогенности соматотрофных опухолей в настоящее время особенно актуальны поиск и стратификация возможных предикторов, позволяющих прогнозировать клиническое течение заболевания и эффективность лечебного пособия.

Цель исследования: проведение клинико-морфологического сопоставления между эффективностью длительной медикаментозной терапии (МТ) аналогами соматостатина 1-го поколения (АС1) и иммунофенотипическими особенностями плотно и редко гранулированных соматотрофных аденом (ПГА и РГА), выявленных с использованием иммуногистохимического анализа (ИГА).

Методы. Были обследованы 65 больных акромегалией, перенесших транссфеноидальную аденомаэктомию. У 28 (9 мужчин) была выявлена ПГА, у 37 (14 мужчин) – РГА. Больные ПГА отличались поздним возрастом диагноза и меньшими исходными размерами аденомы гипофиза. При ИГА в ПГА выявлялись больший процент клеток с антителами (АТ) к гормону роста (ГР), большая экспрессия 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов (ССР), а также большая разница и соотношение между 2-м и 5-м подтипами ССР. У подавляющего числа больных ПГА наблюдалась хорошая чувствительность к вторичной МТ АС1 с достижением ранней и стойкой биохимической ремиссии. Выявлена корреляция между величиной снижения уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИРФ-1) через 3 месяца лечения и экспрессией 2-го подтипа ССР. Напротив, больные РГА отличались ранним возрастом диагноза, большими размерами аденомы гипофиза с экстраселлярным распространением и инвазивным ростом. При ИГА в РГА отмечались низкая экспрессия 2-го и повышенная экспрессия 5-го подтипов ССР, высокий процент клеток с АТ к цитокератину, высокие показатели пролиферативного индекса Ki-67. Использование АС1 больными РГА проявлялось низкой величиной подавления уровня ИРФ-1 через 3, 6 и 12 месяцев лечения, а также отсутствием биохимической ремиссии при последнем визите.

Заключение. Результаты работы подтверждают наличие принципиальных клинико-морфологических различий между ПГА и РГА, а также необходимость дифференцированного подхода к лечению. Величина снижения уровня ИРФ-1 через 3 месяца лечения коррелирует с выраженностью экспрессии 2-го подтипа ССР и может быть использована в качестве отрезной точки для прогноза эффективности длительной первичной или вторичной терапии АС1.

Ключевые слова: акромегалия, морфологические подтипы соматостатиновых рецепторов, прогностические факторы эффективности лечения аналогами соматостатина 1-го поколения

Для цитирования: Пронин Е.В., Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Урусова Л.С., Лапшина А.М., Мокрышева Н.Г. Оптимизация медикаментозного лечения акромегалии (клинико-морфологическое сопоставление). Фарматека. 2022;29(4):44–52. doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.44-52

Background. Taking into account the morphological heterogeneity of somatotrophic tumors, the search for and stratification of possible predictors, which make it possible to predict the clinical course of the disease and the effectiveness of the treatment, is currently especially relevant.

Objective. Clinical and morphological comparison between the effectiveness of long-term drug therapy with 1st generation somatostatin analogs (SA1) and immunophenotypic features of densely and sparsely granulated somatotrophic adenomas (DGSA and SGSA) identified using immunohistochemical assay (IHCA).

Methods. 65 patients with acromegaly who underwent transsphenoidal adenomectomy were examined. DGSA were detected in 28 (9 men), SGSA – in 37 (14 men) patients. Patients with DGSA were characterized by a late age of diagnosis and smaller initial sizes of pituitary adenoma. Using IHCA, a greater percentage of cells with antibodies (AB) to growth hormone (GH), greater expression of the 2nd somatostatin receptor (SSR) subtype, as well as a large difference and ratio between the 2nd and 5th SSR subtypes were detected in DGSA. The vast majority of patients with DGSA showed good sensitivity to secondary drug therapy with SA1 with the achievement of early and stable biochemical remission. A correlation between the magnitude of the decrease in the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) level after 3 months of treatment and the expression of the 2nd SSR subtype was found. On the contrary, patients with SGSA were characterized by an early age of diagnosis, large sizes of pituitary adenoma with extrasellar expansion and invasive growth. Using IHCA,

low expression of the 2nd SSR subtype and increased expression of the 5th SSR subtype, a high percentage of cells with antibodies to cytokeratin, and high proliferative index Ki-67 were noted in SGSA. The use of SA1 in patients with SGSA was manifested by a low suppression of the IGF-1 level after 3, 6 and 12 months of treatment, as well as the absence of biochemical remission at the last visit.

Conclusion. The results of the work confirm the existence of fundamental clinical and morphological differences between DGSA and SGSA, as well as the need for a differentiated approach to treatment. The magnitude of the decrease in the IGF-1 level after 3 months of treatment correlates with the 2nd SSR subtype expression level and can be used as a cut-off point for predicting the effectiveness of long-term primary or secondary therapy with SA1.

Keywords: acromegaly, morphological subtypes of somatostatin receptors, predictive factors for the effectiveness of SA1 treatment

For citations: Pronin E.V., Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., Urusova L.S., Lapshina A.M., Mokrysheva N.G. Optimization of drug treatment of acromegaly (clinical and morphological comparison). *Farmateka*. 2022;29(4):44–52. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.44-52

Введение

Акромегалия (АМ) является гетерогенным заболеванием, объединяющим различные клинко-патоморфологические варианты гипофизарных и внегипофизарных нейроэндокринных опухолевых образований, отличающихся рецепторным фенотипом, пролиферативной активностью и чувствительностью к предъявляемому лечению. Согласно классификации опухолей эндокринных органов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2017) среди соматотрофных опухолей гипофиза морфологически выделяют четыре подтипа: плотно гранулированные (ПГА), редко гранулированные (РГА) аденомы, маммосоматотрофные (опухоли состоят из одной популяции клеток, способных секретировать гормон роста [ГР] и пролактин [ПРЛ]) и смешанные сомато-лактотрофные (опухоли состоят из двух клеточных популяций, которые изолированно секретируют ГР или ПРЛ) аденомы. Несмотря на то что все эти морфологические подтипы дифференцируются из стволовых соматотрофных клеток и принадлежат одной ацидофильной линии, они различаются дополнительными факторами транскрипции, гистологическими, иммунофенотипическими характеристиками, а также особенностями клинического течения [1, 2].

Наиболее часто (в 30–50% случаев) встречаются ПГА, состоящие из «ярко» эозинофильных опухолевых клеток с диффузной положительной экспрессией ГР и перинуклеарным расположением низкомолекулярных цитокератинов. При электронном микроскопировании выявляется хорошо разви-

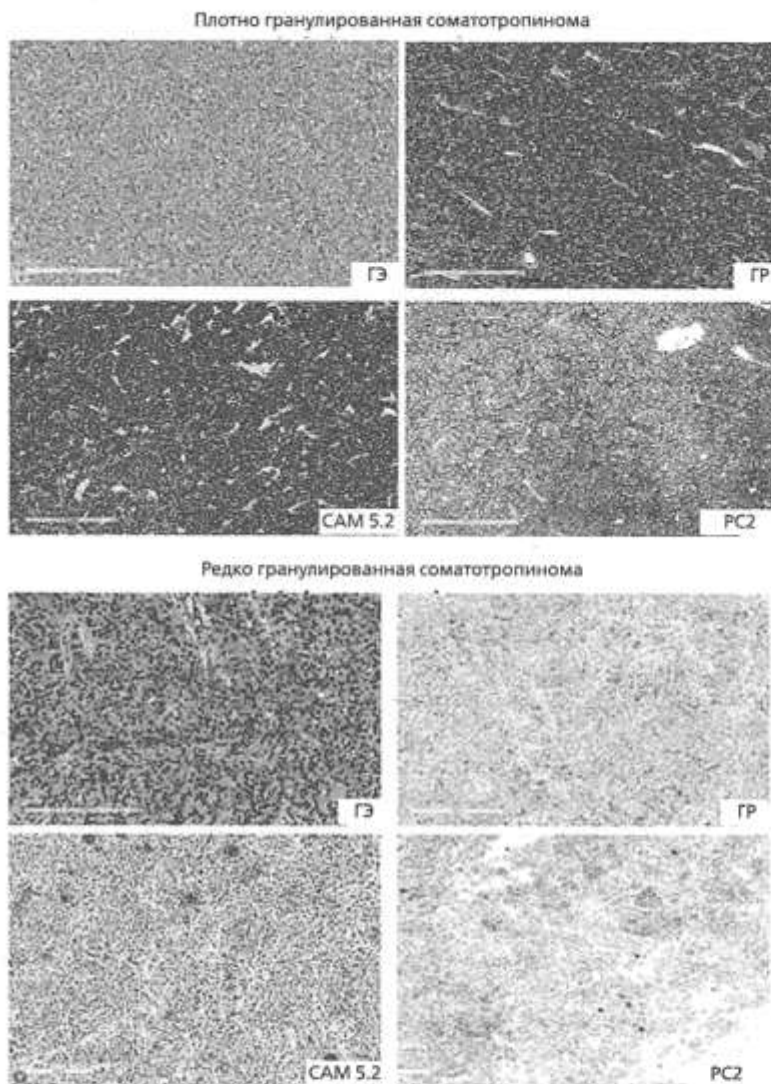
тый эндоплазматический ретикулум, большой комплекс Гольджи, многочисленные перинуклеарные промежуточные нити и множественные крупные (300–600 нм) электронно-плотные секреторные гранулы, содержащие ГР [10]. Иммуногистохимический анализ (ИГА) опухолевого материала с помощью специфических антител (АТ) выявляет высокую экспрессию 2-го и низкую экспрессию 5-го подтипов соматостатиновых рецепторов – ССР (рис. 1) Как и нормальные соматотрофы, опухолевые клетки способны экспрессировать α -субъединицу гликопротеиновых гормонов. Данный опухолевый вариант, как правило, выявляется у пациентов старше 50 лет и отличается медленным ростом, преимущественно интраселлярным расположением, а также хорошей чувствительностью к аналогам соматостатина 1-й генерации (АС1).

РГА, обнаруживаемые у 20–30% пациентов с АМ, состоят из слегка эозинофильных или хромофобных клеток. Электронная микроскопия демонстрирует большие скопления кератиновых нитей, а также наличие заметных юкстануклеарных кератиновых агрегатов, известных как «фиброзные тельца». Секреторные гранулы редкие, вследствие чего эти опухоли обладают слабой или очаговой иммуноэкспрессией ГР. При ИГА отмечается слабовыраженная и в меньшем количестве клеток соматотропином экспрессия 2-го и более выраженная экспрессия 5-го подтипов ССР (рис. 1). В отличие от ПГА этот вариант опухоли отличается повышенной пролиферативной активностью и высоким риском малигнизации. Индекс Ki-67

в большинстве случаев превышает 3%. РГА наблюдаются у пациентов с ранним дебютом заболевания, характеризуются большими размерами, активным экстраселлярным ростом, инвазивным распространением в окружающие ткани с развитием интраселлярной и интракраниальной компрессии. Несмотря на то что эти опухоли обладают относительно меньшей секреторной активностью по сравнению с ПГА, тем не менее их лечение представляет клиническую проблему, поскольку они проявляют склонность к послеоперационному продолженному росту и рецидивированию, зачастую резистентны к медикаментозному и/или радиологическому лечению. Все эти характеристики дали основание включить РГА в особую группу опухолей «высокого риска».

Некоторые авторы описывают промежуточный вариант соматотрофных опухолей, клетки которых имеют высокую экспрессию 2-го подтипа ССР и присутствие фиброзных телец в небольшом количестве (менее 70% опухолевых клеток). Согласно классификации ВОЗ (2017), промежуточный вариант рекомендовано относить к категории ПГА, т.к. они обладают сходным клиническим течением и чувствительностью к АС1. Что же касается других морфологических подтипов соматотропином, то генетически детерминированные маммосоматотрофные аденомы, манифестирующие в раннем возрасте гипофизарным гигантизмом, являются заведомо устойчивыми к предъявляемому лечению, тогда как чувствительность к АС1 бицеллюлярных соматолактотрофных опухолей зависит от рецепторной экс-

Рис. 1. Микрофотографии ПГА и РГА



Окрашивание гематоксилин-эозином, иммуноэкспрессия клеток к ГР, низкомолекулярному цитокератину (CAM 5.2), 2-му подтипу ССР в плотно и редко гранулированных соматотропиномах.

прессии соматотрофного компонента [3–5].

Современный алгоритм медицинского пособия при АМ последовательно включает хирургическое лечение, медикаментозную, лучевую и цитостатическую терапию. При этом объем и характер лечебных мероприятий зависят от возраста пациента, его соматического статуса, величины масс-эффекта, радикальности проведенной аденомэктомии, секреторной и пролиферативной активности резидуальной опухолевой ткани, чувствительности к лекарственным препаратам.

Трансфеноидальная аденомэктомия, выполняемая квалифицированным нейрохирургом, является основным методом лечения большинства пациентов, поскольку является единственным средством, позволяющим достигать быстрого контроля заболевания. В зависимости от исходных размеров соматотрофной аденомы и выраженности масс-эффекта послеоперационный контроль наблюдается при микро-, макро- и инвазивных аденомах примерно в 75–90%, 40–50 и 24% случаев соответственно. К предикторам низкого оперативного контроля относятся

большие размеры опухоли, инвазия в кавернозный синус, существенно повышенные уровни ГР и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИРФ-1), молодой возраст пациентов, наличие генетических нарушений. Примерно у 50% прооперированных больных сохраняется активность заболевания, требующая подключения вторичной терапии, характер которой зависит от результатов ИГА удаленного материала, определяющего морфологический тип аденомы, особенности рецепторной экспрессии и пролиферативную активность опухолевых клеток [6–8].

Согласно международным рекомендациям, ведущими препаратами, используемыми для снижения опухолевой продукции ГР, являются пролонгированные формы АС1 (ланреотид и октреотид), способные в неселективной группе обеспечивать стойкий контроль АМ в 40–50% случаев. Наилучший результат наблюдается при лечении пациентов с ПГА, клетки которых преимущественно экспрессируют 2-й подтип ССР. Что же касается РГА, то в силу низкой экспрессии 2-го подтипа ССР эффективность фармакотерапии АС1 намного ниже. В отсутствие ожидаемого лечебного эффекта от приема АС1 последующий терапевтический маневр осуществляется путем подключения селективного агониста дофаминергических рецепторов (каберголина), перевода на лечение АС 2-й генерации (пасиреотида ЛАР) или добавления блокатора рецепторов ГР (пэгвисоманта) [9–11].

К сожалению, до настоящего времени отсутствует дифференцированная медикаментозная терапия (МТ) синдрома АМ с учетом особенностей рецепторной экспрессии отдельных гистологических вариантов соматотропином. Рекомендуемая консенсусными соглашениями практика последовательного подбора лечебных препаратов путем «ex juvantibus» подвергается активной критике, поскольку не отвечает принципам таргетной терапии [12, 13]. В последние годы появляется все больше работ, посвященных выявлению предикторов для каждого морфологического подтипа соматотрофных аденом, «золотым» стандартом среди которых являет-

ся ИГА фрагментов удаленной опухолевой ткани. В научной литературе активно анализируется диагностическая ценность как отдельных маркеров, так и прогностических моделей, позволяющих определять дальнейший клинический сценарий заболевания и судить о чувствительности резидуальной аденомы к определенным видам вторичной МТ [14–17].

Цель настоящей работы: проведение клиничко-морфологического сопоставления между клинической эффективностью длительной МТ АС1 и цитологическими особенностями ПГА и РГА с использованием результатов ИГА.

Методы

В ретроспективное исследование были включены 65 пациентов (23 мужчины) с верифицированным диагнозом АМ, входящих в Московский регистр больных АМ. Средний паспортный возраст составил $45,0 \pm 13,3$ года, возраст диагноза – $41,6 \pm 13,7$ года. Срок от начала появления первых симптомов до постановки диагноза (латентный период) составил $7,9 \pm 9,4$ года. Исходные уровни ГР и ИРФ-1 составили $32,7 \pm 49,6$ и $705,5 \pm 244$ нг/мл соответственно. Объем опухоли (см^3) определялся при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением по формуле DeChiro&Nelson. Всем больным в качестве первой линии лечения была проведена трансфеноидальная аденомэктомия, дополненная у 47 больных (20 мужчин) вторичной МТ пролонгированными формами АС1 (Соматупин Аутожел 120 мг в 28 дней подкожно и октреотид в дозе 10–30 мг в 28 дней внутримышечно). Средняя длительность вторичной фармакотерапии составила 21 ± 16 месяцев. Для оценки эффективности МТ использовался показатель ИРФ-1-индекс (ИИ) – величина превышения уровня ИРФ-1 верхней возрастной нормы (ИРФ-1/ВВН). Наличие биохимической ремиссии регистрировали при величине $\text{ИИ} < 1$. Величины снижения ИРФ-1 по сравнению с исходным уровнем через 3 и 6 месяцев лечения АС1 сопоставляли с показателями ИРФ-1 и ИИ через 12 месяцев лечения и при последнем визите, а также с дли-

тельностью неэффективного и эффективного лечения.

Окончательный морфологический диагноз был поставлен на базе Референс-Центра патоморфологических, иммуногистохимических и радиологических методов исследований ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ путем ИГА готовых гистологических препаратов соматотрофных опухолей, полученных после трансназальной аденомэктомии и окрашенных гематоксилином и эозином. Для подтверждения диагноза гистологические препараты пересматривали при помощи светового микроскопа (Leica DM 1000, Германия) на увеличениях $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$ с определением опухоли гипофиза, ее клеточного состава, митотической активности (на РПЗ при увеличении $\times 40$) и регрессивных изменений, а также отмечалось наличие ткани адено- и нейрогипофиза в соответствии с рекомендациями EPPG (European Pituitary Pathology Group) [18, 19]. Затем из предоставленных парафиновых блоков были выполнены дополнительные срезы и проведено иммуногистохимическое исследование с использованием автоматизированного иммунопейнера Leica BOND III и первичных АТ к ГР (разведение 1:400, Dako, поликлональные кроличьи), пролактину (разведение, 1:600, Dako, поликлональные кроличьи), низкомолекулярному цитокератину (разведение 1:100, моноклональные мышиные, клон CAM 5.2 Cell Marque), Ki-67 (клон MIB1, RTU, Leica), рецепторам соматостатина 2-го подтипа (разведение, 1:100, Eritomics, моноклональные кроличьи, клон EP 149), рецепторам соматостатина 5-го подтипа (разведение, 1:100, abcam, моноклональные кроличьи, клон UMB-5), с демаскирующей обработкой буфером с высоким рН. Экспрессию ГР и ПРЛ оценивали в виде процента клеток опухоли, окрашенных к данным гормонам. Экспрессия низкомолекулярного цитокератина (CAM 5.2) определялась как относительно равномерное окрашивание цитоплазмы либо в виде фиброзных телец. При наличии фиброзных телец более чем в 70% клеток опухоли соматотропному относи-

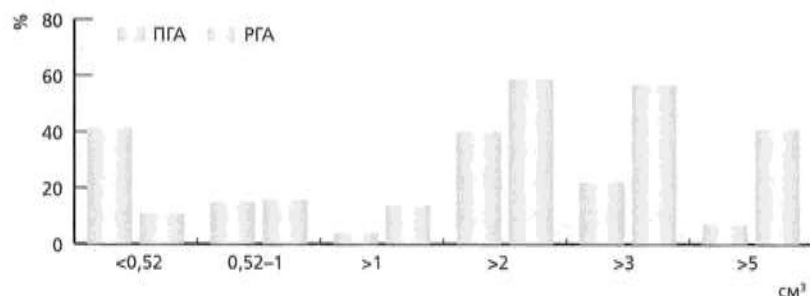
ли к редко гранулированному варианту. Индекс метки Ki-67 подсчитывали как процентное соотношение окрашенных ядер клеток на 500–1000 клеток в опухоли. Подсчет экспрессии 2-го и 5-го подтипов ССР проводился по балльной шкале IRS (immunoreactive score system), в которой учитывались интенсивность и локализация окраски в клетке (мембране), а также процент клеток, окрашенных соответствующими АТ. Число итоговых баллов составило от 0 до 12. Отсутствие позитивных клеток соответствовало 0 баллов, присутствие менее 10% позитивных клеток – 1 баллу, 10–50% – 2, 51–80% – 3, более 81% – 4 баллам. Слабая интенсивность окраски соответствовала 1 баллу, умеренная – 2, выраженная – 3 баллам. Число баллов, присвоенных за число позитивных клеток и за интенсивность окраски, перемножали и вносили в итоговый протокол [20].

Статистический анализ производили с помощью пакета программ «Statistica-12». Меры центральной тенденции и дисперсии количественных признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического (M) и среднего квадратического отклонения (s). Анализ зависимостей проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. С целью выявления прогностических факторов использовали множественный регрессионный анализ с расчетом регрессионных коэффициентов. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Согласно данным проведенного ИГА фрагментов оперативно удаленного опухолевого материала, у 34 больных (14 мужчин) выявлены РГА, у 27 (9 мужчин) – ПГА, у 4 (1 мужчина) – смешанные соматотрофные аденомы. Среди последних у 3 выявлены бицеллюлярные соматолактотрофные опухоли и у 1-й больной – редко гранулированная соматотрофная опухоль с ганглиоцитарным компонентом. Средний индекс метки Ki-67 в смешанных опухолях составил 20,1%. Согласно используемым критериям, 3 смешан-

Рис. 2. Сравнительные объемные характеристики опухолей гипофиза у больных ПГА и РГА



ные опухоли отнесены в разряд РГА и 1 – в разряд ПГА. Таким образом, в группу РГА вошли 37 больных (14 мужчин), в группу ПГА – 28 больных (9 мужчин). Клинико-лабораторные данные представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, у больных РГА отмечались более ранние значения паспортного возраста (42±14 против 49±13 лет; p=0,0245) и возраста диагноза (36±14 против 47±12 лет; p=0,0154). Несмотря на относительно короткий латентный период (4,3±4,2 против 9,7±9,2 года; p=0,0025), в этой группе отмечался больший исходный объем опухоли гипофиза по сравнению с группой ПГА (9,1±11,9 против 2,5±4,8 см³; p=0,0083), что указывает на повышенную митотическую активность и скорость роста РГА (рис. 2).

Что касается секреторной активности соматотрофных аденом, то се

показатели не имели статистически значимых межгрупповых различий. В табл. 2 представлены сравнительные иммуногистохимические характеристики ПГА и РГА.

Как следует из табл. 2, РГА отличаются от ПГА меньшим процентом клеток с АТ к соматотропному гормону (46±20 против 75±17%); большим процентом клеток с АТ к САМ 5.2 (88±15 против 66±18%); относительно низкой экспрессией 2-го подтипа (6±3 против 11±2 баллов); более высокой экспрессией 5-го подтипа ССР (6±3 против 4±3 баллов); меньшей разницей и соотношением баллов экспрессии 2-го и 5-го подтипов ССР (1,1±4,2 против 6,5±2,6 балла и 1,3±1,2 против 4,0±3,0 баллов) соответственно (для всех выше перечисленных различий p<0,001). Показательным является повышение индекса Ki-67 в РГА [12,3±17,8 про-

тив 4,5±2,6% (ПГА), (p=0,0277)], что в сочетании с увеличенным исходным объемом аденомы (см. выше) указывает на высокий пролиферативный потенциал данного патоморфологического варианта соматотропином, что подтверждают имеющиеся литературные данные [21].

Вторичную МТ АС1 получили 47 больных [51% (24) – Соматулин Аутожель 120 мг в 28 дней и 49% (23) – октреотид пролонгированного действия 20/30 мг в 28 дней]. Доза октреотида для больных РГА была выше и составила 26±6 мг в 28 дней против 16±5 мг в 28 дней для больных ПГА (p=0,0019). Каберголин в качестве дополнительной терапии получали 18 (48%) больных из 31 и 3 (19%) из 16 больных РГА и ПГА соответственно (p=0,0533). При этом недельная доза каберголина для больных РГА была также выше и составила 1,5±0,6 против 0,7±0,3 мг для больных ПГА соответственно (p=0,046). Из представленного следует, что пациентам с РГА проводилась более активная МТ АС1 с целью достижения контроля заболевания. Ниже в табл. 3 и рис. 3 представлены результаты вторичной фармакотерапии АС1.

Как следует из табл. 3, у пациентов с диагностированными ПГА зарегистрирована лучшая чувствительность к АС1, что проявляется большим процентом снижения уровня ИРФ-1 через

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики больных ПГА и РГА

Параметры М(с)	N (муж.)	Возраст, годы	Возраст диагноза, годы	Латентный период, годы	ГР исх., нг/мл	ИИ (исходный)	Объем опухоли, см³
ПГА	28 (9)	49 (13)	47 (12)	9,7 (9,2)	25 (30)	2,7 (0,9)	2,5 (4,8)
РГА	37 (14)	42 (14)	36 (14)	4,3 (4,2)	34 (54)	2,7 (0,9)	9,1 (11,9)
p		0,0245	0,0154	0,0025	н.д.	н.д.	0,0083

Примечание. н.д. – недостоверно.

Таблица 2. Сравнительные данные показателей ИГА в группах больных ПГА и РГА

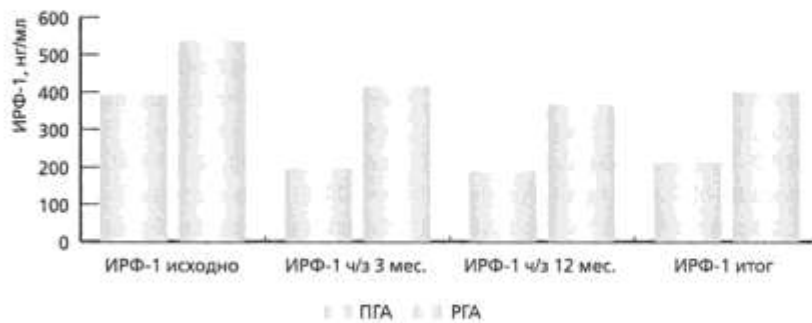
Параметры, М(с)	Клетки с АТ к ГР	Клетки с АТ к САМ 5.2	Баллы экспрессии 2 п/т ССР	Баллы экспрессии 5 п/т ССР	Разница баллов 2–5 п/т ССР	Соотношение 2/5 п/т ССР	Ki-67
ПГА, n (%)	75 (17)	66 (18)	11 (2)	4 (3)	6,5 (2,6)	4,0 (3,0)	4,5 (2,6)
РГА n (%)	46 (20)	88 (15)	6 (3)	6 (3)	1,1 (4,2)	1,3 (1,2)	12,3 (17,8)
p	0,0000	0,0000	0,0000	0,0122	0,0000	0,0000	0,0277

Примечание. п/т – подтип.

Таблица 3. Результаты вторичной МТ АС1 у больных ПГА и РГА

Параметры	Число больных	ИРФ-1, нг/мл исх.	ИРФ-1, нг/мл ч/з 3 месяца	Снижение уровня ИРФ-1 ч/з 3 месяца лечения, %	ИРФ-1, нг/мл ч/з 12 месяцев	ИРФ-1, нг/мл итог	ИИ, итог
ПГА	16	392±155	194±102	50,0±15,0	188±27	212±109	0,9±0,4
РГА	31	536±216	416±175	21,4±19,4	367±186	401±202	1,7±0,8
p		0,022	0,000	0,000	0,0004	0,001	0,000

Рис. 3. Эффективность фармакотерапии АС1 у больных с ПГА и РГА



определяющих вероятность контроля АМ [23].

Если судить о долгосрочном прогнозе эффективности МТ АС1, то он в первую очередь зависит от выраженности экспрессии 2-го подтипа ССР в аденоматозных клетках. По нашим данным, величина итогового уровня ИИ обратно коррелирует с экспрессией 2-го подтипа ССР (в баллах) ($r=-0,42$; $p=0,0024$), разницей баллов и соотношением 2/5 подтипов ССР ($r=-0,43$; $p=0,0012$ и $r=-0,40$; $p=0,005$ соответственно). Такая же обратная корреляция наблюдается между итоговым показателем ИИ и величинами снижения уровней ИРФ-1 через 3 и 6 месяцев лечения АС1 ($r=-0,57$ и $r=-0,56$ соответственно; $p=0,000$), доказывающая, что чем выше экспрессия 2-го подтипа ССР в опухолевых клетках, тем ниже величина итогового ИИ и, соответственно, тем лучше эффективность таргетной терапии (табл. 4, рис. 4).

Показательно отсутствие статистически значимой корреляции между итоговым ИИ и выраженностью 5-го подтипа ССР, что подтверждает направленное влияние АС1 на 2-й подтип ССР и свидетельствует о бес-

перспективности назначения данных препаратов при исходно низкой экспрессии 2-го подтипа в опухолевых клетках, поскольку отсутствует точка приложения специфического лечебного действия АС1.

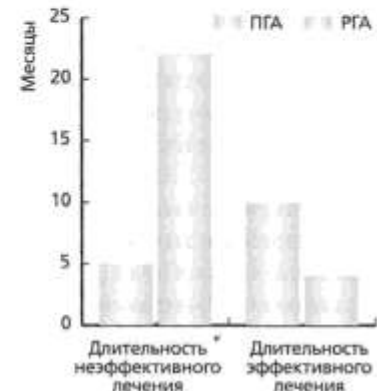
По итогам множественного регрессионного анализа наиболее значимыми независимыми признаками, ассоциированными с процентом снижения уровня ИРФ-1 через 3 месяца лечения АС1, являются длительность эффективной МТ АС1 (месяцы) ($\beta=0,56$; $p=0,034$); выраженность экспрессии 2-го подтипа ССР ($\beta=0,42$; $p=0,011$); разница баллов экспрессии 2-го и 5-го подтипов ССР ($\beta=0,39$; $p=0,015$); итоговый уровень ИИ на фоне лечения ($\beta=-0,45$; $p=0,006$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что исходя из величины снижения уровня ИРФ-1 через 3 месяца лечения можно судить о высокой или низкой экспрессии 2-го подтипа ССР в опухолевых клетках и прогнозировать эффективность долгосрочной фармакотерапии АС1.

Обсуждение

С учетом морфологической гетерогенности соматотрофных опухолей в

Рис. 4. Длительность неэффективного и эффективного лечения АС1 (мес.) у больных с ПГА и РГА



настоящее время особенно актуальны поиск и стратификация возможных предикторов, позволяющих прогнозировать клиническое течение заболевания и эффективность лечебного пособия. В первую очередь это касается прогноза долгосрочной эффективности использования АС1 как препаратов 1-й линии первичной или вторичной МТ. За 30-летнюю историю клинического применения АС1 доказали свою клиническую эффективность в контроле АМ путем активизации 2-го подтипа ССР и стойкой супрессии опухолевой секреции ГР. При этом было установлено, что наибольшую чувствительность к АС1 проявляют плотно гранулированные аденомы, преимущественно экспрессирующие 2-й подтип ССР [24].

Что касается других морфологических подтипов соматотропином, то здесь терапевтические успехи АС1 в качестве монотерапии скромнее и потому для улучшения контроля АМ требуются добавление препаратов 2-й линии, повторное хирургическое или лучевое лечение. По данным L. Kasuki

Таблица 4. Корреляционный анализ клиничко-морфологических сопоставлений

Параметры	Клетки с АТ к ГР, %	Клетки с АТ к САМ 5,2; %	Экспрессия 2 п/т ССР, баллы	Экспрессия 5 п/т ССР, баллы	Разница баллов 2-5 ССР	Соотношение 2/5 ССР	Ki-67, %
% снижения ИРФ-1 через 3 месяца	0,48	-0,34	0,48	н.д.	0,51	0,42	-0,34
Длительность эффект. лечения	н.д.	н.д.	н.д.	-0,39	0,54	0,55	н.д.
Длительность неэффект. лечения	н.д.	0,38	-0,44	н.д.	-0,41	-0,39	н.д.
Итоговый ИИ	-0,37	н.д.	-0,42	н.д.	-0,43	-0,40	н.д.

et al., у 20–25% больных, несмотря на многолетнее использование АС в максимальных дозах, не удается достигать биохимической ремиссии [25]. Таким образом, исходно нецелесообразное использование АС1 увеличивает длительность активной стадии, повышает коморбидность заболевания и стоимость лечения. Поэтому на современном этапе диагностическая задача заключается не только в ранней диагностике АМ, но и в определении рецепторного фенотипа опухоли, чтобы не допустить ошибок в назначении препарата и обеспечить персонализированный подход к лечению заболевания.

Среди предлагаемых диагностических маркеров рассматривают возраст пациентов (менее или более 40 лет), пол, индекс массы тела, длительность латентного периода, исходные уровни ГР и ИРФ-1, размер опухоли, интенсивность сигнала на Т2-взвешенных магнитно-резонансных изображениях, результаты теста с октреотидом, эффективные дозы АС1, уровень ИРФ-1 через 6 месяцев лечения АС1 [25–27]. Реальную помощь в решении данной проблемы оказывает метод ИГА опухолевого материала, результаты которого учитываются при построении прогностических моделей.

По данным M.R. Gadelha et al., наиболее значимым предиктором чувствительности к АС1 является экспрессия 2-го подтипа в опухолевых клетках. Отмечено, что экспрессия мРНК 2-го подтипа ССР, оцененная с помощью количественной полимеразной цепной реакции обратной транскриптазы в реальном времени, коррелировала со снижением уровня ГР и ИРФ-1 после 3 и 6 месяцев лечения октреотидом ЛАР, а также с уменьшением объема опухоли. Авторы заключают, что экспрессия белка 2-го подтипа ССР способна предсказать возможность биохимического контроля с 60%-ным положительным и 100%-ным отрицательным прогностическими значениями [26]. В исследовании E. Soortmans et al. показано, что у больных, резистентных к АС1, отмечалась более низкая экспрессия 2-го подтипа и более низкое соотношение 2/5 подтипов ССР

[23]. Полученные нами данные клинико-морфологического сопоставления также показывают, что эффективность долгосрочной вторичной МТ напрямую зависят от выраженности экспрессии 2-го подтипа ССР, разницы и соотношения между 2-м и 5-м подтипами ССР.

В работе L.E. Wildenberg et al. была предложена прогностическая модель терапевтического ответа на вторичную фармакотерапию АС1 после радикально проведенной аденомэктомии. Модель включала следующие позиции: возраст диагноза, пол, уровни ГР и ИРФ-1 при диагнозе и перед МТ, экспрессию 2-го и 5-го подтипов ССР в баллах и выраженность цитокератиновой грануляции. Всего были проанализированы данные 153 пациентов. Пациенты с хорошей чувствительностью к АС1 были старше по возрасту, отличались более низкими исходными уровнями ГР и ИРФ-1 и чаще имели ПГА с высокой экспрессией 2-го подтипа ССР. Статистическая обработка результатов с помощью искусственного интеллекта позволила сформировать прогностическую модель, позволяющую с точностью до 86,3% прогнозировать долгосрочную эффективность АС1 [28].

В настоящей работе мы не ставили целевой задачей разработку прогностических моделей клинического течения заболевания, эффективности оперативного лечения и риска продолженного роста и рецидивирования. Главным посылом ретроспективного анализа являлось выявление корреляционной связи между результатами краткосрочного (3-месячного) лечения АС1 и морфологическими характеристиками соматотропином, что представляется важным для практического применения как при первичной, так и при вторичной МТ АС1 (в случае отсутствия возможностей получения послеоперационных данных ИГА). Полученные результаты подтверждают имеющиеся литературные данные о присутствии достоверных анамнестических, клинических и лабораторных различий между ПГА и РГА, лечение которых требует дифференцированного и комплексного подхода [26, 29].

Выводы

Исходя из представленных клинико-морфологических сопоставлений, можно сделать следующие выводы:

1. Характер клинического течения АМ и чувствительность к лечению АС1 определяются особенностями морфологического строения и рецепторного фенотипа соматотрофных аденом.
2. Наибольшая эффективность МТ АС1 наблюдалась в группе больных ПГА, отличающихся высокой экспрессией 2-го подтипа ССР. Предиктором результативности долгосрочной фармакотерапии является повышенная величина снижения уровня ИРФ-1 на фоне 3-месячного лечения АС1, обусловленная выраженностью экспрессии 2-го подтипа в опухолевых клетках.
3. У больных РГА отмечаются низкие величины снижения уровня ИРФ-1 через 3 и 6 месяцев лечения АС1, обусловленные низкой экспрессией 2-го подтипа ССР, что объясняет неэффективность многолетней МТ, несмотря на относительно высокие дозы АС1 с активным подключением препаратов 2-й линии. Большие размеры РГА с экстракеллярным распространением и инвазивным ростом коррелируют с высоким показателем пролиферативного индекса Ki-67, что свидетельствует о повышенной пролиферативной активности опухолевых клеток и высоком риске продолженного роста резидуальной опухоли.
4. Величина снижения ИРФ-1 через 3 месяца лечения АС1 коррелирует с выраженностью экспрессии 2-го подтипа ССР в опухолевых клетках и, следовательно, в сочетании с другими предикторами может использоваться не только для прогнозирования чувствительности к АС1, но и для суждения о наличии конкретного морфологического подтипа соматотрофной аденомы и возможном сценарии дальнейшего опухолевого развития.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Akirov A., Asa S.L., Amer L., et al. The Clinicopathological Spectrum of Acromegaly. *J Clin Med.* 2019;8(11):1962. Doi: 10.3390/jcm8111962.
- Lopes M.B.S. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol.* 2017;134(4):521–35. Doi: 10.1007/s00401-017-1769-8.
- Syro L.V., Rotondo F., Serna C.A., et al. Pathology of GH-producing pituitary adenomas and GH cell hyperplasia of the pituitary. *Pituitary.* 2017;20(1):84–92. Doi: 10.1007/s11102-016-0748-8.
- Cuevas-Ramos D., Carmichael J.D., Cooper O., et al. A structural and functional acromegaly classification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):122–31. doi: 10.1210/jc.2014-2468.
- Asa S.L., Kucharczyk W., Ezzat S. Pituitary acromegaly: not one disease. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(3):1–4. Doi: 10.1530/ERC-16-049.
- Bollerslev J., Heck A., Olausson N.C. Management of endocrine disease: individualised management of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(2):57–71. Doi: 10.1530/EJE-19-0124.
- Agrawal N., Ioachimescu A.G. Prognostic factors of biochemical remission after transphenoidal surgery for acromegaly: a structured review. *Pituitary.* 2020;23(5):582–94. Doi: 10.1007/s11102-020-01063-x.
- Alquraini H., Schneider M.D.P., Mirakhor B., Barcan A. Biochemical efficacy of long-acting lanreotide depot/Autogel in patients with acromegaly naïve to somatostatin-receptor ligands: analysis of three multicenter clinical trials. *Pituitary.* 2018;21(3):283–89. Doi: 10.1007/s11102-018-0867-5.
- Giustina A., Barkhoudarian G., Beckers A., et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord Actions.* 2020;21(4):667–678. Doi: 10.1007/s11154-020-09588-z.
- Puig-Domingo M., Gil J., Sampedro-Núñez M., et al. Molecular profiling for acromegaly treatment: a validation study. *Endocr Relat Cancer.* 2020;27:375–89. Doi: 10.1530/ERC-18-0565.
- Sahakian N., Castinetti F., Brue N., Cuny N. Current and Emerging Medical Therapies in Pituitary Tumors. *J Clin Med.* 2022;11(4):955. Doi: 10.3390/jcm11040955.
- Gomes-Porras M., Cardenas-Salas J., Alvares-Escobar C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: A Review. *J Mol Sci.* 2020;21(5):1682. Doi: 10.3390/jms21051682.
- Puig-Domingo M., Marazuela M. Precision medicine in the treatment of acromegaly. *Minerva Endocrinol.* 2019;44(2):169–75. Doi: 10.23736/S0391-1977.18.02937-1
- Puig-Domingo M., Bernabeu J., Pico A., et al. Pasireotide in the Personalized Treatment of Acromegaly. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2021;12:648411. Doi: 10.3389/fendo.2021.648411.
- Ku C.R., Melnikov V., Zhang Z., Lee E.J. Precision Therapy in Acromegaly Caused by Pituitary Tumors: How Close Is It to Reality? *Endocrinol Metab. (Seoul).* 2020;35(2):206–16. Doi: 10.3803/EnM.2020.35.2.206.
- Kocak B., Durmaz E.S., Kadioglu P., et al. Predicting response to somatostatin analogues in acromegaly: machine learning-based high-dimensional quantitative texture analysis on T2-weighted MRI. *Eur Radiol.* 2019;29:2731–9. doi: 10.1007/s00330-018-5876-2.
- Rass L., Rahvar A-H., Matschke J., et al. Differences in somatostatin receptor subtype expression in patients with acromegaly: new directions for targeted therapy? *Hormones (Athens).* 2022;21(1):79–89. Doi: 10.1007/s42000-021-00327-w.
- Villa C., Vasiljevic A., Jaffrain-Rea M.L., et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PITNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. *Virchows Arch.* 2019;475:687–92. Doi: 10.1007/s00428-019-02655-0.
- Lloyd L.V., Osamura R.Y., Cloppel G., et al. Tumours of the pituitary gland in WHO classification of tumours of endocrine organs. WHO press, Geneva, 2017. P 19–24.
- Casar-Borota O., Heck A., Schulz S., et al. Expression of SSTR2a, but not of SSTRs 1, 3, or 5 in Somatotroph Adenomas Assessed by Monoclonal Antibodies Was Reduced by Octreotide and Correlated With the Acute and Long-Term Effects of Octreotide. *Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1730–39. Doi: 10.1210/jc.2013-2145.
- Ezzat S., Caspar-Bell G.M., Chik C.L., et al. Predictive markers for postsurgical medical management of acromegaly: a systematic review and consensus treatment guideline. *Endocr Pract.* 2019;25(4):379–93. Doi: 10.4158/EP-2018-0500.
- Анциферов М.Б., Пронин Е.В., Алексеева Т.М., Пронин В.С. Предикторы эффективности медикаментозной терапии акромегалии (по данным Московского регистра). *Фарматека.* 2020;27(4):50–56. [Antsiferov M.B., Pronin E.V., Alekseeva T.M., Pronin V.S. Predictors of the effectiveness of drug therapy of acromegaly (according to the Moscow register). *Farmateka.* 2020;27(4):50–56. (In Russ.)].doi: 10.18565/pharmateca.2020.4.50-56.
- Coopmans E., Korevaar T.J.M., van Meyel S.W.F., et al. Multivariable Prediction Model for Biochemical Response to First-Generation Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):dgaa387. Doi: 10.1210/clinem/dgaa387.
- Fleseriu M., Biller B.M.K., Freda P.U., et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021;24(1):1–13. Doi: org/10.1007/s11102-020-01091-7.
- Kasuki L., Wildemberg L.E., Gadelha M. Management of endocrine disease: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(3):R89–100. Doi: 10.1530/EJE-17-1006.
- Gadelha M.R., Wildemberg L.E., Kasuki L. The Future of Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2):297–308. Doi: 10.1210/clinem/dgab726.
- Nista F., Corica G., Castelletti L., et al. Clinical and Radiological Predictors of Biochemical Response to First-Line Treatment With Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly: A Real-Life Perspective. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2021;12:677919. doi: 10.3389/fendo.2021.677919.
- Wildemberg L.E., da Silva Camacho A.H., Miranda R.L., et al. Machine Learning-based Prediction Model for Treatment of Acromegaly With First-generation Somatostatin Receptor Ligands. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;16,106(7):2047–56. Doi: 10.1210/clinem/dgab125.
- Liu W., Xie L., He M., et al. Expression of Somatostatin Receptor 2 in Somatotropinoma Correlated with the Short-Term Efficacy of Somatostatin Analogues. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:9606985. Doi: 10.1155/2017/9606985.

Поступила / Received: 04.03.2022

Принята в печать / Accepted: 28.03.2022

Автор для связи: Евгений Вячеславович Пронин, врач-эндокринолог, Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва, Россия; r-wp@mail.ru

Corresponding author: Evgeniy V. Pronin, Endocrinologist, Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; r-wp@mail.ru

ORCID:

Пронин Е.В. (Pronin Evgeniy V.), <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>Урусова Л.С. (Urusova Lilya S.), <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>Анциферов М.Б. (Antsiferov Mikhail B.), <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>Лапшина А.М. (Lapshina Anastasiya M.), <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>Алексеева Т.М. (Alekseeva Tatiana M.), <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>Мокрьшева Н.Г. (Mokrysheva Natalya G.), <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>

© Коллектив авторов, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.4.53-58>

Заместительная терапия субклинического гипотиреоза у больных различными стадиями хронической болезни почек

И.М. Абрамова, К.В. Азизова, О.Д. Дыгун, А.Д. Орловская

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга, Санкт-Петербург, Россия

Replacement therapy of subclinical hypothyroidism in patients with various stages of chronic kidney disease

I.M. Abramova, K.V. Azizova, O.D. Dygun, A.D. Orlovskaya

Pavlov University, Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Cardiology with the Clinic n.a. G.F. Lang, St. Petersburg, Russia

Обоснование. Нарушения функционального состояния щитовидной железы часто выявляются у коморбидных пациентов, в т.ч. у больных хронической болезнью почек (ХБП). Снижение функциональной активности щитовидной железы ассоциировано с диспротеинемией, атерогенной дислипидемией, нарушениями электролитного и азотистого обменов. Рекомендации по выявлению и лечению тиреоидной дисфункции у больных ХБП в настоящее время не разработаны.

Цель исследования: оценка влияния заместительной терапии левотироксином на показатели липидного спектра крови и расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) у больных субклиническим гипотиреозом и различными стадиями ХБП.

Методы. Были обследованы 457 пациентов с различными стадиями ХБП. У 73 (16%) человек выявлен субклинический гипотиреоз (СГ). СГ был ассоциирован с выраженными нарушениями белкового обмена за счет снижения уровней общего белка ($p=0,031$) и альбумина ($p=0,047$), значимым увеличением суточной протеинурии ($p=0,002$), снижением уровня общего кальция ($p=0,002$), повышением уровней фосфора неорганического ($p=0,011$) и хлоридов ($p=0,017$), атерогенной дислипидемией (повышение уровней общего холестерина; $p<0,001$, липопротеидов низкой; $p=0,045$, и очень низкой плотности; $p=0,025$). Далее больные были рандомизированы для лечения левотироксином ($n=36$) и наблюдения ($n=36$). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.1.

Результаты. Через 6 месяцев при повторном обследовании пациентов в группе лечения наблюдалось значимое снижение уровней тиреотропного гормона ($p<0,001$), общего холестерина ($p<0,001$), липопротеидов низкой плотности ($p<0,001$), креатинина ($p=0,002$), мочевины ($p=0,001$), повышение уровней свТ₃ ($p=0,028$), свТ₄ ($p=0,002$), рСКФ ($p=0,003$) и альбумина ($p=0,019$). В группе наблюдения в динамике отмечено значимое снижение уровней липопротеидов высокой плотности ($p=0,010$), тиреотропного гормона ($p=0,001$) и общего белка ($p=0,045$).

Заключение. СГ у больных ХБП был ассоциирован с нарушениями белкового и липидного метаболизма, отклонениями в уровне электролитов. Заместительная терапия левотироксином у больных СГ и ХБП привела к значимому улучшению показателей липидного спектра крови, рСКФ, снижению уровней креатинина, мочевины, повышению концентрации альбумина.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, субклинический гипотиреоз, дислипидемия, диспротеинемия, скорость клубочковой фильтрации

Для цитирования: Абрамова И.М., Азизова К.В., Дыгун О.Д., Орловская А.Д. Заместительная терапия субклинического гипотиреоза у больных с различными стадиями хронической болезни почек. Фарматека. 2022;29(4):53–58. doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.53-58

Background. Thyroid function disorders are often detected in comorbid patients, including in patients with chronic kidney disease (CKD). A decrease in the functional activity of the thyroid gland is associated with dysproteinemia, atherogenic dyslipidemia, electrolyte and nitrogen metabolism disorders. Recommendations for the detection and treatment of thyroid dysfunction in CKD patients have not yet been developed.

Objective. Evaluation of the effect of levothyroxine replacement therapy on blood lipid profile and estimated glomerular filtration rate (eGFR) in patients with subclinical hypothyroidism and various CKD stages.

Methods. 457 patients with various CKD stages were examined. Subclinical hypothyroidism (SHT) was revealed in 73 (16%) patients. SHT was associated with severe disorders of protein metabolism due to a decrease in the total protein ($P=0.031$) and albumin ($P=0.047$) levels; a significant increase in daily proteinuria ($P=0.002$), a decrease in the total calcium level ($P=0.002$), an increase in phosphorus inorganic ($P=0.011$) and chloride ($P=0.017$) levels, atherogenic dyslipidemia (increased total cholesterol ($p<0.001$), low-density lipoproteins; ($P=0.045$) and very low-density lipoproteins ($P=0.025$) levels). Patients were then randomized to treatment with levothyroxine ($n=36$) and observation ($n=36$). Statistical analysis was carried out using the StatTech v. 2.6.1.

Results. After re-examination of patients in the treatment group at 6 months, there was a significant decrease in the thyroid-stimulating hormone ($P<0.001$), total cholesterol ($P<0.001$), low-density lipoproteins ($P<0.001$), creatinine ($P=0.002$), urea ($P=0.001$) levels, and increased fT₃ ($P=0.028$), fT₄ ($P=0.002$), eGFR ($P=0.003$), and albumin ($P=0.019$) levels. In the observation group, a significant decrease

in the high-density lipoprotein ($P=0.010$), thyroid-stimulating hormone ($P=0.001$) and total protein ($P=0.045$) levels over time was noted.

Conclusion. SHT in CKD patients was associated with disorders of protein and lipid metabolism, abnormalities in the electrolyte levels. Replacement therapy with levothyroxine in CKD patients with SHT led to a significant improvement in blood lipids, eGFR, a decrease in creatinine and urea, and an increase in albumin levels.

Keywords: chronic kidney disease, subclinical hypothyroidism, dyslipidemia, dysproteinemia, glomerular filtration rate

For citations: Abramova I.M., Azizova K.V., Dygun O.D., Orlovskaya A.D. Replacement therapy of subclinical hypothyroidism in patients with various stages of chronic kidney disease. *Farmateka*. 2022;29(4):53–58. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2022.4.53-58

Введение

У больных хронической болезнью почек (ХБП) часто выявляют нарушение функционального состояния щитовидной железы (ЩЖ) [1]. По литературным данным известно, что нарушение функции ЩЖ у больных ХБП связано с нарушением выведения йода с мочой. В условиях ХБП потенцируется эффект Вольфа–Чайкова: подавляются процессы органификации йода и синтеза гормонов щитовидной железы, нарушается периферическая конверсия тироксина (Т₄) в трийодтиронин (Т₃) в тканях, что в большинстве случаев приводит к снижению функциональной активности ЩЖ [2]. В условиях снижения функциональной активности ЩЖ у больных ХБП развиваются гипонатриемия, снижение экскреции воды, уровня мочевой кислоты, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и усиление прогрессирования ХБП [2–4].

У больных ХБП достаточно часто встречается атерогенная дислипидемия, ассоциированная с высокой частотой неблагоприятных исходов у них [5]. В условиях ХБП формирование атерогенной дислипидемии происходит за счет изменений качественного и количественного составов липидов, а именно повышения уровней аполипопротеина В (апоВ), липопротеина (а), липопротеинов средней и очень низкой плотности (ремнантные частицы) [5–7]. Все эти изменения характеризуют липидный профиль у больных ХБП как более атерогенный [8, 9]. Гипотиреоз, вероятно, также вносит свой вклад в формирование атерогенных дислипидемий у больных ХБП. Тиреоидные гормоны регулируют активность ключевых ферментов липидного метаболизма. Известно,

что в условиях гипотиреоза формируется нарушение катаболизма атерогенных фракций липидов, в частности липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [7, 10].

Все пациенты с ХБП относятся к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, поэтому у всех этих больных есть показания к гиполипидемической терапии [10]. Однако назначение статинов ограничено уровнем рСКФ <30 мл/мин. Поэтому в большинстве случаев пациенты с ХБП получают терапию статинами off-label.

Рекомендации по лечебной тактике субклинического гипотиреоза и гиполипидемической терапии больных ХБП не разработаны [11, 12]. Поэтому представляется важным изучение функционального состояния ЩЖ у больных ХБП, вклада тиреоидной дисфункции в формирование атерогенной дислипидемии и прогрессирования ХБП. Полученные данные позволят в дальнейшем персонализировать лечебную тактику в отношении больных ХБП с субклиническим гипотиреозом (СГ) и атерогенной дислипидемией.

Цель исследования: оценка влияния заместительной терапии левотироксином на показатели липидного спектра крови и рСКФ у больных СГ (и различными стадиями ХБП).

Методы

Исследование проводилось на базе Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. академика И.П. Павлова НИИ нефрологии. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (протокол № 8 от 29.11.2019). Все пациенты, принимавшие участие в исследо-

вании, подписали информированное согласие. Проведено одномоментное поперечное исследование по изучению функционального состояния ЩЖ у больных ХБП. Выполнено скрининговое определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) у больных ($n=457$) с гломерулопатиями без клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы с сохранной фракцией выброса (>55% по Simpson) по данным эхокардиографии (Эхо-КГ). По результатам скринингового обследования выявлены группы больных с низким уровнем ТТГ (<0,4 мМЕ/л), с нормальным уровнем ТТГ (0,4–3,5 мМЕ/л) и с СГ (ТТГ >3,5 мМЕ/л). В группе больных СГ ($n=72$) проведено открытое рандомизированное проспективное исследование по изучению эффективности заместительной терапии левотироксином. Оценены исходные показатели тиреоидного статуса пациентов, рСКФ, липидного спектра крови; показатели белкового и азотистого обмена. Больные СГ были рандомизированы в две группы: 1-я – группа наблюдения ($n=36$) и 2-я – группа лечения ($n=36$). В группе лечения всем больным назначена заместительная терапия левотироксином. Доза левотироксина определялась индивидуально в зависимости от возраста, рСКФ и составляла от 12,5 до 25 мкг/сут. с последующей титрацией до достижения целевого значения ТТГ (0,4–2,5 мМЕ/л) [13]. Через 6 месяцев в обеих группах выполнен контроль показателей тиреоидного статуса, рСКФ, показателей белкового и азотистого обмена, липидного спектра крови.

Для исследования показателей липидного спектра проводился забор венозной крови утром натощак через 12 часов после последнего приема пищи.

Концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП определялись в сыворотке крови ферментным методом реактивами «Vital» (Россия) на автоматическом биохимическом анализаторе «AU-680» (Beckman, США); единицы измерения – ммоль/л. Референсные интервалы: ОХС – 3,10–5,20 ммоль/л, ХС ЛПВП >1,55 ммоль/л, ХС ЛПОНП – 0,60–1,10 ммоль/л, ХС ЛПНП – 1,68–4,53 ммоль/л, ТГ – 0,40–1,54 ммоль/л, коэффициент атерогенности <3,0. В соответствии с клиническими рекомендациями Евразийской Ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [14] целевыми значениями считали ОХС <4,5 ммоль/л, ТГ <1,7 ммоль/л. У больных с рСКФ >30 мл/мин целевыми значениями считали ЛПНП <2,5 ммоль/л, а для больных с рСКФ <30,0 мл/мин – ЛПНП <1,8 ммоль/л. ЛПОНП рассчитывали по формуле Фридлянда при уровне ТГ до 4,5 ммоль/л – ЛПОНП = ТГ/5. При уровне ТГ больше 4,5 ммоль/л использовали формулу Wilson et al. – ЛПОНП = ТГ × 0,166. Определение уровня ТГ проводили методом ИФА с использованием анализатора Beckman Coulter, определение уровней свободного тироксина (свТ4), свободного трийо-

дтиронина (свТ3) проводили методом ИФА ACCESS® IMMUNOASSAY SYSTEMS. Референсный интервал для свТ4 был 7,8–14,3 пмоль/л, для свТ3 – 3,5–6,4 пмоль/л.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имевшие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее

10). При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма. Значимым считался уровень $p < 0,05$.

Результаты

Обследованы 457 больных, среди них 261 (57,1%) женщина и 196 (42,9%) мужчин. Возраст больных составил от 18 до 89 полных лет, медиана возраста – 52 полных года. Уровень ТГГ был от 0,001 до 17,202 мМЕ/л, медиана ТГГ – 1,959 (1,300–3,000) мМЕ/л. При анализе уровня ТГГ у мужчин и женщин не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,356$). По уровню ТГГ обследованных больных распределили по группам: группа I с низким уровнем ТГГ (<0,4 мМЕ/л) – 2,8% ($n = 13$); группа II с нормальным уровнем ТГГ (0,4–3,5 мМЕ/л) – 81,2% ($n = 371$); группа III с СГ (>3,5 мМЕ/л) – 16,0% ($n = 73$). Значимые различия по полу в группах больных по уровню ТГГ выявлены не были ($p = 0,451$). В зависимости от стадии ХБП по рСКФ пациенты распределились следующим образом: ХБП С1 – 80 (17,5%) человек, ХБП

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели в группах больных ХБП с нормальным уровнем ТГГ и с СГ

Показатель	Группа с нормальным уровнем ТГГ (0,4–3,5 мМЕ/л), n=371	Группа с СГ (ТГГ >3,5 мМЕ/л), n=73	P
Возраст, полных лет	51,0 (38,0–60,0)	56,0 (39,0–64,0)	0,159
Общий белок, г/л	69,0 (63,0–74,0)	66,0 (55,0–72,0)	0,031*
Альбумин, г/л	39,6 (35,5–42,9)	38,2 (30,1–42,0)	0,047*
Кальций общ., ммоль/л	2,28 (2,18–2,38)	2,25 (2,08–2,31)	0,002*
Фосфор неорг., ммоль/л	1,20 (1,04–1,36)	1,26 (1,19–1,39)	0,011*
Хлориды, ммоль/л	105,0 (103,0–107,0)	106,0 (104,0–107,0)	0,017*
Креатинин, мкмоль/л	118,0 (85,0–182,0)	136,0 (96,0–211,0)	0,072
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	51,00 (29,00–79,41)	39,00 (25,25–76,30)	0,079
Мочевина, ммоль/л	8,55 (5,43–14,00)	10,00 (6,30–16,00)	0,050
Суточная протеинурия, г/24 ч	1,27 (0,35–4,06)	5,52 (0,47–9,84)	0,002*
Альбумин/креатинин, соотношение, мг/ммоль	117,3 (41,0–406,0)	393,7 (44,7–991,8)	0,009*
ОХС, ммоль/л	5,42 (4,61–6,39)	5,67 (4,69–6,87)	0,124
ЛПВП, ммоль/л	1,17 (0,94–1,49)	1,40 (1,17–1,56)	0,005*
ЛПНП, ммоль/л	3,00 (2,35–3,78)	3,32 (2,37–4,30)	0,223
ЛПОНП, ммоль/л	0,97 (0,65–1,43)	1,08 (0,80–1,47)	0,144
ТГ, ммоль/л	1,82 (1,23–2,67)	1,92 (1,30–3,06)	0,350

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Источник: Абрамова И.М. и соавт., 2022.

Таблица 2. Показатели липидного спектра крови больных ХБП в группе с низконормальным уровнем ТТГ и в группе с уровнем ТТГ >7 мМЕ/л

Показатель	ТТГ 0,4-2,5 мМЕ/л (n=281)	ТТГ (>7,0) мМЕ/л (n=14)	p
ОХС, ммоль/л	5,25 (4,53–6,14)	6,69 (6,02–8,36)	< 0,001*
ЛПВП, ммоль/л	1,15 (0,95–1,48)	1,41 (1,26–1,70)	0,029*
ЛПНП, ммоль/л	2,96 (2,37–3,69)	3,64 (2,92–5,31)	0,045*
ТГ, ммоль/л	1,82 (1,20–2,67)	2,75 (1,79–3,14)	0,052
ЛПОНП, ммоль/л	0,95 (0,60–1,41)	1,42 (1,24–1,49)	0,025*

* Различия показателей статистически значимы (p<0,05).
Источник: Абрамова И.М. и соавт., 2022.

С2 – 99 (21,7%), ХБП С3а – 73 (16,0%), ХБП С3б – 82 (17,9%), ХБП С4 – 85 (18,6%), ХБП С5 – 38 (8,3%). Значимые гендерные различия у больных с разными стадиями ХБП выявлены не были (p=0,748). СГ был выявлен у 12 (15,0%) пациентов с ХБП С1, у 9 (9,1%) с ХБП-С2, у 12 (16,4%) с ХБП-С3а, у 15 (18,3%) с ХБП С3б, у 20 (23,5%) с ХБП-С4 и у 5 (13,2%) с ХБП-С5. Корреляция между уровнем ТТГ и рСКФ не выявлена (p=-0,049, p=0,292). Анализ группы с нормальным уровнем ТТГ и группы с СГ по сравнимым показателям представлен в *табл. 1*.

Таким образом, в группе больных СГ наблюдались более выраженные нарушения белкового обмена за счет снижения уровней общего белка и альбумина, значимое увеличение суточной протеинурии, снижение общего кальция, повышение фосфора неорганического, хлоридов. По показателям липидного спектра крови пациентов с СГ уровень ЛПВП был значимо выше. Среди обследованных больных (n=457) только 13,1% (n=60) получали терапию статинами. Большая часть этих больных страдала нефротическим синдромом. Целевых показателей липидного спектра достигнуто не было.

Для изучения влияния гипотиреоза на формирование дислипидемии у больных ХБП представлялось целесообразным выделить группу пациентов с низконормальным ТТГ (0,4–2,5 мМЕ/л) и группу больных с ТТГ >7,0 мМЕ/л. Так, по данным крупного мета-анализа, 18 исследований с обследованием 73 тыс. больных [15], показано, что пороговое значение ТТГ >7,0 мМЕ/л ассоциировано с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и формированием атерогенных дислипидемий. Обследованных больных разделили на две группы: 1-я с низконормальным ТТГ (0,4–2,5 мМЕ/л) – n=281, 2-я группа (n=14) – ТТГ больше 7,0 мМЕ/л. Результаты анализы групп по показателям липидограммы представлены в *табл. 2*.

Таким образом, в группе больных с уровнем ТТГ>7,0 мМЕ/л выявлены значимо большие уровни ОХС, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП по сравнению с группой с низконормальным уровнем ТТГ.

Для лечения больные СГ (n=72) были рандомизированы в две группы без значимых различий по половому и возрастному составу. Данные по исходным показателям в группе лече-

ния и группе наблюдения представлены в *табл. 3*.

Таким образом, исходно в группе лечения и в группе наблюдения значимые различия по возрасту, показателям тиреоидного статуса, рСКФ, азотистому и белковому обмену выявлены не было. Были выявлены более высокие значения исходных ОХС и ЛПВП в группе сравнения по сравнению с группой лечения (p=0,036 и p=0,023 соответственно).

В группе лечения (n=36) пациенты получали заместительную терапию левотироксином в индивидуальных дозах от 12,5 до 25 мкг/сут. до достижения целевых значений ТТГ. Другая группа являлась группой наблюдения (n=36). Через 6 месяцев пациенты были приглашены для оценки ранее проанализированных показателей в динамике. В группе лечения в исследовании продолжили участие 34 пациента, в группе наблюдения – 32. Анализ динамики лабораторных показателей в группах представлен в *табл. 4*.

В группе наблюдения через 6 месяцев целевые значения ТТГ достигнуты 7 (20,6%) пациентами, в группе лечения – 15 (46,9%) (p=0,024). Данное наблюдение можно объяснить тем,

Таблица 3. Исходные клиничко-лабораторные показатели больных ХБП с СГ в группах лечения и наблюдения

Показатель	Группа лечения (n=36)	Группа наблюдения (n=36)	p
Возраст, полных лет	56,5 (37,8–65,0)	50,0 (38,8–58,2)	0,207
ТТГ, мМЕ/л	5,039 (4,214–6,662)	4,688 (3,727–5,806)	0,215
свТ4, пмоль/л	9,80 (8,75–11,20)	10,55 (9,57–12,45)	0,062
свТ3, пмоль/л	4,50 (3,80–5,00)	4,25 (3,77–5,03)	0,942
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	37,70 (24,96–76,30)	46,02 (32,81–81,08)	0,389
Креатинин, мкмоль/л	133,50 (93,88–207,00)	114,50 (87,25–204,25)	0,457
Мочевина, ммоль/л	11,20 (7,35–19,53)	9,10 (5,30–12,20)	0,148
ОХС, ммоль/л	5,39 (4,48–6,63)	6,57 (5,25–7,62)	0,036*
ЛПВП, ммоль/л	1,27 (1,04–1,46)	1,46 (1,27–1,64)	0,023*
ЛПНП, ммоль/л	3,24 (2,31–4,25)	2,66 (1,68–4,29)	0,517
ЛПОНП, ммоль/л	0,37 (0,26–0,55)	0,38 (0,26–0,61)	0,638
ТГ, ммоль/л	1,84 (1,27–2,74)	1,90 (1,28–3,04)	0,658
Общий белок, г/л	68,0 (61,0–74,2)	65,0 (55,0–71,5)	0,333
Альбумин, г/л	40,1 (33,9–43,1)	36,0 (26,2–41,2)	0,060

* Различия показателей статистически значимы (p<0,05).
Источник: Абрамова И.М. и соавт.

что у пациентов с ХБП заболевание в подавляющем большинстве случаев обусловлено неиммунными механизмами [16]. У части больных возможно спонтанное восстановление уровня ТТГ. В группе лечения в динамике через 6 месяцев наблюдалось значимое снижение уровней ТТГ, ОХС, ЛПНП, креатинина, мочевины и повышение уровней свТз, свТ4, рСКФ, альбумина. В группе наблюдения в динамике отмечалось значимое снижение уровней ЛПВП, ТТГ и общего белка.

Обсуждение

Работа посвящена изучению функционального состояния ЩЖ у больных разными стадиями ХБП. Больные ХБП относятся к группе высокого сосудистого риска. Известно, что СГ вносит вклад в формирование атерогенной дислипидемии и в прогрессирование ХБП.

При сравнении групп больных ХБП выявлено, что СГ ассоциирован с выраженными отклонениями показателей белкового, азотистого и липидного метаболизма. Поэтому представляется целе-

сообразным проведение скринингового определения тиреоидной функции всем больным ХБП. Также представлялось важным обосновать целесообразность заместительной терапии с использованием препаратов левотироксина у больных ХБП с СГ. В работе показано, что заместительная терапия левотироксинам для таких пациентов эффективна, приводит к замедлению прогрессирования ХБП, улучшению показателей липидограммы и белкового обмена.

Заключение

В проведенном исследовании СГ у больных ХБП ассоциирован с нарушениями белкового и липидного метаболизма, отклонениями в уровне электролитов. У пациентов с СГ наблюдалось снижение уровней общего белка и альбумина, повышение концентрации кальция, фосфора и хлоридов, увеличение суточной протеинурии и соотношения альбумин/креатинин в моче. Показатели ОХС, ЛПНП, ЛПОНП у больных с СГ и ХБП были значимо выше, чем у больных ХБП с нормальной функцией ЩЖ.

Заместительная терапия левотироксинам больных СГ и ХБП привела к значимому улучшению показателей липидного спектра крови, рСКФ, к снижению уровней креатинина, мочевины, к повышению концентрации альбумина.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Contribution of authors. All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

Финансирование. Отсутствует.

Funding. There was no funding for this article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Таблица 4. Лабораторные показатели в группах наблюдения и лечения в динамике

Показатель	Этапы исследования				p
	Исходно		Через 6 месяцев		
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
Группа лечения (n=34)					
ОХС, ммоль/л	5,39	4,48–6,63	4,70	4,01–5,27	<0,001*
ЛПВП, ммоль/л	1,27	1,04–1,46	1,24	1,10–1,51	0,800
ЛПНП, ммоль/л	3,24	2,31–4,25	2,37	1,85–2,99	<0,001*
ЛПОНП, ммоль/л	0,37	0,26–0,55	0,36	0,27–0,46	0,077
ТГ, ммоль/л	1,84	1,27–2,74	1,85	1,40–2,30	0,129
ТТГ, мМЕ/л	5,039	4,214–6,662	2,660	1,982–3,458	<0,001*
свТз, пмоль/л	4,50	3,80–5,00	4,70	4,30–5,00	0,028*
свТ4, пмоль/л	9,80	8,75–11,20	11,50	10,85–12,75	0,002*
Креатинин, мкмоль/л	133,5	93,9–207,0	127,5	90,8–193,3	0,002*
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	37,70	24,96–76,30	40,50	27,25–77,50	0,003*
Мочевина, ммоль/л	11,20	7,35–19,53	10,65	6,45–18,27	0,001*
Общий белок, г/л	68,0	61,0–74,2	66,0	61,2–72,2	0,944
Альбумин, г/л	39,8	33,9–43,3	40,0	34,8–43,5	0,019*
Группа наблюдения (n=32)					
ОХС, ммоль/л	6,57	5,25–7,62	6,45	5,15–7,57	0,507
ЛПВП, ммоль/л	1,46	1,27–1,64	1,35	1,19–1,56	0,010*
ЛПНП, ммоль/л	2,66	1,68–4,29	3,89	2,64–5,30	0,318
ЛПОНП, ммоль/л	0,38	0,26–0,61	0,43	0,31–0,62	0,085
ТГ, ммоль/л	1,90	1,28–3,04	2,13	1,56–3,12	0,095
ТТГ, мМЕ/л	4,688	3,727–5,806	3,750	2,688–4,312	<0,001*
свТз, пмоль/л	4,25	3,77–5,03	4,25	3,80–5,03	0,905
свТ4, пмоль/л	10,55	9,57–12,45	11,60	10,57–12,45	0,136
Креатинин, мкмоль/л	114,5	87,3–204,3	111,5	91,8–167,8	0,251
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	46,02	32,81–81,08	58,00	36,25–80,50	0,694
Мочевина, ммоль/л	9,10	5,30–12,20	8,50	5,30–12,50	0,088
Общий белок, г/л	65,0	55,0–71,5	62,0	49,0–70,0	0,045*
Альбумин, г/л	36,0	26,2–41,2	36,0	30,0–41,5	0,176

* Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Источник: Абрамова И.М. и соавт., 2022.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang X., Zhao X., Huang X. Association of subclinical thyroid dysfunction with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Res.* 2020;45:41–9. Doi: 10.1080/07435800.2019.1645164.
2. Волкова А.Р., Абрамова И.М., Алламова Г.Г. и др. «Порочный круг» тиреоидного метаболизма при хронической болезни почек. *Нефрология.* 2021;25(1):76–82. [Volkova A.R., Abramova I.M., Allamova G.G. et al. The «vicious circle» of thyroid metabolism in patients with chronic kidney disease. *Nefrologiya=Nephrology.* 2021;25(1):76–82. (In Russ.)]. Doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-76-82.
3. Biegelmeyer E., Scanagata I., Alves L. et al. T3 as predictor of mortality in any cause non-critically ill patients. *Endocr Connect.* 2021;10(8):852–60. Doi: 10.1530/EC-21-0080.
4. De Souza A.B.C., Arantes M.F., Zatz R., et al. Influence of low free thyroxine on progression of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):36. Doi: 10.1186/s12882-019-1677-3.
5. Papadopoulou A.M., Bakogiannis N., Skrapari I. et al. Thyroid Dysfunction and Atherosclerosis: A Systematic Review. *In Vivo.* 2020;34(6):3127–36. Doi: 10.21873/invivo.12147.
6. Thobani A., Jacobson T.A. Dyslipidemia in Patients with Kidney Disease. *Cardiol Clin.* 2021;39(3):353–63. Doi: 10.1016/j.ccl.2021.04.008.
7. Rosenstein K., Tannock L.R. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2022. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305899/#lipid_dyslipid-ckd.REFERENCES.
8. Heine G.H., Eller K., Stadler J.T., et al. Lipid-modifying therapy in chronic kidney disease: Pathophysiological and clinical considerations. *Pharmacol Ther.* 2020;207:107459. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107459.
9. Tsuda S., Nakayama M., Matsukuma Y., et al. Subclinical hypothyroidism is independently associated with poor renal outcomes in patients with chronic kidney disease. *Endocrine.* 2021;73(1):141–50. Doi: 10.1007/s12020-021-02611-6.
10. Mathew R.O., Rosenson R.S., Lyubarova R., et al. Concepts and Controversies: Lipid Management in Patients with Chronic Kidney Disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35(3):479–89. Doi: 10.1007/s10557-020-07020-x.
11. Eme M., Bulur O., Atak M.C. et al. Treatment of hypothyroidism improves glomerular filtration rate (GFR) in geriatric patients. *Turk J Med Sci.* 2021;51(3):1267–72. Doi: 10.3906/sag-2011-257.
12. Hennessey J.V., Weir M.R., Soni-Brahmbhatt S., et al. Effect of Levothyroxine on Kidney Function in Chronic Kidney Disease with Subclinical Hypothyroidism in US Veterans: A Retrospective Observational Cohort Study. *Adv Ther.* 2021;38(2):1185–201. Doi: 10.1007/s12325-020-01589-3.
13. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской Тиреоидной Ассоциации по лечению гипотиреоза. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2014;10(4):9–19. [Fadeev V.V. Comments to guidelines for the treatment of hypothyroidism prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya.* 2014;10(4):9–19. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/ket201449-19
14. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушенный липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Евразийский кардиологический журнал.* 2020;(2):6–29. [Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V. et al. Eurasian association of cardiology (EAC) / Russian National Atherosclerosis Society (RNAS, Russia) guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Evraziiskii kardiologicheskii zhurnal=Eurasian Heart J.* 2020;(2):6–29. (In Russ.)]. Doi: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.
15. Delitala A.P., Scuteri A., Maioli M., et al. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Med.* 2019; 110(6):530–45. Doi: 10.23736/S0026-4806.19.06292-X.
16. Patil V.P., Shilpasree A.S., Patil V.S., et al. Evaluation of renal function in subclinical hypothyroidism. *J Lab Physicians.* 2018;10(1):50–5. Doi: 10.4103/JLP.JLP_67_17.

Поступила / Received: 01.03.2022

Принята в печать / Accepted: 25.03.2022

Автор для связи: Ольга Дмитриевна Дыгун, к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; dod.90@mail.ru

Corresponding author: Olga D. Dygun, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Cardiology with the Clinic n.a. G.F. Lang, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; dod.90@mail.ru

ORCID:

И.М. Абрамова (I.M. Abramova), <https://orcid.org/0000-0002-7508-6561>

К.В. Азизова (K.V. Azizova), <https://orcid.org/0000-0002-2462-3320>

О.Д. Дыгун (O.D. Dygun), <https://orcid.org/0000-0001-8991-0323>

А.Д. Орловская (A.D. Orlovskaya), <https://orcid.org/0000-0003-2574-6418>

ПОДПИСКА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
**акушерство
и
ГИНЕКОЛОГИЯ**

Уважаемые читатели!

Предлагаем вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.



Стоимость подписки на 2022 год:

Годовая подписка: 5 808 руб.

Первое полугодие: 3 234 руб.

Ознакомьтесь с журналом и оформите подписку. Вы можете на сайте <https://ag.ahs.su/> или обратившись по телефону: **8 (495) 786-25-41** и по e-mail: podpiska@bionika.ru

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.



Оформить подписку вы также можете в любом почтовом отделении:

В каталоге «Почта России»
ПР282 Полугодовая

В объединенном каталоге «Пресса России»
38762 Полугодовая

И в альтернативных подписных агентствах:

ООО «Урал Пресс»
<http://www.ural-press.ru>

ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»
<http://pinform.spb.ru/>

© Е.В. Пронин, Т.М. Алексеева, М.Б. Анциферов, 2022
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.4.60-68>

Эффективность применения пэгвисоманта для больных акромегалией, резистентных к аналогам соматостатина 1-й генерации

Е.В. Пронин, Т.М. Алексеева, М.Б. Анциферов
Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва, Россия

The efficacy of pegvisomant in patients with acromegaly resistant to 1st generation somatostatin analogues

E.V. Pronin, T.M. Alekseeva, M.B. Antsiferov
Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Актуальность. Благодаря разработке медикаментов разнонаправленного действия у врачей появилась возможность решения проблемы резистентности к аналогам соматостатина 1-го поколения (АС1) путем подключения препаратов второй линии или перевода на другие лекарственные формы.

Цель исследования: проспективный анализ результатов использования пэгвисоманта (ПЭГ) при лечении больных, рефрактерных к высокодозной вторичной медикаментозной терапии АС1.

Методы. В работе представлены результаты подключения ПЭГ к лечению 43 пациентов (19 мужчин, 24 женщины), ранее перенесших нерадикальную трансфеноидальную аденомэктомию и проявляющих резистентность к многолетнему лечению максимальными дозами АС1. Всем больным был дополнительно назначен ПЭГ (Сомаверт) в стартовой дозе 10–15 мг (нагрузочная доза – 40–60 мг). На фоне лечения проводился динамический контроль уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), ИФР-1 индекса (ИИ), печеночных трансаминаз, показателей углеводного обмена. Биохимическая ремиссия акромегалии регистрировалась при значении ИИ, равном ≤ 1 . Длительность лечения составила от 3 до 21 месяца (у 30 пациентов ≥ 6 месяцев).

Результаты. На фоне лечения ПЭГ 57% пациентов резистентной группы была достигнута стойкая биохимическая ремиссия, позволившая снизить дозу, а в некоторых случаях отменить прием АС1. Установлена прямая зависимость скорости титрации препарата от исходного уровня ИИ, индекса массы тела и уровня гликозилированного гемоглобина. Прием препарата не сопровождался продолженным ростом резидуальной опухоли и развитием серьезных побочных эффектов (за исключением 1-го случая). Описано два клинических случая использования ПЭГ.

Заключение. Подключение препарата 2-й линии – ПЭГ – к лечению пациентов, плохо контролируемых на высокодозной монотерапии АС1, обеспечивает достаточный биохимический и опухолевый контроль при минимальных побочных эффектах. Использование дифференцированных режимов лечения позволит повысить эффективность фармакотерапии и уменьшить суммарную терапевтическую дозу препаратов.

Ключевые слова: акромегалия, медикаментозная терапия, аналоги соматостатина, пэгвисомант

Для цитирования: Пронин Е.В., Алексеева Т.М., Анциферов М.Б. Эффективность применения пэгвисоманта для больных акромегалией, резистентных к аналогам соматостатина 1-й генерации. Фарматека. 2022;29(4):60–68. doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.60-68

Background. Due to the emergence of multidirectional drugs, doctors have the opportunity to solve the problem of resistance to 1st generation somatostatin analogues (SA1) by the administration of second-line drugs or switching to other dosage forms.

Objective. Prospective analysis of the results of the use of pegvisomant (PEG) in the treatment of patients resistant to secondary therapy with high-dose SA1.

Methods. The article presents the results of adding PEG to the treatment of 43 patients (19 men, 24 women) who had previously undergone non-radical transsphenoidal adenomectomy and were resistant to long-term treatment with maximum doses of SA1. All patients were additionally prescribed PEG (Somavert) at a starting dose of 10–15 mg (loading dose – 40–60 mg). During treatment, dynamic monitoring of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) level, IGF-1 index (II), hepatic transaminases, and carbohydrate metabolism was carried out. Biochemical remission of acromegaly was recorded at an II value of ≤ 1 . Duration of treatment ranged from 3 to 21 months (30 patients ≥ 6 months).

Results. During treatment with PEG, 57% of patients in the resistant group achieved a stable biochemical remission, which made it possible to reduce the dose, and in some cases stop taking SA1. A direct correlation between the drug titration rate and the initial II level, body mass index and the glycosylated hemoglobin level was revealed. Taking the drug was not accompanied by continued growth of the residual tumor and the development of serious side effects (except for the 1st case). Two clinical cases of the use of PEG are described.

Conclusion. Adding a 2nd-line drug, PEG, to the treatment of patients with poorly controlled acromegaly against the background of high-dose SA1 monotherapy provides sufficient biochemical and tumor control with minimal side effects. The use of differentiated treatment regimens will increase the effectiveness of pharmacotherapy and reduce the total therapeutic dose of drugs.

Keywords: acromegaly, drug therapy, somatostatin analogues, pegvisomant

For citations: Pronin E.V., Alekseeva T.M., Antsiferov M.B. The efficacy of pegvisomant in patients with acromegaly resistant to 1st generation somatostatin analogues. Farmateka. 2022;29(4):60–68. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.60-68

Актуальность

Медикаментозная терапия (МТ) занимает особое место среди существующих методов лечения акромегалии (АМ) и активно применяется в клинической практике в качестве вторичной, а в ряде случаев и первичной фармакотерапии. Благодаря постоянному совершенствованию используемых лекарственных форм даже при жизни одного поколения произошли кардинальные изменения в результативности оказания лекарственного пособия: от интуитивной паллиативной помощи, облегчающей страдания больного, к значительно более эффективному синдромальному лечению, далее — к эре персонализированной таргетной терапии, гарантирующей пациенту нормализацию гормонального статуса, повышение качества и продолжительности жизни [1, 2].

На современном этапе эффективность лечения синдрома АМ нельзя рассматривать в отрыве от существующего многообразия патоморфологических форм соматотрофных опухолей, различающихся по рецепторному фенотипу, клиническому сценарию, пролиферативной активности и чувствительности к предъявляемому лечению. Патоморфологи выделяют как минимум 4 морфологических подтипа соматотрофных аденом: плотно гранулированные, редко гранулированные, моноцеллюлярные маммосоматотрофные и бицеллюлярные сомато-лакто-трофные аденомы. В отличие от нормальных соматотрофов эти аденомы преимущественно экспрессируют 2-й и 5-й подтипы соматостатиновых рецепторов (ССР), соотношение между которыми определяет чувствительность или резистентность к лечению аналогами соматостатина (АС) [3, 4].

Современное медицинское пособие при АМ включает трансфеноидальную аденомэктомию, вторичную (первичную) фармакотерапию, лучевое лечение и цитостатическую терапию. Хирургическое лечение является средством выбора, но не всегда успешным, поскольку у большинства пациентов при постановке диагноза имеется инвазивная макроаденома, возможность радикального удаления которой составляет около 40–50%. К предикто-

рам низкого оперативного контроля относятся большие размеры опухоли, инвазия в кавернозный синус, существенно повышенные уровни гормона роста (ГР) и инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИФР-1), молодой возраст пациентов, наличие генетических нарушений [1, 5]. Поэтому у половины прооперированных больных сохраняется активность заболевания, требующая подключения вторичной терапии, характер которой в немалой степени зависит от результатов иммуногистохимического анализа (ИГА) удаленного материала, определяющего рецепторный фенотип и пролиферативную активность опухолевых клеток. Как правило, для супрессии активности резидуальной опухоли и достижения контроля АМ используется разнонаправленная МТ, которая включает аналоги соматостатина 1-го и 2-го поколений (АС1 и АС2), неселективные и селективные агонисты дофамина, а также пэгвисомант (ПЭГ), который представляет собой генно-инженерный антагонист рецепторов ГР [6, 7].

Согласно международным рекомендациям, препаратами 1-й линии являются АС1 (продолжительные формы октреотида и ланреотида), преимущественно воздействующие на 2-й подтип ССР и обладающие антисекреторным и антипролиферативным действиями. Наилучшие результаты наблюдаются при лечении больных плотно гранулированными аденомами (ПГА), клетки которых экспрессируют 2-й подтип ССР. Описана прямая корреляция между биохимической чувствительностью к АС1 и уменьшением объема опухолевой ткани. Сравнительные результаты использования продолжительных форм октреотида и ланреотида больными АМ показали сходные характеристики. В неселективной группе биохимический контроль и уменьшение объема опухолевой ткани, по данным разных авторов, достигаются примерно в 40–50 % случаев. Напротив, редко гранулированные аденомы (РГА) отличаются резистентностью к АС1, повышенной пролиферативной активностью и склонностью к рецидивированию. Особо следует отметить, что РГА включены

в список опухолей высокого риска агрессивного течения и малигнизации [8–11].

Второе поколение АС представлено полирецепторным таргетным препаратом пасиреотид ЛАР, обладающим способностью преимущественно воздействовать на 5-й подтип ССР и отличающимся более выраженным анти-туморозным действием. Среди побочных эффектов при приеме продленной формы пасиреотида следует отметить высокий риск нарушения углеводного обмена, что ограничивает его широкое применение [12, 13]. В России данная лекарственная форма не зарегистрирована.

Агонисты дофаминергических рецепторов также воздействуют на опухолевые клетки, вызывая парадоксальное снижение секреции ГР. Терапевтические ниши для использования селективного агониста дофамина каберголина: невысокая активность заболевания, наличие смешанных (сомато-лакто-трофных) опухолей и частичная резистентность к АС. По данным J. Bollerslev et al., при комбинации каберголина с АС1 безопасный уровень ГР и ИФР-1 достигается в 75 и 55% случаев [10, 14].

Сравнительно новым инновационным лекарственным средством является антагонист рецепторов ГР ПЭГ, представляющий собой пегилированный генетически модифицированный аналог человеческого ГР с 9 аминокислотными заменами. В силу проведенных модификаций препарат обладает высокой селективностью в отношении рецепторов ГР и путем конкурентного ингибирования блокирует трансдукцию сигнала, обеспечивая стойкое снижение концентрации ИФР-1 и его фракций. Благодаря процессу пегилирования период полувыведения лечебной молекулы из организма увеличен до 74–172 часов, что обеспечивает стабильность терапевтического эффекта ПЭГ. Характерной особенностью препарата является его генерализованное влияние на соматические тканевые рецепторы и независимость действия от конкретного морфотипа соматотрофной опухоли. Ведущим биохимическим маркером для мониторинга эффективности ПЭГ явля-

ется уровень ИФР-1. В европейских странах препарат используется с 2002 г. у пациентов, не достигших контроля при хирургическом, лучевом или медикаментозном лечении. В ряде случаев (в отсутствие перспективы хирургического или лучевого лечения) его применяют в качестве первичной МТ [15, 16].

Первые клинические исследования показали, что применение ПЭГ способствует нормализации уровня ИФР-1 95% больных, резистентных к АС [17, 18]. В реальной клинической практике контроль АМ был несколько ниже по сравнению с клиническими исследованиями и не превышал 60–70%, что объясняется различиями в целевом уровне ИФР-1 индекса (ИИ), недостаточной терапевтической дозой препарата и низкой приверженностью лечению [10]. Согласно итоговым данным 10-летнего международного обсервационного исследования ACROSTUDY с участием 2221 пациента, контроль АМ на фоне моно- или комбинированной терапии ПЭГ по разным национальным когортам наблюдался в 61–72% случаев, составив в среднем 62%. Биохимическая ремиссия сопровождается уменьшением коморбидности, улучшением показателей углеводного обмена, снижением кардиоваскулярного риска, увеличением толерантности к физической нагрузке [16, 19].

Согласно клиническим наблюдениям, чувствительность к ПЭГ как второй линии терапии зависит от возраста диагноза, индекса массы тела (ИМТ), базального уровня ИФР-1. Как правило, стартовая доза и скорость титрации более высокие у молодых пациентов, у лиц с избыточной массой тела, а также у больных с нарушением углеводного обмена. Предварительные исследования показали, что нормализация ИФР-1 у мужчин требует меньших доз по сравнению с женщинами и у облученных пациентов по сравнению с необлученными больными. Уровень ГР при лечении ПЭГ не является критерием адекватности его применения, однако резкое повышение его уровня может указывать на продолженный рост опухоли [8, 18].

Применение ПЭГ рекомендуется больным АМ с агрессивным течением заболевания после нерадикальной аденомэктомии, неэффективной лучевой терапии, при наличии резистентности к АС 1-й и 2-й генераций. Своевременное включение препарата в лечебную схему позволяет избежать повторного оперативного вмешательства, радиохирургического лечения или назначения избыточно высоких доз АС [1, 16].

Практикуемые лечебные схемы включают комбинированное использование ПЭГ с АС1 или АС2, агонистов дофамина, а также монотерапию. В 2018 г. ПЭГ зарегистрирован в России под торговым названием «Сомаверт» для лечения пациентов с АМ, у которых отсутствовал адекватный ответ на хирургическое лечение (и/или лучевую терапию) и у которых высокодозное лечение АС1 не способствовало нормализации концентрации ИФР-1, или при непереносимости данной группы лекарственных средств. В настоящее время ПЭГ активно апробируется в России в качестве моно- или комбинированной фармакотерапии [20].

Цель исследования: оценка эффективности использования ПЭГ в качестве препарата 2-й линии у пациентов с нерадикальной аденомэктомией и резистентностью к АС1.

Методы

В исследование были включены 43 пациента (19 мужчин и 24 женщины). Средний возраст составил 49 ± 14 лет ($M \pm s$) в диапазоне от 23 до 74 лет, средний возраст диагноза – 41 ± 12 лет, длительность лечения АМ – $8,0 \pm 7,3$ года, объем аденомы гипофиза – $2,7 \pm 5,4$ см³. Исходный уровень ИФР-1 при постановке диагноза составил 833 ± 297 нг/мл, исходная величина ИИ (частное от деления концентрации ИФР-1 на показатель верхней возрастной нормы – ИФР-1/ВВН) – $3,2 \pm 1,3$. Ранее хирургическое пособие проводилось 38 (88%) пациентам (трансфеноидальная аденомэктомия), четверым из них – повторно. Лучевая терапия (включая стереотаксическую радиохирургию) назначалась 9 (21%) больным. Все пациенты на момент включения в клиническую группу получали терапию

АС1 (продленные формы октреотида 30 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней [6 человек] или ланреотид Аутожел 120 мг подкожно 1 раз в 28 дней [37 человек]) в качестве монотерапии, а также в комбинации с каберголином (12 человек с дозой от 1,5 до 3 мг в неделю). Несмотря на большую длительность фармакотерапии (63 ± 49 месяцев с максимальным интервалом до 178 месяцев), никем из пациентов не была достигнута медикаментозная ремиссия АМ. Среднее содержание ИФР-1 составило 433 ± 171 нг/мл, средняя величина ИИ – $1,9 \pm 0,7$. У 26 (60%) из 43 пациентов выявлено нарушение углеводного обмена, у 24 (56%) пациентов – избыточная масса тела (ИМТ – $34,0 \pm 3,9$ кг/м²). Пятнадцати больным проведен ИГА фрагментов удаленной опухоли с целью установления морфологического диагноза, рецепторного фенотипа и пролиферативной активности опухолевых клеток (исследование проводилось в Референс-Центре патоморфологических, иммуногистохимических и радиологических методов исследований ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ).

Всем включенным в исследование пациентам дополнительно к лечению АС1 назначен ПЭГ (Сомаверт), прием каберголина был отменен. Стартовая доза ПЭГ составила 10–15 мг (нагрузочная доза – 40–60 мг). На фоне лечения каждые 1–3 месяца в зависимости от необходимости титрации дозы проводился динамический контроль уровня ИФР-1, ИИ, печеночных трансаминаз, показателей углеводного обмена. Контроль размеров соматотрофной аденомы проводился каждые 6 месяцев с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастным усилением. Объем исходной и резидуальной опухоли вычислялся по формуле De Chiro & Nelson. Биохимическая ремиссия АМ регистрировалась при значении ИИ, равном ≤ 1 . Длительность лечения в настоящий момент составляет от 3 до 21 месяца (у 30 пациентов ≥ 6 месяцев).

Статистический анализ производился с помощью пакета программ «Statistica-12». Меры центральной тенденции и дисперсии количествен-

ных признаков, имевших приближенно нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического (M) и среднего квадратического отклонения (s). Анализ зависимостей проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Данные предварительного обследования представлены в таблице.

Как следует из таблицы, представленная группа больных исходно отличалась ранним возрастом диагноза, большими размерами опухоли с высокой секреторной активностью и низкой чувствительностью к АС1, что характерно для РГА, отличающихся агрессивным и рецидивирующим течением. Подтверждением вышесказанного являются данные ИГА, указывающие на то, что у 14 (93 %) из 15 пациентов с окончательным морфологическим диагнозом присутствует РГА с высоким значением пролиферативного индекса Ki-67 ($13,1 \pm 24,7\%$) и низким соотношением баллов экспрессии 2-го к 5-му подтипам ССР (по шкале IRS), равным $0,8 \pm 0,6$. Для плотно гранулированных аденом (ПГА) данное соотношение составляет $>2,5$. Также важно отметить, что величина снижения уровня ИФР-1 через 3 месяца от начала терапии (в %), которая является отрезной точкой для определения эффективности АС1 в долгосрочной перспективе, в данной группе пациентов составила всего $28 \pm 21\%$, что подтверждает наличие резистентности к данному варианту фармакотерапии.

На фоне проводимого комбинированного лечения (АС1+ПЭГ) средний уровень ИФР-1 снизился с 433 ± 171 до 237 ± 91 нг/мл ($p=0,0064$), величина ИИ – с $1,9 \pm 0,7$ до $1,1 \pm 0,4$ ($p=0,0089$; рис. 1, 2).

Исходя из промежуточных итогов, во всей группе биохимической ремиссии достигли 56% пациентов, а из 30 больных, получавших лечение ≥ 6 месяцев, 17 (57%) в настоящий момент находятся в стадии контроля АМ. В группе пациентов, достигших медикаментоз-

Рис. 1. Динамика уровня ИФР-1 на фоне лечения ПЭГ

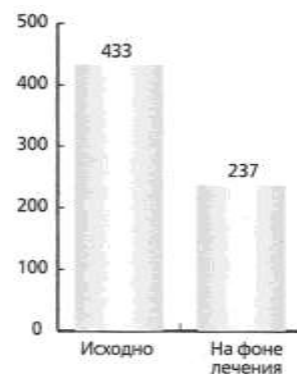
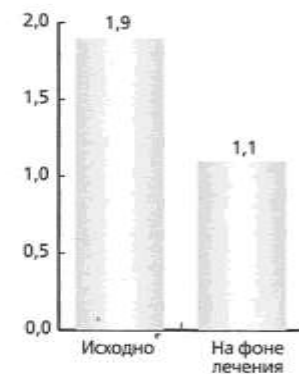


Рис. 2. Динамика уровня ИИ на фоне лечения ПЭГ



Примечание. ИИ – ИФР-1 индекс.

ной ремиссии, у семи была снижена терапевтическая доза АС1 путем увеличения межинъекционного интервала ланреотида Аутожел до 6–8 недель или полной отмены терапии АС1 (рис. 3).

В связи с отсутствием медикаментозной ремиссии 26 пациентам потребовалась титрация дозы с 10 до 15–20 мг/сут. В настоящее время ПЭГ в дозе 10 мг, 15, 20 мг получают 16, 8 и 16 пациентов соответственно. При этом полная ремиссия наблюдается в 75%, 38 и 50% случаев соответственно. Одна пациентка в настоящий момент получает 30 мг (величина ИИ через 1 месяц с начала использования максимальной дозы препарата составила 1,45 против 3,03 исходно).

Если говорить о возможных причинах неполной ремиссии АМ у оставшихся 16 (44%) пациентов, то они обусловлены известными и хорошо описанными обстоятельствами,

включая исходный высокий уровень ИИ ($>2,7$) у 4 (25%), наличие нарушенного углеводного обмена у 13 (81%) и избыточной массы тела у 11 (69%) пациентов, а также превалирование лиц женского пола: 10 (62%). Отмечается прямая корреляция между итоговым уровнем ИИ, с одной стороны, и исходными показателями ИИ ($r=0,45$; $p=0,003$), ИМТ ($r=0,44$; $p=0,011$), уровнем гликемии ($r=0,38$; $p=0,034$) и исходной величиной гликозилированной гемоглобина – HbA_{1c} ($r=0,45$; $p=0,014$), с другой (рис. 4–6). Полученные результаты подтверждают данные других исследователей относительно негативного влияния этих факторов на чувствительность к лечению, что требует назначения более высоких насыщающих и стартовых доз ПЭГ [18, 19].

Мета-анализ 13 проспективных исследований, в которых приняли

Таблица Анамнестические и клинические данные пациентов, включенных в исследование

Принимают участие в исследовании	43 (19 мужчин и 24 женщины)
Паспортный возраст	49+14 лет
Возраст диагноза	41+12 лет
Длительность активной стадии	8,0+7,3 г
Нерадикальная аденомэктомия	38 (у 4 повторно)
Лучевая терапия	9
Длительность неэффективной терапии АС1 в максимальных дозах нередко в комбинации с каберголином	63+49 месяцев
Уровень ИФР-1 до начала лечения	433+171 нг/мл
Величина ИФР-1 индекса до начала лечения	1,9+0,7
Объем опухоли	2,7+5,4 см ³
Стартовая доза препарата Сомаверт	10–15 мг п/к
Длительность лечения	3–21 месяц

Рис. 3. Эффективность комбинированного лечения АС1+ПЭГ

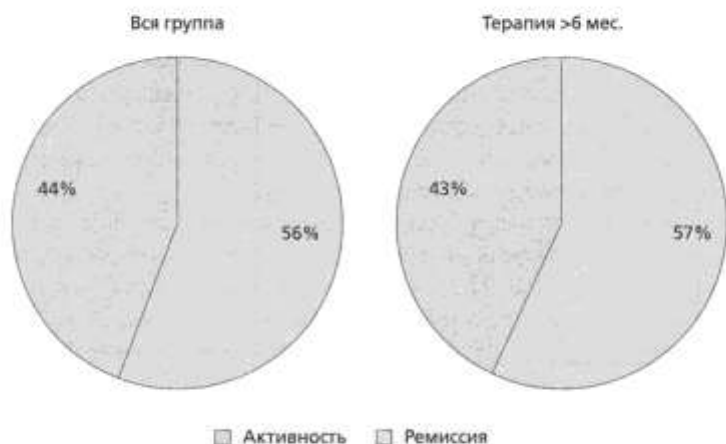
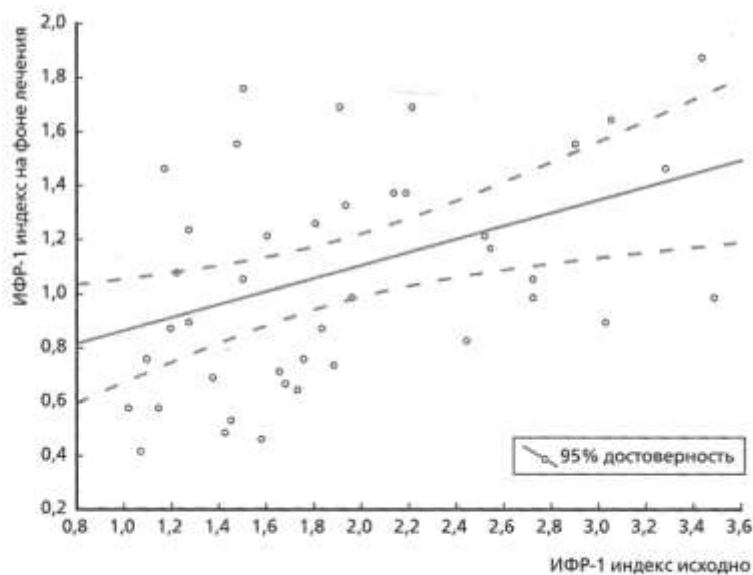


Рис. 4. Корреляция между исходным и итоговым показателями ИИ на фоне лечения ПЭГ



Примечание. ИИ – ИФР-1 индекс.

участие 435 пациентов, показал, что пациентам с сахарным диабетом (СД) и ожирением требовалась более высокая средняя доза ПЭГ (18,2 против 15,3 мг/сут). Эти результаты подтверждают более ранний отчет ACROSTUDY, в котором обнаружено: 56 пациентов, которым требовалось >30 мг ПЭГ в сутки для достижения нормализации ИФР-1, были моложе, имели более высокий ИМТ, а также были более склонны к СД и артериальной гипертензии. Эти результаты также свидетельствуют о том, что пациентам с СД

и/или избыточной массой тела требуются более высокие стартовые дозы ПЭГ и более активное титрование препарата для нормализации уровня ИФР-1 [19, 21].

В целом, по нашим данным, переносимость препарата была хорошей. За весь период наблюдения у больных отмечалось небольшое увеличение уровней печеночных трансаминаз, не превышавшее референсных значений: аланинаминотрансфераза – $25,7 \pm 17,1$ против $21,9 \pm 14,1$, аспартатаминотрансфераза – $25,1 \pm 16,3$ против

$21,8 \pm 7,1$, γ -глутамилтранспептидаза – $36,0 \pm 40,3$ против $27,7 \pm 21,0$ ЕД/л. Лишь в одном случае у пациентки с сопутствующим стеатогепатитом выявлено значительное превышение уровня γ -глутамилтранспептидазы 252 против 109 ЕД/л, потребовавшее отмены ПЭГ. По данным M. Fleseriu et al., повышение уровня печеночных трансаминаз на фоне длительного лечения ПЭГ зарегистрировано у 3,2% пациентов [16]. В нашем случае эта величина составила 2,3%.

Что касается динамики показателей углеводного обмена на фоне комбинированного лечения, в целом отмечено незначительное снижение гликемии натощак: $6,3 \pm 1,7$ против $6,4 \pm 1,7$ ммоль/л и HbA_{1c} $6,2 \pm 1,2$ против $6,3 \pm 1,1$ %. Стоит отметить, что отсутствие ухудшения углеводного обмена является отличительной особенностью ПЭГ по сравнению с АС 1-го и особенно 2-го поколения.

Тщательный контроль размеров аденомы гипофиза, по данным МРТ с контрастным усилением, не выявил отрицательной динамики. Объем аденомы гипофиза на фоне комбинированного лечения составил $3,3 \pm 5,6$ против $3,3 \pm 5,0$ см³ исходно. Согласно протоколу ACROSTUDY, значимым изменением опухолевого размера является увеличение наибольшего диаметра > 3 мм или опухолевого объема >20%. По данным разных авторов, величина продолженного роста при монотерапии ПЭГ составляет от 3,7 до 7,1% [16–18]. В нашем случае, несмотря на повышенные значения Ki-67, существенных изменений объема опухоли не зарегистрировано. По данным литературы, продолженный опухолевый рост наблюдается в течение 1-го года лечения ПЭГ и может отражать агрессивный характер опухолевого развития или быть следствием прекращения лечения АС (ребаунд-эффект) [16]. В работе A. Bianchi et al., отмечено, что только у 1 из 35 наблюдаемых пациентов выявлен небольшой рост (>25%) резидуальной аденомы, который в дальнейшем не прогрессировал после 6 месяцев лечения. У данного пациента отмечалось агрессивное течение заболевания с плохим контролем, несмотря на активное лечение (40 мг ПЭГ

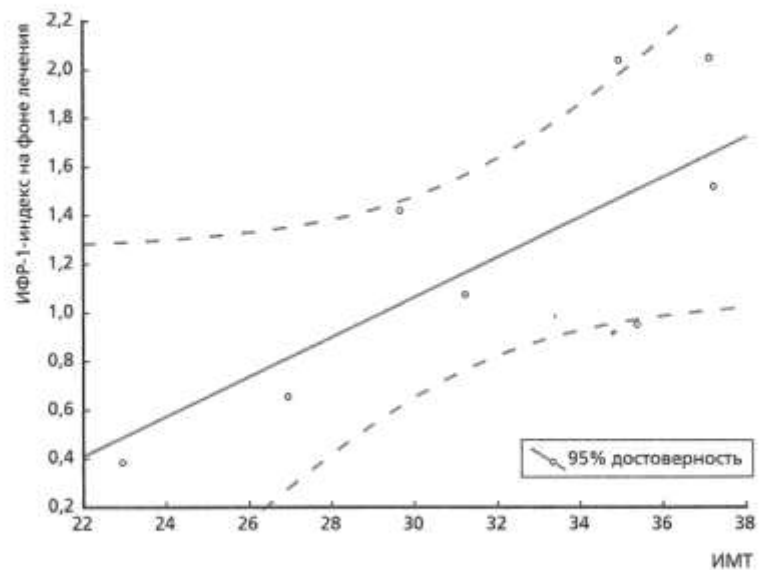
и 120 мг ланреотида Аутожелъ каждые 4 недели [22]. Согласно результатам ACROSTUDY, за 10 лет наблюдения продолженный рост имел место лишь в 3,75% случаев (83/2221). Тем не менее, принимая во внимание, что большая часть наблюдаемых нами пациентов, по данным ИГА, имеют РГА, отличающиеся повышенной митотической активностью и высоким риском малигнизации, представляется обоснованным регулярное проведение МРТ резидуальной опухоли для своевременного выявления отрицательной динамики.

Таким образом, за 1,5-годовой период наблюдения у пациентов не было зарегистрировано значительных побочных эффектов, приведших к отмене ПЭГ (кроме 1 случая). Представленные данные согласуются с результатами японского постмаркетингового наблюдения за эффективностью лечения ПЭГ в обычной клинической практике, подтвердившего отсутствие у больных серьезных проблем с безопасностью препарата. Нормализация уровня ИФР-1 за 5 лет лечения ПЭГ достигнута у 53,5% больных (130/243) [23]. Однако стоит отметить, что необходимость ежедневного введения препарата и, соответственно, наличие некоторого обременения для пациентов, возможно, требуют рассмотрения иных терапевтических схем с менее частым введением препарата для повышения приверженности лечению.

Обсуждение

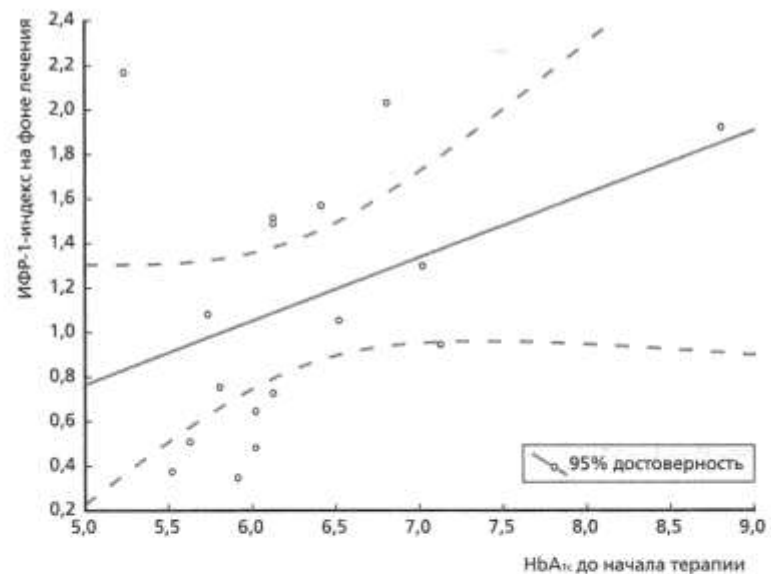
Основные задачи лечения АМ: достижение контроля гиперсекреции ГР, предотвращение последствий масс-эффекта и повышение качества жизни с минимальными побочными эффектами. Согласно консенсусному соглашению, применение ПЭГ в качестве монотерапии (или комбинации с АС1) рекомендуется пациентам, у которых отсутствует чувствительность к АС1, т.е. снижение уровня ИФР-1 составляет менее 20%. В работе E.C. Soormans et al. рекомендуется комбинация ПЭГ и АС1 в качестве второй линии лечения при всех случаях отсутствия чувствительности, определяемой как сохранение величины ИИ >1,3 [24].

Рис. 5. Корреляция между итоговым показателем ИИ и ИМТ на фоне лечения ПЭГ



Примечание. ИИ – ИФР-1 индекс.

Рис. 6. Корреляция между итоговым показателем ИИ и HbA_{1c} на фоне лечения ПЭГ

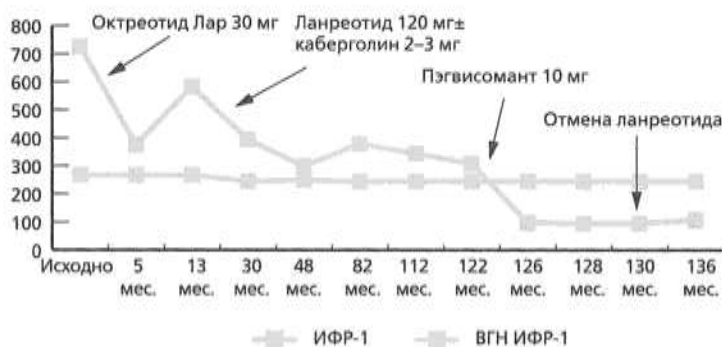


Примечание. ИИ – ИФР-1 индекс.

Клинические результаты проекта ACROSTUDY показывают, что поддержание контроля по мере увеличения длительности лечения требовало постепенного повышения дозы препарата (с 14,0 мг за 1-й год до 18 мг/сут на 10-й год лечения), причем более значительного у лиц с сохра-

няющейся активностью заболевания. Что же касается терапевтических схем, то примерно 53,3% получали ПЭГ в качестве монотерапии, тогда как в остальных случаях применялось комбинированное лечение (ПЭГ+АС и/или агонист дофамина). Последняя тактика активно использовалась

Рис. 7. Схема лечения пациентки Д.



Примечание. ВГН – верхняя граница половозрастной нормы.

пациентами с агрессивным течением АМ, большими размерами опухоли и частичной резистентностью к АС1 [12]. По мнению M. Gadelha et al., комбинация ПЭГ с АС1 позволяет пациентам с частичной резистентностью достигать контроля заболевания в 80% случаев [6, 25].

В ходе проспективного рандомизированного исследования V. Bonert et al., апробированы различные режимы 24–32-недельной комбинированной терапии у 52 больных АМ, резистентных к максимальным дозам АС1. Авторы показали, что предложенная ими комбинация низких доз АС1 (октреотида LAR 10 мг/28 дней) или ланреотида (60 мг/28 дней) в сочетании с еженедельным приемом ПЭГ (40–160 мг в неделю) способствовала достижению биохимического контроля у 96% больных при значительно меньших финансовых затратах по сравнению с другими режимами приема: (октреотид LAR 30 мг или ланреотид 120 мг/28 дней+ПЭГ 40–160 мг/нед.) или (октреотид LAR 10 мг или ланреотид 60 мг/28 дней+ПЭГ 15–60 мг/сут). Стоимость лечения в среднем составила 9837 ± 1375 против 14261 ± 1645 и 22543 ± 11158 долл. США в месяц соответственно. Таким образом, авторы делают вывод, согласно которому режим низких доз АС1 в сочетании с еженедельным приемом ПЭГ представляет собой новый вариант дозирования для достижения экономически эффективного, оптимального биохимического контроля у пациентов с неконтролируемой АМ,

требующих комбинированной терапии [26].

По мнению многих исследователей, комбинированное лечение, воздействующее на различные патогенетические механизмы развития заболевания, обеспечивает более надежный контроль соматотропной функции и уменьшение суммарной дозы препаратов. Поскольку монотерапия ПЭГ не уменьшает объема опухоли, то его комбинация с АС1 блокирует продолженный рост аденомы гипофиза у большинства пациентов. В данном случае играет роль антипролиферативный эффект АС1, который реализуется независимым путем в отличие от антисекреторного действия [1, 27, 28].

Поскольку эффективность ПЭГ как ингибитора рецепторов ГР зависит от его концентрации в крови, действие АС1, направленное на подавление опухолевой секреции ГР, снижает его содержание и уменьшает потребность в препарате. Из сказанного следует, что терапевтическая доза ПЭГ зависит от дозы АС1. Кроме того, следует учитывать и внегипофизарное действие АС1, проявляющееся: а) снижением численности и экспрессии рецепторов ГР в печени в результате уменьшения концентрации инсулина в портальной системе; б) ингибирующим действием на секрецию ИФР-1 гепатоцитами; в) повышением концентрации ПЭГ в крови. Таким образом, прямое и опосредованное действие АС объясняет снижение терапевтической дозы ПЭГ при комбинированном лечении [29].

Ниже представлено два клинических случая использования ПЭГ.

Клинический случай 1

Пациентке Д. 52 лет со стажем АМ 19 лет (исходный уровень ИФР-1 – 511 нг/мл, величина ИИ – 1,21) проведена нерадикальная трансфеноидальная аденомэктомия, после чего назначена фармакотерапия АС1 (октреотид Лар 30 мг/28 дней, ланреотид 120 мг/28 дней) в сочетании с каберголином (до 3 мг/нед.). На этом фоне уровень ИФР-1 сохранялся выше референсных значений (299–583 нг/мл). В августе 2020 г. к лечению был добавлен ПЭГ в дозе 10 мг ежедневно, каберголин был отменен. Через 2 месяца была зарегистрирована медикаментозная ремиссия АМ (ИФР-1 – 98 нг/мл, ИИ – 0,4). В дальнейшем постепенно увеличивался межинъекционный интервал введения ланреотида до 8 недель (ИФР-1 – 95 нг/мл). После получения результатов МРТ гипофиза с контрастным усилением (отсутствие визуализации аденомы) принято решение об отмене ланреотида (рис. 7). На фоне монотерапии ПЭГ величина ИИ составила 0,44.

Клинический случай 2

Пациентке Ш. 64 лет со стажем АМ 9 лет (исходный уровень ИФР-1 – 1250 нг/мл, величина ИИ – 3,25; объем аденомы гипофиза – 5,07 см³), в связи с нерадикально проведенной трансназальной аденомэктомией назначена вторичная фармакотерапия ланреотидом 120 мг/28 дней с последующим добавлением каберголина 3 мг/нед., которая не привела к биохимической ремиссии (ИФР-1 – 272–316 нг/мл). В марте 2021 г. к лечению был добавлен ПЭГ в дозе 10 мг ежедневно, каберголин отменен, однако уровень ИФР-1 оставался повышенным (ИИ – 1,38). В июне 2021 г. доза ПЭГ увеличена до 20 мг, что привело к нормализации ИФР-1 уже через месяц (ИИ – 0,91) (рис. 8). Длительность эффективного лечения на данный момент составляет 8 месяцев (величина ИИ – 0,71).

Заключение

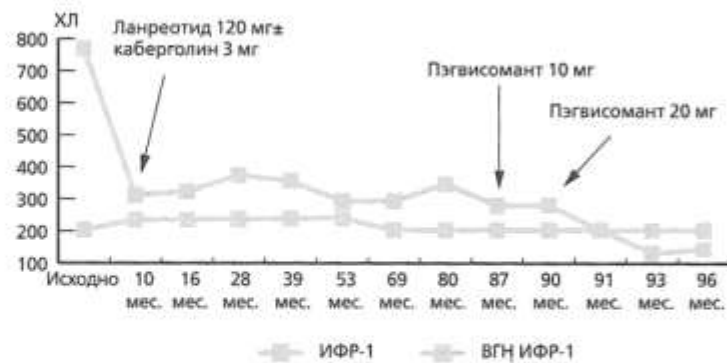
Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод: подключение ПЭГ к лечению

пациентов, плохо контролируемых при высокодозной монотерапии АСИ, обеспечивает достаточный биохимический и опухолевый контроль при минимальных побочных эффектах. Дальнейшее накопление клинического материала с апробацией дифференцированных режимов лечения позволит повысить эффективность фармакотерапии и уменьшить суммарную терапевтическую дозу препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Рис. 8. Схема лечения пациентки Ш.



Примечание. ВГН – верхняя граница половозрастной нормы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lim D.S.T., Fleseriu M. Personalized Medical Treatment of Patients With Acromegaly. *Rev Endocr Pract.* 2022;28(3):321–32. Doi: 10.1016/j.eprac.2021.12.017.
- Gadelha M.R., Kasuki L., Lim D.S.T., Fleseriu M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr Rev.* 2019;40(1):268–32. Doi: 10.1210/er.2018-00115.
- Lopes M.B.S. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol.* 2017; 134(4):521–35.
- Akirov A., Asa S.L., Amer L., et al. The Clinicopathological Spectrum of Acromegaly. *J Clin Med.* 2019;8(11):1962. Doi: 10.3390/jcm8111962.
- Ezzat S., Caspar-Bell G.M., Chik C.L., et al. Predictive markers for postsurgical medical management of acromegaly: a systematic review and consensus treatment guideline. *Endocr Pract.* 2019;25(4):379–93. Doi:10.4158/EP-2018-0500.
- Gadelha M.R., Wildemberg L.E., Kasuki L. The Future of Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2):297–308. Doi: 10.1210/clinem/dgab726.
- Sahakian N., Castinetti F., Brue N., Cuny N. Current and Emerging Medical Therapies in Pituitary Tumors. *J Clin Med.* 2022;11(4):955. Doi:10.3390/jcm11040955.
- Fleseriu M., Biller B.M.K., Freda P.U., et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021;24(1):1–13. doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7.
- Vegenas-Moreno E., Vazquez-Borrego M.C., Dios E., et al. Association between dopamine and somatostatin receptor expression and pharmacological response to somatostatin analogues in acromegaly. *J Cell Mol Med.* 2018;22(3):1640–49. Doi: 10.1111/jcmm.13440.
- Corica G., Ceraudo M., Campana C., et al. Octreotide-Resistant Acromegaly: Challenges and Solutions. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:379–91. Doi: 10.2147/TCRM.S183360.
- Asa S.L., Casar-Borota O., Chanson P., et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): An International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24:CS–8. Doi: 10.1530/ERC-17-0004.
- Gomes-Porras M., Cardenas-Salas J., Alvares-Escuela C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: A Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1682. Doi: 10.3390/ijms21051682.
- Colao A.A.L., Bronstein M.D., Brue T., et al. Pasireotide for acromegaly: long-term outcomes from an extension to the Phase III (PAOLA) study. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(6):583. Doi:10.1530/EJE-19-0762.
- Bollerslev J., Heck A., Olarescu N.C. Management of endocrine disease: individualised management of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(2):57–71. Doi: 10.1530/EJE-19-0124.
- Giustina A., Arnaldi G., Bogazzi F., et al. Pegvisomant in Acromegaly: An Update. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(6):577–89.
- Fleseriu M., Führer-Sakel D., van der Lely A.J. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):525–38. Doi: 10.1530/EJE-21-0239.
- Van der Lely A.J., Bernabeu I., Cap J., et al. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(3):325–33. Doi: 10.1530/EJE-10-0867.
- Buchfelder M., van der Lely A.J., Biller B.M. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(6):419–27. Doi: 10.1530/EJE-18-0616.
- Leonart L.P., Tonin F.S., Ferreira V.L., et al. Effectiveness and safety of pegvisomant: a systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. *Endocrine.* 2019;63(1):18–26. Doi: 10.1007/s12020-018-1729-7.
- Пронин Е.В., Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин В.С. Опыт использования пэгвисоманта в комбинированном лечении акромегалии. *Фарматека.* 2020;27(12):64–72. [Pronin E.V., Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., Pronin V.S. Experience of using pegvisomant in the combined treatment of acromegaly. *Farmateka.* 2020;27(12):64–72. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/pharmateka.2020.12.64-72.
- Brue T., Lindberg A., van der Lely A.J., et al. Diabetes in patients with acromegaly treated with pegvisomant: observations from ACROSTUDY. *Endocrine.* 2019;63(3):563–72. Doi: 10.1007/s12020-018-1792-0.
- Bianchi A., Valentini F., Iuorio R.M., et al. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: a retrospective analysis of clinical practice and outcomes. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013;32:40. Doi: 10.1186/1756-9966-32-40.
- Yamaguchi H., Shimatsu A., Okayama A., Sato T. Long-term safety and treatment outcomes

of pegvisomant in Japanese patients with acromegaly: results from the post-marketing surveillance. *Endocr J.* 2020;67(2):201–10. Doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0266.

24. Coopmans E.C., van Meyel S.W.F., van der Lely A.J., Neggers S.J.M.M. The position of combined treatment in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;63(6):646–52. Doi: 10.20945/2359-3997000000195.

25. Boguszewski C.L., Huayllas M.K.P., Vilar L., et al. Brazilian multicenter study on pegvisomant treatment in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63:328–36.

26. Bonert V., Mirocha J., Carmichael J., et al. Cost-effectiveness and efficacy of a novel combination regimen in acromegaly: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):dgaa444. Doi: 10.1210/clinem/dgaa444.

27. Ragonese M., Grottolli S., Maffei P., Alibrandi A., et al. How to Improve Effectiveness of Pegvisomant Treatment in Acromegalic Patients. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(5):575–81. Doi: 10.1007/s40618-017-0773-0.

28. Strasburger C.J., Mattsson A., Wilton P., et al. Increasing Frequency of Combination Medical Therapy in the Treatment of Acromegaly With the GH Receptor Antagonist Pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* 2018;178 (4):321–29. Doi: 10.1530/EJE-17-0996.

29. Neggers S.J.M.M., Muhammad A., van der Lely A.J. Pegvisomant treatment in acromegaly. *Neuroendocrinol.* 2016;103:59–65. Doi: 10.1159/000381644.

Поступила / Received: 03.03.2022

Принята в печать / Accepted: 25.03.2022

Автор для связи: Евгений Вячеславович Пронин, врач-эндокринолог, Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва, Россия; r-wp@mail.ru
 Corresponding author: Evgeny V. Pronin, Endocrinologist, Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; r-wp@mail.ru

ORCID:

Е.В. Пронин (E.V. Pronin), <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>

Т.М. Алексеева (T.M. Alekseeva), <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>

М.Б. Анциферов (M.B. Antsiferov), <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>

ПОДПИСКА

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!
 Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2022 год: **1 200** рублей

Оформить подписку Вы можете на сайте www.bionika-media.ru или обратившись по телефону: 8(495) 786-25-41 и по e-mail: podpiska@bionika.ru

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.

Реклама

bionika media

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК



МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

© Коллектив авторов, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.4.69-75>

Применение анкеты диабет-скрининга у пациентов с псориазом

М.А. Моржанаева¹, Е.В. Свечникова^{1,2}, Е.В. Щепкина³, А.И. Кузнецов⁴

¹ Кафедра дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

² Отделение дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника № 1 УДП РФ, Москва, Россия

³ ООО «Техдепартамент» статистика для медицины, Химки, Россия

⁴ Московский авиационный институт (Национальный исследовательский университет), Москва, Россия

Application of the diabetes screening questionnaire in patients with psoriasis

M.A. Morzhanaeva¹, E.V. Svechnikova^{1,2}, E.V. Shchepkina³, A.I. Kuznetsov⁴

¹ Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

² Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ ООО Tekhdepartament, Khimki, Russia

⁴ Moscow Aviation Institute (National Research University), Moscow, Russia

Обоснование. Псориаз, протекающий на фоне нарушений углеводного обмена, имеет тяжелое течение и значительно ухудшает качество жизни и прогноз пациентов. Именно поэтому задачей современного здравоохранения является разработка новых доступных инструментов скрининга сахарного диабета для ранней диагностики и подбора рациональной терапии.

Цель исследования: оценить прогностическую ценность (эффективность) анкеты диабет-скрининга для прогнозирования сахарного диабета у пациентов с псориазом в сопоставлении с традиционными вариантами выявления заболеваний с начислением баллов.

Методы. В исследовании участвовали 410 пациентов с разными формами псориаза, находившихся на стационарном лечении в дерматологическом отделении НОККВД. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов, определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергшейся воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Для получения модели предсказания наличия/отсутствия диабета у пациентов с псориазом использован множественный логистический регресс (МЛР).

Основные результаты. Точность полученной модели DEWS1&2+Таблица сумм баллов прогнозирования диабета у пациентов с псориазом составляет 85,6%.

Заключение. Признание псориаза системным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением, распространенным дисиммунным фоном и дисметаболическим окружением, позволяет нам расширить профилактический и терапевтический подход к псориазу.

Ключевые слова: псориаз, сахарный диабет, анкета диабет-скрининга, маркеры сахарного диабета, симптом «псориазического треугольника», метаболический синдром

Для цитирования: Моржанаева М.А., Свечникова Е.В., Щепкина Е.В., Кузнецов А.И. Применение анкеты диабет-скрининга у пациентов с псориазом. Фарматека. 2022;29(4):69–75. doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.69-75

Background. Psoriasis against the background of carbohydrate metabolism disorders has a severe course and significantly worsens the quality of life and prognosis of patients. For this reason, the task of modern health care is to develop new affordable diabetes screening tools for early diagnosis and selection of rational therapy.

Objective. Evaluation of the predictive value (effectiveness) of the diabetes screening questionnaire for predicting diabetes mellitus in patients with psoriasis in comparison with traditional scoring methods for diagnosing diseases.

Methods. The study involved 410 patients with various forms of psoriasis, who were admitted in the Dermatology Department of the Novosibirsk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary. As a quantitative measure of the effect when comparing relative indicators, we used the odds ratio, defined as the ratio of the probability of an event occurring in a group exposed to a risk factor to the probability of an event occurring in the control group. Multiple logistic regression (MLR) was used to obtain a predictive model for the presence/absence of diabetes in patients with psoriasis.

Results. The accuracy of the obtained model DEWS1&2 + Diabetes Prediction Score Table in patients with psoriasis was 85.6%.

Conclusion. The recognition of psoriasis as a systemic disease characterized by chronic inflammation, a widespread dysimmune background, and a dysmetabolic environment allows to expand the preventive and therapeutic approach to psoriasis.

Keywords: psoriasis, diabetes mellitus, diabetes screening questionnaire, markers for diabetes mellitus, psoriatic triangle symptom, metabolic syndrome

For citations: Morzhanaeva M.A., Svechnikova E.V., Shchepkina E.V., Kuznetsov A.I. Application of the diabetes screening questionnaire in patients with psoriasis. Farmateka. 2022;29(4):69–75. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.69-75

Введение

Псориаз – это иммуноопосредованное воспалительное заболевание, характеризующееся гиперпролиферацией кератиноцитов и активацией Т-лимфоцитов, с распространенностью в мире 2–4% [1]. В свою очередь сахарный диабет 2 типа (СД2) – это сложное заболевание многофакторной этиологии, характеризующееся периферической и печеночной инсулинорезистентностью, а также нарушением секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Патогенетическая связь между псориазом и СД2 может быть прослежена прежде всего в увеличении уровня фактора некроза опухоли- α при псориазе, который играет важную роль в патогенезе инсулинорезистентности, за счет снижения тирозинкиназной активности инсулина [2]. Кроме того, была исследована ось интерлейкин-23/Th17 и ее активация, которая является центральной в объяснении коморбидности кардиометаболического псориаза [3, 4].

Цель исследования: оценить прогностическую ценность (эффективность) анкеты диабет-скрининга для прогнозирования СД у пациентов с псориазом в сопоставлении с традиционными вариантами выявления заболеваний с начислением баллов.

Задачи исследования:

1. Установить основные предикторы развития СД у больных псориазом.
2. Разработать адекватный тест для профилактики риска развития СД у больных псориазом.
3. Определение диагностической и прогностической ценности теста в выявлении риска развития/наличия СД у больных псориазом.

Методы

В исследовании участвовали 410 пациентов с разными формами псориаза, находившихся на стационарном лечении в дерматологическом отделении НОККВД. Возраст пациентов варьировался от 26 до 68 лет, длительность заболевания от 6 месяцев до 32 лет. У всех пациентов был диагностирован псориаз средней или тяжелой степени тяжести. Все пациенты были разделены на две группы. Первая группа включила пациентов с

псориазом и ранее диагностированным нарушением углеводного обмена (Группа 1, $n=210$), вторая группа включила пациентов с псориазом без ранее диагностированного нарушения углеводного обмена (Группа 2, $n=200$). Выделенные группы были сопоставимыми по полу (1-я группа: мужчин – 114 [54,3%], женщин – 96 [45,7%]; 2-я группа: мужчин – 116 [58,0%], женщин – 84 [42,0%]; $p=0,4490$) и возрасту (1-я группа: 49,0 [42,0; 57,0] лет, 2-я группа: 48,0 [42,0; 56,0], $p=0,2406$). Обеим группам предлагалось заполнить анкету диабет-скрининга пациентов с псориазом.

Дизайн исследования: поперечное одноцентровое сравнительное нерандомизированное исследование. Исследование точности, чувствительности и специфичности теста.

Выборка: минимальный объем выборки при уровне значимости 5% для сохранения статистической мощности в 80% составляет 396 участников. Выборки в 410 пациентов достаточно для того, чтобы выявить различия в оценке отдельных показателей.

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python, 3.8).

Для расчетов использованы встроенные функции из модулей Statsmodels, api и Scipy. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в независимых группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергшейся воздействию факто-

ра риска, к вероятности наступления события в контрольной группе.

С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемая за 1.

Для получения модели предсказания наличия/отсутствия СД у пациентов с псориазом был использован множественный логистический регресс (МЛР). Для оценки качества построенной модели использованы следующие критерии: точность, чувствительность, специфичность, FPR, FNR, тест Вальда и ROC AUC [6]. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди факторов высокого риска развития СД особое значение имеют следующие первичные факторы, которые может оценить сам пациент (**жалобы пациента**, 1-я часть анкеты): жажда, увеличение количества мочи, повышенный аппетит, сухость во рту, кожный зуд, потеря/прибавка веса за последние 3 месяца, длительная заживляемость ран, снижение остроты зрения за последнее время, боли в ногах, повышение артериального давления за последнее время, СД у родственников, повышение уровня глюкозы крови за последнее время. Следует отметить, что эти факторы весьма субъективны, т.к. их оценивает сам пациент по собственным ощущениям и наблюдениям. Факторы, которые оценивает врач, т.н. **кожные маркеры** (2-я часть анкеты): симптом псориазического треугольника, кандидоз (кожи крупных складок, половых органов), эритразма, доброкачественный черный акантоз, акрохордоны, стрии, псориазическая онихопатия (симптом наперстка, симптом масляного пятна, онихогрифоз, дистрофии, другие заболевания ногтей), повышенная сухость кожных покровов, зуд различной степени интенсивности, очаги поражения локализующиеся в крупных складках,

рубеоз кожи лица и ограниченная подвижность суставов. Эти факторы очень важны, т.к. являются объективными: они либо есть, либо их нет.

Нам представлялось интересным уточнить, какие из этих факторов/симптомов имеют наибольшую предсказательную силу и могут быть использованы для принятия решения о подозрении СД у больного псориазом. Изначально были рассмотрены предварительные стандартные шкалы:

PSS1 – Preliminary Standard Scale (1-я часть анкеты)

Наличие двух и более положительных ответов в первой части анкеты говорит о необходимости проведения дополнительных исследований для диагностики нарушений углеводного обмена, т.к. это классические жалобы пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, СД или метаболическим синдромом.

PSS2 – Preliminary Standard Scale (2-я часть анкеты)

Наличие двух и более кожных маркеров СД во второй части анкеты говорит о вероятности его развития или наличия у пациента с псориазом (табл. «Анкета «Диабет-скрининг у пациентов с псориазом»). Для оценки качества предложенных моделей и определения их информативности (точности прогноза) мы рассчитали вероятность развития СД у больных псориазом, после чего сравнили полученные результаты с реальными данными в каждом конкретном наблюдении (табл. 1, 2).

Рис. Распределение пациентов по сумме баллов шкал 1-ой и 2-ой частей анкеты



Качество результатов валидации полученных прогнозов оказалось неудовлетворительным. Поэтому было принято решение о модификации применения шкал для повышения точности предсказания. Для начала был построен график по суммам накопленных баллов по каждому пациенту. Мы получили, что области, где есть только пациенты с СД (желтая область) и без СД (зеленая область), четко выделяются (см. рисунок).

На основе данных рисунка и скорректированной табл. 3 нам удалось получить более точный прогноз. Но этот точный прогноз включил ответ по наличию или отсутствию СД лишь для 51 (12,4%) пациента. Остальные 359 (87,6%) пациентов получали рекомендацию консультации эндокринолога и

скрининг 1 раз в 6 месяцев. Но часть из них уже сейчас имели СД и нуждались в лечении.

Для решения этого вопроса на заключительном этапе были проведены однофакторные логистические регрессии по каждому фактору, отброшены статистически незначимые факторы, а затем на основе оставшихся факторов проведена МЛР с использованием модели Backward Stepwise (Likelihood Ratio). Данный метод применяется для предсказания вероятности возникновения некоторого события по значениям множества признаков. Для этого в математическую модель вводится зависимая переменная, принимающая лишь одно из двух значений: 0 (событие не произошло) и 1 (событие произошло), а также множество

Таблица 1. Сводная характеристика результатов апробации предварительных моделей PSS1 и PSS2 для прогноза СД у больных псориазом

Наблюдаемый результат	Предсказанный результат		Всего больных
	наличие СД	отсутствие СД	
PSS1			
Наличие СД	191	127	318
Отсутствие СД	19	73	92
Итого	210	200	410
PSS2			
Наличие СД	88	26	114
Отсутствие СД	122	174	296
Итого	210	200	410

Таблица 2. Информативность моделей PSS1 и PSS2

Эффективность	PSS1, %	PSS2, %
Точность (accuracy)	64,4	63,9
Специфичность (precision)	60,1	77,2
Чувствительность (recall)	91,0	41,9
Гипердиагностика (FPR)	63,5	13,0
Гиподиагностика (FNR)	9,0	58,1
ROC-AUC	63,7	64,5

Таблица 3. Алгоритм для тактики ведения пациента

Результат расчетов	Рекомендация пациенту
0 положительных ответов по 1-й части анкеты и 2 и менее по 2-й	Пациенту рекомендован диабет-скрининг 1 раз в год
Все остальные: от 1 до 7 положительных ответов по 1-й части анкеты и 2 и менее по 2-й, или 8 положительных ответов по 1-й части анкеты и 1 и менее по 2-й	У пациента выявлен риск развития преддиабета или СД. Рекомендована консультация эндокринолога и скрининг 1 раз в 6 месяцев
9 и более положительных ответов по 1-й части анкеты, или 3 и более положительных ответов по 2-й части, или 8 и более положительных ответов по 1-й части анкеты и 2 и более по 2-й	У пациента выявлена высокая вероятность преддиабета или СД. Требуется консультация эндокринолога для обследования, подбора терапии и профилактики осложнений

независимых переменных (признаков, или предикторов), на основе значений которых требуется вычислить вероятность принятия того или иного значения зависимой переменной [5].

Однофакторный логистический регресс

Исследование показало, что шансы развития СД у пациентов с псориазом статистически значимо выше ($p < 0,05$) при наличии следующих признаков (жалобы пациента; табл. 4): повышение уровня глюкозы за последнее время – 1208,18 [73,97; 19732,63]; повышение артериального давления – 20,03 [12,0; 33,42]; плохая заживляемость ран – 18,28 [11,08; 30,17]; сухость во рту – 9,5 [5,33; 16,94]; боли в ногах – 8,86 [5,45; 14,38]; потеря веса – 6,0 [1,33; 27,16]; увеличение количества мочи – 5,57 [3,0; 10,33]; жажда – 3,78 [2,35; 6,08]; прибавка веса – 3,34 [2,23; 5,0]; кожный зуд – 2,35 [1,58; 3,49]; СД у родственников – 1,72 [1,08; 2,75].

Следующие критерии могут быть исключены из модели предсказания, т.к.

шансы встретить пациента с этими факторами среди пациентов с псориазом и СД сопоставимо с шансом встретить эти факторы среди пациентов с псориазом без СД (причина: 95% ДИ, ОШ содержит 1): повышенный аппетит – 1,2 [0,79; 1,83]; снижение остроты зрения – 0,88 [0,43; 1,84].

Исследование показало, что шансы развития СД у пациентов с псориазом статистически значимо выше ($p < 0,05$) при наличии следующих признаков (кожных маркеров; табл. 5): очаги поражения в крупных складках – 8,89 [4,65; 16,98]; стрии – 6,62 [2,26; 19,39]; симптом псориазического треугольника – 5,78 [3,17; 10,54]; зуд различной степени интенсивности – 5,29 [2,73; 10,25]; кандидоз – 3,59 [1,42; 9,1]; ограниченная подвижность суставов – 2,57 [1,2; 5,49]; повышенная сухость кожных покровов – 2,02 [1,19; 3,43].

Следующие критерии могут быть исключены из модели предсказания, т.к. шансы встретить пациента с этими факторами среди пациентов с псориазом и СД сопоставимы с шансом встре-

тить эти факторы среди пациентов с псориазом без СД: доброкачественный черный акантоз – 8,74 [0,47; 163,34]; акрохордоны – 8,74 [0,47; 163,34]; диабетический рубец – 8,74 [0,47; 163,34]; эритразма – 6,86 [0,84; 56,28]; псориазическая онихопатия – 1,45 [0,89; 2,36].

Множественный логистический регресс

Все сказанное выше предопределило выбор факторов в качестве признаков (независимых факторов/предикторов) для включения в математическую модель прогнозирования СД. Значения параметров, указанные в табл. 6, свидетельствуют: все выделенные нами факторы являются предиктором развития СД у больных псориазом. При этом влияние выбранных признаков на конечный результат статистически значимо ($p < 0,05$). Данное обстоятельство позволило нам выделить для валидации три основных прогностических теста «Оценка раннего предупреждения диабета у больных псориазом»: DEWS1, DEWS2 и DEWS1&2:

Таблица 4. Признаки, которые может оценить сам пациент (жалобы пациента, 1-я часть анкеты)

	Пациенты с псориазом и СД (группа 1, n=210)	Пациенты с псориазом и без СД, (группа 2, n=200)	Доли		Критерий Хи-квадрат/точный критерий Фишера, p	Отношение шансов, ОР [95% ДИ]
			пациенты с псориазом и СД (группа 1, n=210), %	пациенты с псориазом без СД (группа 2, n=200), %		
1. Жажда	84	30	40,0	15,0	<0,001	3,78 [2,35; 6,08]
2. Увеличение количества мочи	62	14	29,5	7,0	<0,001	5,57 [3,0; 10,33]
3. Повышенный аппетит	68	57	32,4	28,5	0,3935	1,2 [0,79; 1,83]
4. Сухость во рту	95	16	45,2	8,0	<0,001	9,5 [5,33; 16,94]
5. Кожный зуд	126	78	60,0	39,0	<0,001	2,35 [1,58; 3,49]
6. Потеря веса	12	2	5,7	1,0	0,0086	6,0 [1,33; 27,16]
7. Прибавка веса	137	72	65,2	36,0	<0,001	3,34 [2,23; 5,0]
8. Плохая заживляемость ран	179	48	85,2	24,0	<0,001	18,28 [11,08; 30,17]
9. Снижение остроты зрения	15	16	7,1	8,0	0,7428	0,88 [0,43; 1,84]
10. Боли в ногах	124	28	59,0	14,0	<0,001	8,86 [5,45; 14,38]
11. Повышение артериального давления	182	49	86,7	24,5	<0,001	20,03 [12,0; 33,42]
12. Был ли СД у родственников	59	37	28,1	18,5	0,0218	1,72 [1,08; 2,75]
13. Отмечалось ли повышение уровня глюкозы крови за последнее время	210	52	100,0	26,0	<0,001	1208,18 [73,97; 19732,63]

Таблица 5. Признаки, которые оценивает врач (кожные маркеры, 2-я часть анкеты)

	Пациенты с псориазом и СД (группа 1, n=210)	Пациенты с псориазом и без СД (группа 2, n=200)	Доли		Критерий Хи-квадрат/точный критерий Фишера, p	Отношение шансов, ОР [95% ДИ]
			пациенты с псориазом и СД (группа 1, n=210), %	Пациенты с псориазом без СД, (группа 2, n=200), %		
1. Симптом псориазического треугольника	67	15	31,9	7,5	<0,001	5,78 [3,17; 10,54]
2. Кандидоз	21	6	10,0	3,0	0,0043	3,59 [1,42; 9,1]
3. Эритразма	7	1	3,3	0,5	0,0381	6,86 [0,84; 56,28]
4. Доброкачественный черный акантоз	4	0	1,9	0,0	0,1236	8,74 [0,47; 163,34]
5. Акрохордоны	4	0	1,9	0,0	0,1236	8,74 [0,47; 163,34]
6. Стрии	25	4	11,9	2,0	<0,001	6,62 [2,26; 19,39]
7. Псориазическая онихопатия	48	34	22,9	17,0	0,1383	1,45 [0,89; 2,36]
8. Повышенная сухость кожных покровов	47	25	22,4	12,5	0,0086 *	2,02 [1,19; 3,43]
9. Зуд различной степени интенсивности	53	12	25,2	6,0	<0,001	5,29 [2,73; 10,25]
10. Очаги поражения чаще всего локализируются в крупных складках	76	12	36,2	6,0	<0,001	8,89 [4,65; 16,98]
11. Диабетический рубец	4	0	1,9	0,0	0,1236	8,74 [0,47; 163,34]
12. Ограниченная подвижность суставов	25	10	11,9	5,0	0,0124	2,57 [1,2; 5,49]

DEWS1 – Diabetes Early Warning Score (1 часть анкеты – субъективные параметры, оцениваемые самим пациентом: жалобы пациента).

DEWS1 – Diabetes Early Warning Score (2 часть анкеты – объективные параметры, оцениваемые врачом: кожные маркеры).

DEWS1&2 – Diabetes Early Warning Score (1 и 2 часть анкеты – объектив-

ные и субъективные параметры, оцениваемые непосредственно пациентом и врачом).

Полученная математическая модель прогноза СД у больных псориазом на основе критериев, определяемых самим пациентом, имеет следующий вид:

$$СДБП = \frac{1}{1 + e^x}$$

где СДБП – вероятность развития СД у больных псориазом.

Для DEWS1: $x = -1,9858^*$ (жажда) + $1,6461^*$ (увеличение количества мочи) + $2,8691^*$ (сухость во рту) - $0,9725^*$ (кожный зуд) + $1,6969^*$ (боли в ногах) - $1,5083^*$ (СД у родственников) + $6,3529^*$ (повышение глюкозы) - $5,3873^*$.

Если СДБП составляет более 0,7, пациент относится к группе высоко-

Таблица 6. Признаки, введенные в множественную логистическую регрессионную модель (DEWS1, DEWS2 и DEWS1&2) прогноза СД у больных псориазом, и их основные параметры

Признак:	Коэффициент модели, b	[0,025	0,975]	Уровень значимости, p
DEWS1				
жажда	-1,9858	-3,6017	-0,3699	0,016
увеличение количества мочи	1,6461	0,2027	3,0895	0,025
сухость во рту	2,8691	1,2242	4,5139	0,001
кожный зуд	-0,9725	-1,8980	-0,0470	0,039
боли в ногах	1,6969	0,5395	2,8542	0,004
СД у родственников	-1,5083	-2,9282	-0,0882	0,037
повышение глюкозы	6,3529	4,1105	8,5952	<0,001
Константа, b0	-5,3873	-7,5990	-3,1760	<0,001
DEWS2				
симптом треугольника	0,9183	0,228	1,608	0,009
стрии	1,8990	0,791	3,008	0,001
очаги	1,8051	1,098	2,512	<0,001
Константа, b0	-0,5316	-0,772	-0,291	<0,001
DEWS1&2				
сухость во рту	1,5085	0,5486	2,4682	0,002
кожный зуд	-1,6084	-2,4587	-0,7581	<0,001
боли в ногах	2,0736	1,0165	3,1307	<0,001
повышение артериального давления	2,8186	2,1369	3,5002	<0,001
СД у родственников	-2,7197	-3,8781	-1,5611	<0,001
симптом треугольника	2,0679	1,0453	3,0905	<0,001
стрии	1,5523	0,1215	2,9831	0,033
очаги	2,8803	1,9424	3,8181	<0,001
Константа, b0	-2,2999	-2,8837	-1,7159	<0,001

Таблица 7. Сводная характеристика результатов апробации множественной логистической регрессионной модели (DEWS1, DEWS2 и DEWS1&2) прогноза СД у больных псориазом

Наблюдаемый результат	Предсказанный результат		Всего больных
	наличие СД	отсутствие СД	
DEWS1			
Наличие СД	206	32	238
Отсутствие СД	4	168	172
Итого	210	200	410
DEWS2			
Наличие СД	95	11	106
Отсутствие СД	115	189	304
Итого	210	200	410
DEWS1&2			
Наличие СД	196	45	241
Отсутствие СД	14	155	169
Итого	210	200	410

го риска развития СД: наличие СД: СДБП=1 при значении >0,7, отсутствие СД: СДБП=0 при значении <0,7.

Для DEWS2: $x=0,9183^*$ (симптом треугольника)+ $1,8990^*$ (стрии)+ $1,8051^*$ (очаги) - $0,5316$; наличие СД: СДБП=1 при значении >0,6, отсутствие СД: СДБП=0 при значении <0,6;

для DEWS1&2: $x=1,5085^*$ (сухость во рту) - $1,6084^*$ (кожный зуд)+ $2,0736^*$ (боли в ногах)+ $2,8186^*$ (повышение артериального давления) - $2,7197^*$ (СД у родственников)+ $2,0679^*$ (симптом треугольника)+ $1,5523^*$ (стрии)+ $2,8803^*$ (очаги) - $2,2999$; наличие СД: СДБП=1 при значении >0,3, отсутствие СД: СДБП=0 при значении <0,3.

Для оценки качества построенных моделей+результаты табл. 3 и определения ее информативности (точности прогноза) мы рассчитали вероятность развития СД у больных псориазом, после чего сравнили полученные результаты с реальными данными в каждом конкретном наблюдении (табл. 7).

Нами получена математическая модель, позволяющая прогнозировать развитие СД у больных псориазом. При этом установлено, что наилучшую прогностическую силу имеет 1-я

модель (DEWS1) по всем изучаемым параметрам эффективности (табл. 8).

Из табл. 8 следует, что DEWS1 имеет максимальную точность (91,2%). При этом его гипердиагностика составляет 16,0%, что не так страшно, т.к. может угрожать лишь дополнительным визитом к врачу. Более опасна гиподиагностика (1,9%), когда не будет выявлен СД, если он есть.

Однако, поскольку жалобы пациента имеют субъективный характер, а кожные маркеры – это объективные параметры, для практики мы рекомендуем использовать шкалу DEWS1&2+аннне табл. 3 расчетов.

В прогнозе СД у пациентов с псориазом площадь под ROC-кривой шкалы DEWS1 (0,937 [95% ДИ: 0,909; 0,956]) статистически значимо превосходила площади под ROC-кривыми шкал DEWS2 (0,698 [95% ДИ: 0,651; 0,740]), DEWS1&2 (0,854 [95% ДИ: 0,816; 0,885]), PSS1 (0,637 [95% ДИ: 0,589; 0,682]) и PSS2 (0,649 [95% ДИ: 0,601; 0,693]). Между площадями под характеристическими кривыми шкал DEWS1 и всеми остальными получено статистически значимое различие ($p<0,001$), а также DEWS1&2 и всеми остальными получено статистически

значимое различие ($p <0,001$), в то время как между шкалами DEWS2 и PSS1 и PSS2 – нет: DEWS2 и PSS1 ($p=0,0619$), DEWS2 и PSS2 ($p=0,1329$), PSS1 и PSS2 ($p=0,7154$).

Итак, точность моделей по ROC-AUC DEWS1&2 и DEWS1 различается статистически не значимо ($p<0,01$). Поэтому советуем пользоваться моделью DEWS1&2+табл. 9 сумм баллов для прогнозирования наличия СД у пациентов с псориазом, как максимально учитывающую объективные (кожные маркеры) и субъективные факторы (жалобы пациента).

Обсуждение

Предугадать наличие СД или его отсутствие без использования традиционных методов лабораторной и инструментальной диагностики почти невозможно. С помощью проведенного анализа всех возможных факторов (объективных [кожные маркеры] и субъективных [жалобы пациента]) была построена модель для предсказания СД у пациентов с псориазом.

Точность полученной модели DEWS1&2+таблица сумм баллов прогнозирования СД у пациентов с псориазом составляет 85,6%. Таким образом,

Таблица 8. Информативность моделей DEWS1, DEWS2 и DEWS1&2

Эффективность	DEWS1	DEWS2	DEWS1&2
Точность (accuracy), %	91,2	69,3	85,6
Специфичность (precision), %	86,6	89,6	81,3
Чувствительность (recall), %	98,1	45,2	93,3
Гипердиагностика (FPR), %	16,0	5,5	22,5
Гиподиагностика (FNR), %	1,9	54,8	6,7
ROC-AUC, %	93,6	69,9	85,4
Cut-off	0,7	0,6	0,3
Тест Вальда	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 9. Алгоритм для тактики ведения пациента (скорректированная)

Результат расчетов	Рекомендация пациенту
0 положительных ответов по 1-й части анкеты и 2 и менее по 2-й	Пациенту рекомендован диабет-скрининг 1 раз в год
Все остальные: от 1 до 7 положительных ответов по 1-й части анкеты и 2 и менее по 2-й или 8 положительных ответов по 1-й части анкеты и 1 и менее по 2-й	Производим расчет по модели предсказания DEWS1&2. Если значение 0, то у пациента выявлен риск развития преддиабета или СД. Рекомендованы консультация эндокринолога и скрининг 1 раз в 6 месяцев. Если значение 1, то у пациента выявлена высокая вероятность преддиабета или СД. Требуется консультация эндокринолога для обследования, подбора терапии и профилактики осложнений
9 и более положительных ответов в первой части анкеты, или 3 и более положительных ответов по 2-й части, или 8 и более положительных ответов в 1-й части анкеты и 2 и более по 2-й	У пациента выявлена высокая вероятность преддиабета или СД. Требуется консультация эндокринолога для обследования, подбора терапии и профилактики осложнений

предлагаемая анкета (1-я и 2-я части) служит отличным инструментом для раннего скрининга нарушений углеводного обмена у больных псориазом. Мы не нашли в современной доступной литературе сведений, подтверждающих или опровергающих эти данные.

Заключение

Признание псориаза системным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением, распространенным дисиммунным фоном и дисметаболическим окружением, позволяет расширить профилактический и терапевтический подход к нему. Исследование продемонстрировало, что разработанная анкета диабет-скрининга – доступный и достоверный метод ранней диагностики нару-

шений углеводного обмена у больных псориазом.

Максимальной предсказательной способностью в отношении риска развития СД обладает сочетание следующих признаков: жажда, увеличение количества мочи, сухость во рту, кожный зуд, боли в ногах, СД и повышение уровня глюкозы крови за последнее время. Предлагаемый способ высокоинформативен. Он эффективен, доступен и может найти широкое применение в клинической практике.

Модель позволяет быстро и легко отнести больного к группе пациентов с СД на основании ответов на вопросы анкеты и назначить соответствующую профилактику. Нами получена математическая модель, позволяющая

прогнозировать развитие СД у больных псориазом на основе ответов на вопросы анкеты.

По сравнению с оценкой по предварительным стандартным шкалам данные анкеты как предиктор наличия СД у пациентов обладает большей прогностической ценностью, чем первоначально предложенный вариант расчета.

Новая предложенная шкала DEWS1&2+таблица сумм баллов имеет большую статистически значимую точность по данным анкеты «Диабет-скрининг у пациентов с псориазом».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nestle E.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496–509. Doi: 10.1056/NEJMra0804595.
- Boehncke W.H. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: causes and consequences. *Front Immunol.* 2018;9:579. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00579.
- Gisoni P., Bellinato F., Girolomoni G., Albanesi C. Pathogenesis of chronic plaque psoriasis and its intersection with cardio-metabolic comorbidities. *Front Pharmacol.* 2020;11:117. Doi: 10.3389/fphar.2020.00117.
- Egeberg A., Gisoni P., Carrascosa J.M., et al. The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:1695–706. Doi: 10.1111/jdv.16273.
- Fawcett T. *ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers.* Kluwer Academic Publishers, 2004.
- Zweig M.H., Campbell G. *ROC Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine.* *Clin Chem.* 1993;39(4):561–77.

Поступила / Received: 02.03.2022

Принята в печать / Accepted: 25.03.2022

Автор для связи: Елена Владимировна Свечникова, д.м.н., зав. отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 УДП РФ (Москва); профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия; elene-elene@bk.ru

Corresponding author: Elena V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow); Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; elene-elene@bk.ru

ORCID:

М.А. Моржанаева (Morzhanaeva M.A.), <https://orcid.org/0000-0001-8657-9559>

Е.В. Свечникова (Svechnikova E.V.), <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>

Е.В. Щепкина (Schepkina E.V.), <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>; SPIN-код: 2347-9436

А.И. Кузнецов (Kuznetsov A.I.), <https://orcid.org/0000-0003-2182-5792>

© Коллектив авторов, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.4.76-80>

Современные подходы к терапии ожирения: проблемы эффективности

И.А. Курникова, Ш.Г. Гулова, С.А. Бутурлина, И. Мохаммед
 Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Modern approaches to obesity therapy: efficiency problems

I.A. Kurnikova, Sh.G. Gulova, S.A. Buturlina, I. Mokhammed
 Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Одной из наиболее значимых медицинских проблем современного общества является высокая распространенность ожирения практически во всех развитых странах. Несмотря на то что основные факторы, приводящие к развитию ожирения, хорошо известны, поиск эффективных средств лечения остается важнейшей задачей. В статье обсуждаются методы лечения ожирения, наиболее часто применяемые в настоящее время. В основе лечения ожирения лежит комплексный подход, который включает как немедикаментозные методы, в первую очередь диетотерапию и активный образ жизни, так и медикаментозную терапию. Подчеркивается, что любой из этих методов предусматривает достаточно продолжительный период времени для достижения результата и активное участие пациента. Иногда ожидания пациента по достижению быстрого результата не оправдываются, это приводит его к разочарованию, а в некоторых случаях и к отказу от лечения. Авторы анализируют отдельные факторы, влияющие как на комплаентность пациента, так и на эффективность проводимой терапии ожирения. В статье рассматриваются причины низкой в некоторых случаях эффективности рекомендуемых методов, а также показания и ограничения к использованию утвержденных клиническими рекомендациями групп лекарственных препаратов.

Ключевые слова: ожирение, сибутрамин, лираглутид, орлистат

Для цитирования: Курникова И.А., Гулова Ш.Г., Бутурлина С.А., Мохаммед И. Современные подходы к терапии ожирения: проблемы эффективности. Фарматека. 2022;29(4):76–80. doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.76-80

The high prevalence of obesity in almost all developed countries is one of the most significant medical problems of modern society. Despite the fact that the main factors leading to the development of obesity are well known, the search for effective treatments remains a major challenge. The article discusses the methods of treatment of obesity, the most commonly used at the present time. The treatment of obesity is based on an integrated approach that includes non-drug methods and diet therapy and an active lifestyle, as well as drug therapy. It is emphasized that any of these methods should be used for a sufficiently long period of time to achieve the result and involves the active participation of the patient. Sometimes the patient's expectations of achieving a quick result are not justified, this leads him to disappointment, and in some cases to refusal of treatment. The authors analyze individual factors that affect both patient compliance and the effectiveness of ongoing obesity therapy. The article discusses the reasons for the low effectiveness of the recommended methods in some cases, as well as indications and limitations for the use of groups of drugs approved by clinical guidelines.

Keywords: obesity, sibutramine, liraglutide, orlistat

For citations: Kurnikova I.A., Gulova Sh.G., Buturlina S.A., Mokhammed I. Modern approaches to obesity therapy: efficiency problems. Farmateka. 2022;29(4):76–80. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.76-80

Введение

В современном обществе уже давно перестали относиться к экзогенно-конституциональному ожирению как к особенностям внешности, поскольку многочисленные исследования, проведенные за последние 30–50 лет в разных странах, с большой убедительностью доказали, что ожирение — это серьезное заболевание, развивающееся в любом возрасте, начиная с детского, и приводящее к повышению сердечно-сосудистого риска, развитию сахарного диабета 2 типа, репродуктивных нарушений и онкологических заболеваний [1, 2].

Проблема приобретает все большие масштабы не только из-за тяжелых последствий, но и из-за широкой распространенности ожирения в большинстве развитых стран. На начало 2016 г. в Российской Федерации людей с избыточной массой тела зарегистрировано 62,0%, с ожирением — 26,2% [3]. По данным ВОЗ, общая распространенность ожирения удвоилась в Соединенных Штатах и в большинстве западных стран с 1980 г. и почти утроилась во всем мире с 1975 по 2016 г. В 2016 г. в общей сложности 1,9 млрд человек были отнесены к категории страдающих избыточным весом, 650 млн взрослых страдали ожи-

рением, что составляет 39 и 13% соответственно от общей численности мирового населения. Распространенность ожирения продолжает расти и оказывает значимое влияние на показатели смертности [3, 4].

Причины этого явления на сегодняшний день уже достаточно хорошо известны, поэтому в 2000 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дала определение ожирению, обозначив его как хроническое заболевание, возникающее как следствие сложных взаимодействий между генетической предрасположенностью, образом жизни и влиянием окружающей среды

[3, 6, 7]. Доказано, что в развитии ожирения играют роль не только гормональные нарушения, но и регуляторные, а также эндотоксикоз и состояние кишечной микробиоты [8].

Эффективное лечение ожирения – нерешенные проблемы

Несмотря на то что проблема обозначена, а ее причины установлены, значительных успехов в ее решении не наблюдается. И для этого есть несколько причин.

Во-первых, «коварство» ожирения как болезни заключается в том, что экзогенно-конституциональное ожирение длительное время не имеет ярко выраженных симптомов, кроме изменения внешности. Поэтому сам пациент и его окружение не считают проблему серьезной, поскольку при избыточной массе тела и на начальных стадиях ожирения качество жизни практически не страдает. И только когда появляются симптомы, создающие ограничения для жизни и профессиональной деятельности, или формируются признаки коморбидных заболеваний, человек признает проблему, требующей вмешательства, и обращается к врачу. А это, как правило, уже требует достаточно активных действий со стороны врача с привлечением медикаментозной терапии.

Во-вторых, пациентов достаточно часто не удовлетворяет эффективность проводимой терапии и возникающие рецидивы после отмены терапевтического курса. Обычно, осознав проблему, пациент желает как можно быстрее добиться ее положительного решения и разочаровывается, если этого не происходит, а процесс лечения требует длительного периода приема препаратов и ограничений в количестве и разнообразии принимаемой пищи – изменения пищевого поведения. Иногда по этой причине пациент вообще отказывается от лечения. Поэтому очень важным компонентом в лечении ожирения является психотерапия.

Ожирение и развивающиеся на этом фоне метаболические нарушения имеют прогрессирующее течение, особенно если пациент не меняет образа жизни и пищевое поведение или

меняет на время, но впоследствии возвращается к прежнему образу жизни. Как любое другое эндокринное заболевание с нарушениями углеводного и жирового обмена, ожирение требует постоянного (иногда пожизненного) контроля, ограничений в питании и своевременного лечения. И если больной сахарным диабетом принимает такую тактику, то для пациента с ожирением осознание такой необходимости происходит не всегда своевременно. И даже если это происходит, пациент готов получать медикаментозную терапию, то обычно в качестве поддерживающей. И это третий фактор, по нашему мнению, ограничивающий решение проблемы ожирения, поскольку зарегистрированные для лечения ожирения препараты имеют ограниченный период приема.

Основные цели в лечении ожирения

Разработанные Российской ассоциацией эндокринологов и обществом бариатрических хирургов, утвержденные Минздравом РФ Клинические рекомендации по ожирению (2020), в качестве основной цели лечения определили снижение массы тела до уровня, при котором максимально уменьшаются риски для здоровья и улучшается течение ассоциированных с ожирением заболеваний [3]. Методы лечения разделены на консервативные, немедикаментозные и медикаментозные, и хирургические. К хирургическим методам прибегают, как правило, в отношении пациентов с индексом массы тела (ИМТ) >40 кг/м² при безуспешности консервативного лечения.

Немедикаментозная терапия

Из немедикаментозных методов диетотерапия признана основным и постоянным компонентом лечения ожирения. Гипокалорийные диеты применяются для достижения быстрого эффекта при определенных обстоятельствах (например, подготовка к оперативному лечению), но терапевтический эффект имеет только снижение калорийности суточного рациона и систематическое соблюдение такого режима питания. Для обеспечения этого эффекта, на наш взгляд, большое

значение имеет совместная работа с психологами, хотя этот аспект минимально отражен в клинических рекомендациях. Не так просто пациенту заставить себя ограничивать потребление калорий, если есть уже зафиксированные поведенческие нарушения и психоэмоциональный дисбаланс, что связано с нарушением информационного взаимодействия между адипоцитами и гипоталамусом, нарушением равновесия между центрами «голода» и «насыщения» [9, 10]. У пациентов формируются патологические типы пищевого поведения – экстернальный (провоцируемый внешними раздражителями), ограничительный (нарушение когнитивного контроля у лиц, соблюдающих диету), эмоциогенный (у пациента формируется потребность «заедать» негативные эмоции) или смешанные, что делает несомненно целесообразным включение в группу специалистов профессионального психолога для более точной диагностики типа нарушений у конкретного пациента и выбора терапевтической тактики [11–13].

Не вызывающим сомнений компонентом немедикаментозного лечения ожирения являются физические нагрузки, определяемые в каждом конкретном случае индивидуально, исходя из степени тяжести и стадии ожирения, наличия и выраженности ассоциированных заболеваний [14, 15].

Современная фармакотерапия ожирения

Но основным компонентом терапии ожирения, как и многих других заболеваний, остается современная фармакотерапия. Медикаментозная терапия при ожирении назначается пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м² (ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний) [16, 17].

В Российской Федерации официально зарегистрировано всего три препарата для лечения ожирения – орлистат, сибутрамин и лираглутид [3].

Ингибиторы желудочно-кишечной липазы. Орлистат – специфический ингибитор желудочно-кишечной липазы с пролонгированным действием, реализует терапевтический эффект за счет снижения расщепления и вса-

сывания поступающих с пищей жиров на уровне желудочно-кишечного тракта [18, 19]. Препарат не всасывается в кишечнике и не имеет системных эффектов, что принято считать его сильной стороной, поскольку позволяет достигать терапевтического эффекта, не оказывая непосредственно влияния на гемодинамику и не вызывая психологических нарушений. Эффективность орлистата подтверждена в следующих исследованиях: XXL (Xenical Extra Large) – более 15,5 тыс. пациентов [21], X-PERT (Xenical Prospective Evaluation in Real Practice Treatment) – 430 [22] и XENDOS (Xenical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) – более 3300 пациентов [23]. Препарат достаточно эффективно снижал массу тела по данным перечисленных и многих других исследований и опосредованно оказывал положительное влияние на показатели липидограммы и уровень артериального давления. Рекомендованная доза в большинстве случаев составляла 120 мг 3 раза в день во время приемов пищи. А общая продолжительность лечения, согласно рекомендациям, не может составлять более 4 лет. Однако переносимость препарата пациентами была разной: иногда прием орлистата сопровождался болями в животе, метеоризмом и жидким стулом, но, как правило, у тех пациентов, которые злоупотребляли жирной пищей. Тем не менее назначение орлистата должно быть ограничено пациентам с хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, панкреатитами и воспалениями желчного пузыря и желчевыводящих путей.

Ингибиторы обратного захвата моноаминов. Сибутрамин – препарат центрального действия (снижает чувство голода и потребление пищи), ингибитор обратного захвата моноаминов (серотонина, норадреналина, дофамина).

Известно, что в организме регуляция энергообмена представляет собой сложный многоуровневый процесс с включением ЦНС и механизмов, формирующих пищевое поведение и поддерживающих баланс через секрецию биологически активных соединений и гормонов. И важным компонентом в

регуляции этих процессов, обеспечивающим связь между энергозатратами и энергопотреблением, являются биогенные амины – дофамин и норадреналин и выделяемый нейронами серотонин [23]. Моноамины могут действовать как нейромедиаторы в нервной ткани на уровне мозга и как гормоны – на периферии, осуществляя регуляцию обмена жировой ткани на нескольких уровнях. Влияние внешних условий (отрицательные эмоции, стрессы и др.) нарушает нормальное функционирование регулирующих механизмов и приводит к изменению пищевого поведения [24, 25]. В норме моноамины инактивируются путем обратного захвата с помощью серотонинового транспортера (SERF). Сибутрамин обеспечивает аналогичное действие за счет метаболитов (десметилсибутрамин и дидесметилсибутрамин).

Серотонин также стимулирует гладкую мускулатуру, регулирует кишечную моторику и периферический симпатический термогенез. При избыточном поступлении пищи усиливается связь серотонина с рецепторами и повышается активность его обратного захвата, соответственно, активность его в синапсах уменьшается [26]. Эти нарушенные механизмы сохраняются длительное время, и поэтому пациент, который за счет низкокалорийной диеты добивается результатов, при возвращении к привычному образу жизни очень быстро возвращается к исходному весу [27]. Включение сибутрамина в терапию позволяет значительно улучшить результаты лечения за счет не только коррекции пищевого поведения (взаимодействует с рецепторами серотонина, норадреналина и дофамина), но и усиления процессов термогенеза (активирует β_2 - и β_3 -адренорецепторы). Таким образом, сибутрамин пролонгирует чувство насыщения и увеличивает расход энергии.

Препарат может использоваться достаточно широко, ограничением является нарушение функции почек и печени. Однако путь сибутрамина в широкую клиническую практику был не простым, и кто-то из специалистов, читающих эту статью, вспомнит исследование SCOUT – Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial (2003–

2009), результаты которого были опубликованы в 2010 г. – Влияние снижения массы тела на фоне применения сибутрамина (Миридия) на сердечно-сосудистые исходы. Опубликованные тогда данные позволяли думать о более высокой частоте сердечно-сосудистых событий в группе пациентов, получавших препарат, по сравнению с плацебо, что привело к выводу сибутрамина с фармацевтического рынка Европы и США. Однако в процессе анализа полученных данных были выявлены недочеты, которые и привели к некорректности проведенной оценки. В 2012 г. после повторного анализа с правильным распределением пациентов результаты 2010 г. были пересмотрены и безопасность сибутрамина была подтверждена: снижение массы тела на 3–10 кг, отмеченное после годового этапа терапии, сопровождалось достоверным снижением риска сердечно-сосудистой смерти в течение последующих 4–5 лет [28].

Эффективность и безопасность российского генерика препарата Меридиа – Редуксина были изучены в ходе клинического исследования «Весна» (34 тыс. пациентов) и многоцентровой наблюдательной программы «ПримаВера» (около 100 тыс. пациентов из 142 городов РФ). Рекомендуемая продолжительность лечения от 6 месяцев до года. Полученные в клинических исследованиях данные свидетельствуют, что через 6 месяцев лечения масса тела снизилась на 14 кг, через год – на 19 кг [29–31].

Суточная доза Редуксина составляет 10–15 мг. Однако для препарата существует временной критерий оценки эффективности: если в течение 3 месяцев пациенту не удастся добиться снижения массы тела более, чем на 5% от исходного уровня, лечение продолжать не следует.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). Лираглутид – единственный из аналогов человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), рекомендованный для лечения ожирения, а не только сахарного диабета. ГПП-1 участвует в регуляции углеводного обмена, воздействует на рецепторы ГПП-1 на β -клетках поджелудочной железы, что приводит к

стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина и угнетению продукции глюкагона [32]. Из всей группы препаратов с инкретиновым эффектом для лечения ожирения рекомендован именно лираглутид из-за высокой терапевтической эффективности по снижению массы тела и положительного влияния на сердечно-сосудистую систему. Назначается 1 раз в сутки подкожно. К числу побочных эффектов можно отнести появление тошноты и диареи на начальном этапе лечения, иногда метеоризма, запоров и других гастроинтестинальных нарушений. В большинстве случаев предотвратить эти проявления можно за счет медленного постепенного повышения дозы (от стартовой 0,6 мг/сут до терапевтической 3,0).

В применении этого препарата есть одно явное преимущество — показанием к его отмене является достижение целевых показателей снижения веса, если, конечно, не возникнет других причин (непереносимость, ограничен-

ные финансовых возможностей пациента и др.). Насколько вероятен рецидив после отмены? Вопрос открытый. Таких опубликованных данных мы пока не нашли.

Заключение

При неэффективности терапевтических методов пациентам может быть рекомендовано хирургическое лечение — бариатрические операции. В соответствии с клиническими рекомендациями (2020) хирургическое лечение рекомендуется пациентам с морбидным ожирением при ИМТ >40 кг/м² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и при ИМТ >35 кг/м² в случае наличия тяжелых коморбидных или ассоциированных заболеваний.

Даже при наличии современных и эффективных препаратов лечение ожирения требует высокой заинтересованности пациента в результате и вовлеченности его в процесс лечения и

реабилитации. Достижение результата вполне возможно. Главная проблема — этот результат удержать и предотвратить рецидив ожирения, а иногда рецидив выглядит как ребауд-эффект. В поисках повышения эффективности продолжается изучение механизмов развития ожирения, и насущной задачей остается создание новых препаратов, применение которых могло бы быть не только более эффективным, но и более длительным по времени и при этом безопасным для пациента.

Таким образом, лечение ожирения — задача непростая, требующая усилий как от врача, так и от пациента, но в случае решения которой продолжительность и качество жизни конкретного человека значительно улучшатся.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Arroyo-Johnson C, Mincey K.D. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(4):571–79. Doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.012.
- Bastard J, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17(1):4–12.
- Клиническая рекомендация по ожирению 2020. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/ozhirenie_vzroslye.pdf [Clinical recommendation on obesity 2020. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/ozhirenie_vzroslye.pdf (In Russ.)].
- Farooq M.A., Parkinson K.N., Adamson A.J., et al. Timing of the decline in physical activity in childhood and adolescence: Gateshead Millennium Cohort Study. *Br J Sports Med.* 2018;52:1002–6. Doi:10.1136/bjsports-2016-096933.
- Lenz M., Richter T., Muhlhauser I. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:641–48. Doi: 10.3238/arztebl.2009.0641.
- Heymsfield S.B., Wadden T.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017;376(3):254–66. Doi:10.1056/NEJMra1514009.
- Yeo G., Heisler L. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat Neurosci.* 2012;15(10):1343–49. doi: 10.1038/nn.3211.
- Zhi C., Huang J., Wang J., et al. Connection between gut microbiome and the development of obesity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;Jul 31. Doi: 10.1007/s10096-019-03623-x.
- Fromentin C., Tomé D., Nau F, et al. Dietary proteins contribute little to glucose production, even under optimal gluconeogenic conditions in healthy humans. *Diabetes.* 2013;62(5):1435–42. Doi: 10.2337/db12-1208.
- Veldhuis J.D., Sharma A., Roelfsema F, et al. Age-dependent and gender-dependent regulation of hypothalamic–adrenocorticotropic–adrenal axis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(2):201–25. Doi: 10.1016/j.ec.2013.02.002.
- Бобров А.Е., Герель Н.А., Турова О.Ю. Особенности поведения больных с избыточной массой тела и ожирением. Альманах клинической медицины. 2014;32:3–7. [Bobrov A.E., Hegel N.A., Gurova O.Yu. Features of the behavior of patients with overweight and obesity. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny.* 2014;32:3–7. (In Russ.)].
- Зайцев В.П., Зайцев В.П. Психологическая реабилитация больных. Медицинская реабилитация. Под ред. В.М. Боголюбова. М.: БИНОМ, 2010. Т. 1. С. 325–47. [Zaitsev V.P., Zaitsev V.P. Psychological rehabilitation of patients. *Medical Rehabilitation.* Ed. by V.M. Bogolyubov. M.: BINOM, 2010. Vol. 1. P. 325–47. (In Russ.)].
- Дадаева В.А., Еганын Р.А., Королев А.И. и др. Типы нарушений пищевого поведения. Профилактическая медицина. 2021;24(4): 113–19. [Dadaeva V.A., Eganyan R.A., Korolev A.I., et al. Unhealthy eating behaviors. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2021;24(4): 113–19. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/profmed202124041113.
- Geliebter A., Christopher N., Ochner C.N., et al. Obesity-related hormones and metabolic risk factors: a randomized trial of diet plus either strength or aerobic training versus diet alone in overweight participants. *J Diabetes Obes.* 2015;1:1–7.
- Stephens S.K., Cobiac L.J., Lennert Veerman J. Improving diet and physical activity to reduce population prevalence of overweight and obesity: An overview of current evidence. *Preventive Medicine.* 2014;62:167–78. Doi: 10.1016/j.ypmed.2014.02.008.
- Heymsfield S.B., Wadden T.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017;376(3):254–66. Doi:10.1056/NEJMra1514009.
- Guh D., Zhang W., Bansback N., et al. The incidence of co-morbidities related to obesity

- and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88. Doi: 10.1186/1471-2458-9-88.
18. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M., et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(suppl 2):S102-S138. Doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
19. Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M., et al.; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract*. 2016;22(Suppl 3):1-203. Doi: 10.4158/EP161365.GL
20. Wirth A. Reduction of body weight and comorbidities by rollstart: The XXL primary Health Care Trial. *Diabetes Obes. Metabol*. 2005;7:2122. Doi: 10.1111/j.1463-1326.2004.00428.x.
21. Toplak H, Ziegler O, Keller U, Hamann A, et al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet. Early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:699-708. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00483.x.
22. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., et al. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27:155-61. doi: 10.2337/diacare.27.1.155.
23. Zheng J., Greenway F.L. *Caenorhabditis elegans* as a model for obesity research. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(2):186-94. doi: 10.1038/ijo.2011.93.
24. Neary M.T., Batterham R.L. Gut hormones: implications for the treatment of obesity. *Pharmacol Ther*. 2009;124(1):44-56. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.06.005.
25. Culbert K., Racine S., Klump K. Research Review: What we have learned about the causes of eating disorders – a synthesis of sociocultural, psychological, and biological research. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(11):1141-64. doi: 10.1111/jcpp.12441.
26. Peeters A.V., Beckers S., Verrijken A. Common variants in the gene for the serotonin receptor 6 (HTR6) do not contribute to obesity. *J Genet*. 2010;89(4):469-72. doi: 10.1007/s12041-010-0066-2.
27. Власова И.И., Аметов А.С. Влияние терапии Сибутрамином (Меридиа) на композиционный состав тела, уровни пептида YY3-36 и серотонина у пациентов с экзо-генно-конституциональным ожирением. *Терапевтический архив*. 2010;82(8):44-7. [Vlasova I.I., Ametov A.S. Effect of Sibutramine (Meridia) therapy on body composition, levels of YY3-36 peptide and serotonin in patients with exogenous constitutional obesity. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010;82(8):44-7. (In Russ.)].
28. Caterson I.D., Finer N., Coutinho W., et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(6):523-30. Doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01554.x.
29. Аметов А.С. Эффективное лечение ожирения-путь борьбы с эпидемией *Diabetes mellipidus*. *Медицинский совет*. 2013;2:78-83. [Ametov A.S. Effective treatment of obesity: ways to fight epidemic of diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2013;2:78-83. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2013-2-2-78-83.
30. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера». *Ожирение и метаболизм*. 2016;1:36-44. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Romantsova T.I. Obesity management strategy: results of the All-Russian observational program «PrimaVera». *zhirenie i metabolism*. 2016;1:36-44. (In Russ.)].
31. Dedov I.I., et al. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial. *Obes Facts*. 2018;11:335-43. doi: 10.1159/000488880.
32. Campbell J.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013;17(6):819-37. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.008.

Поступила / Received: 11.03.2022

Принята в печать / Accepted: 28.03.2022

Автор для связи: Ирина Алексеевна Курникова, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института, Российский университет дружбы народов, куратор курса эндокринологии, Москва, Россия; curnikova@yandex.ru

Corresponding author: Irina A. Kurnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor at the Department of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Curator of the Course of Endocrinology, Moscow, Russia; curnikova@yandex.ru

ORCID / eLibrary SPIN-код:

И.А. Курникова (I.A. Kurnikova), <https://orcid.org/0000-0002-5712-9679>; eLibrary SPIN-код: 8579-9455

Ш.Г. Гулова (Sh.G. Gulova), <https://orcid.org/0000-0002-2411-5756>

С.А. Бугурлина (S.A. Buturlina), <https://orcid.org/0000-0002-8482-6787>

И. Мохаммед (I. Mokhammed), <https://orcid.org/0000-0003-3846-9106>

ТРЕСИБА®

ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК

МЕНЯЕТ ЖИЗНЬ С ДИАБЕТОМ:

Сверхдлительное действие >42 часов^{1,2}

Меньшая вариабельность в сравнении с инсулином гларгин^{3,4}

Увеличивает время в целевом диапазоне гликемии^{5,6}

Более низкий риск ночных и тяжелых гипогликемий в сравнении с другими базальными инсулинами^{6,7}

Удобное введение 1 раз/сутки в гибком режиме¹

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Тресибя®, Регистрационный номер: ЛП-002234. Торговое наименование: Тресибя®. Международное непатентованное наименование: инсулин деглудек. Фармакотерапевтическая группа: Гипогликемические средства, аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: A10AE06. Показания к применению: Сахарный диабет у взрослых, подростков и детей старше 1 года. Противопоказания: Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата. Период беременности и грудного вскармливания (клинический опыт применения препарата у женщин во время беременности и грудного вскармливания отсутствует). Детский возраст до 1 года (из-за отсутствия данных по эффективности и безопасности инсулина деглудек в данной возрастной группе). Применение в период беременности и грудного вскармливания. Применение препарата Тресибя® в период беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. Способ применения и дозы. Препарат вводится подкожно 1 раз в день в любое время суток, но предпочтительнее вводить препарат в одно и то же время каждый день. Доза препарата Тресибя® должна определяться индивидуально в соответствии с потребностями пациента. Препарат Тресибя® предназначен только для подкожного введения. Препарат нельзя вводить внутривенно и внутримышечно. Препарат нельзя использовать в инсулиновых насосах. Не допуская, избегать использования препарата Тресибя® шприцем из картриджа предварительно заполненной шприц-ручки. Препарат Тресибя® вводится подкожно в область бедра, плеча или передней брюшной стенки. Пациентам необходимо всегда использовать новую иглу. Повторное использование иглы для шприц-ручки с инсулином повышает риск закупорки иглы, что может привести к введению недостаточной дозы препарата или передозировке. В случае закупорки иглы пациент должен следовать указаниям в инструкции для пациентов по применению препарата, которая прилагается к шприц-ручке. Побочное действие. Наиболее частой нежелательной реакцией, о которой сообщалось во время лечения инсулином деглудек, является гипогликемия. Передозировка. Определенная доза, необходимая для передозировки инсулина, не установлена, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если была введена слишком высокая по сравнению с потребностью пациента доза препарата. Особые указания. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости постоянно менять места инъекций в пределах одной анатомической области, чтобы снизить риск развития липодистрофии и микродозы кожи. Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина. Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентом комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратом Тресибя®. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить регулярные обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия периферических отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности, лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить. Предотвращение случайного введения инсулина другого вида. Следует проинструктировать пациента о необходимости перед каждой инъекцией проверять маркировку на этикетке шприц-ручки на избежание случайного введения другой дозы или другого инсулина. Во избежание неадекватного дозирования и возможной передозировки пациентам и медицинским работникам не следует извлекать препарат шприцем из картриджа предварительно заполненной шприц-ручки. В случае закупорки иглы пациент должен следовать указаниям в инструкции для пациентов по применению препарата, которая прилагается к шприц-ручке. Антитело к инсулину. При применении инсулина возможно образование антител. В редких случаях при образовании антител может потребоваться коррекция дозы инсулина для предотвращения случаев гипергликемии или гипогликемии. Форма выпуска. Раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл в предварительно заполненных шприц-ручках ФлексПен® 3 мл №5 или ФлексПен® 3 мл №6. Срок годности. 30 месяцев. Условия отпуска. По рецепту. Для более полной информации см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата. Вторичная/потребительская упаковка и выпускающий контроль качества: ООО «Ново Нордиск» 248005, Россия, Калужская обл., г. Калуга, 2-ой Автомобильный проезд, д.1

¹ Из-за дня в день и в течение дня в сравнении с гларгином 100 ЕД/мл и 300 ЕД/мл. ² TIR (time in range) – время в целевом диапазоне

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Тресибя® https://rfs.rusnordisk.ru/brk_View_v2.aspx?catalogGuid=d872c967-7aa8-42ac-9699-ac7d5daf7327f6 2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедовой, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 10-й выпуск. – М.: 2021. DOI: 10.14341/DM12802. 3. Heise T, Hermans J, Nasse L, Feldman A, Reimann S, Haahr H. Insulin degludec: four timesover pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady state conditions in type 1 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2012; 14:859–864. 4. Heise T, Nankov M, Nasse L, Kaplan K, Fauriol S, Haahr H. Insulin degludec: day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared to insulin glargine U300 in type 1 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2017; 19(7):1032–1039. 5. Goldenberg R, et al. Effect of insulin degludec versus insulin glargine U100 on time in range. SWITCH PRO, a crossover study of basal insulin-treated adults with type 2 diabetes and risk factors for hypoglycaemia. Diabetes Obes Metab 2021 Nov;23(11):2572–2581. doi: 10.1111/dsm.14504. 6. Seigund T, et al. Diabetes Obes Metab 2017; DOI: 10.1111/dsm.13149. 7. Fadini GP, Fehrer M, Hansen TK, de Valk HW, Koefoed MM, Wolden M, Zimmermann E, Jendle J. Switching to Degludec From Other Basal Insulins Is Associated With Reduced Hypoglycemia Rates: A Prospective Study. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Dec 1;104(12):5977–5990. DOI: 10.1210/clinem.2019-01021. PMID: 31397845; PMCID: PMC6812737.

Только для специалистов здравоохранения | RU2215M00002 Реклама



ООО «Ново Нордиск»
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 15, офис 41
Тел.: +7 (495) 956-11-32, факс: +7 (495) 956-50-13
www.novonordisk.ru • www.novonordisk.com



Контроль с самого начала

Фиасп®

сверхбыстродействующий инсулин аспарт¹⁻⁵

»» Более быстрое начало
действия^{1,2*}

»» Лучший контроль
гликемии^{6-8*}

»» Без увеличения риска
всех гипогликемий^{6-8*}

»» Гибкий график введения^{1**}

Содержит вспомогательный компонент никотинамид[†]

*По сравнению с НовоРапид®.

**Подкожное введение за 2 минуты до или в течение 20 минут после начала приема пищи†.

†Никотинамид обеспечивает более быстрое всасывание и раннее появление инсулина в кровотоке пациента, что приближает профиль действия Фиасп® к физиологической секреции инсулина в ответ на прием пищи.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Фиасп®, https://grfs.rosminzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=5774405a-46ec-471da403-ac2f17d60478&t=2. Heise T., et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. Clin Pharmacokinet 2017;56: 551-9. DOI: 10.1007/s40262-017-0514-8. 2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 10-й выпуск (дополненный). – М.: 2021. DOI: 10.14341/DM12802. 3. Клинические рекомендации Сахарный диабет 1 типа у взрослых. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/963>. 4. Клинические рекомендации Сахарный диабет 1 типа у взрослых. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/970>. 5. Клинические рекомендации Сахарный диабет 2 типа у взрослых. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/970>. 6. Russell-Jones D., et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). Diabetes Care 2017;40:943-50. DOI: 10.2337/dc16-1771. 7. Bowering K., et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. Diabetes Care 2017;40:951-7. DOI: 10.2337/dc16-1770. 8. Klonoff DC., et al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). Diabetes Obes Metab 2019 Apr; 21(4):961-7; DOI: 10.1111/dom.13610.

Регистрационный номер: ЛП-005882. Торговое наименование: Фиасп®. Международное непатентованное наименование: инсулин аспарт. Фармакотерапевтическая группа: Гипогликемическое средство, аналог человеческого инсулина короткого действия. Код АТХ: А10АВ05. Фармакологические свойства. Препарат Фиасп® начинает действовать на 5 минут быстрее, а максимальный уровень инфузии глюкозы достигается на 11 минут раньше по сравнению с препаратом НовоРапид®. Подкожное (п/к) болюсное введение инсулина аспарт сверхбыстродействующего приводит к более раннему началу действия и значительно более раннему гипогликемическому эффекту в сравнении с препаратом НовоРапид®. Показания к применению. Терапия сахарного диабета у взрослых, подростков и детей старше 1 года. Противопоказания. Гиперчувствительность к инсулину аспарт или любому из вспомогательных веществ в составе препарата. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Препарат Фиасп® можно применять во время беременности и в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Препарат Фиасп® представляет собой инсулин для п/к введения в непосредственной связи с приёмом пищи; вводят за 2 минуты до приёма пищи. Препарат можно вводить в течение 20 минут после начала приёма пищи. Доза препарата Фиасп® определяется индивидуально в соответствии с потребностями пациента. Побочное действие. Наиболее частой нежелательной реакцией, о которой сообщалось во время лечения, является гипогликемия. Передозировка. Определённой дозы, необходимой для передозировки инсулина, не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если была введена слишком высокая по сравнению с потребностью пациента доза препарата. Особые указания. Гипогликемия. Поскольку препарат Фиасп® следует вводить за 2 минуты до приёма или в течение 20 минут после начала приёма пищи, необходимо учитывать время начала действия препарата при его применении у пациентов с сопутствующими заболеваниями или терапией, которые могут снизить скорость всасывания пищи. Дети и подростки. Во избежание ночной гипогликемии рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови при применении препарата Фиасп® во время последнего приёма пищи. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости постоянно менять места инъекций в пределах одной анатомической области, чтобы снизить риск развития липодистрофии и амилоидоза кожи. Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина. Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития ХСН. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков ХСН, увеличения массы тела и наличия отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить. Антитела к инсулину. При применении инсулина возможно образование антител. В редких случаях при образовании антител может потребоваться коррекция дозы инсулина для предотвращения случаев гипергликемии или гипогликемии. Предотвращение случайных ошибок при применении препаратов инсулина. Следует проинструктировать пациента о необходимости перед каждой инъекцией проверять маркировку на этикетке во избежание случайного перелугивания препарата Фиасп® с другим инсулином. Форма выпуска. Раствор для подкожного и внутривенного введения, 100 ЕД/мл, шприц-ручки ФлексТайп®/ФлексПен® 3 мл №5. Срок годности, 30 месяцев. Условия отпуска. Отпускается по рецепту. Для более полной информации см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата. Вторичная/потребительская упаковка. ООО «Ново Нордиск», 248009, Россия, Калужская обл., г. Калуга, 2-й Автомобильный проезд, д. 1. ООО «Ново Нордиск», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 15, офис 41. Тел: +7 (495) 956-11-32, факс: +7 (495) 956-50-13. www.novonordisk.ru • www.novonordisk.com

ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



ООО «Ново Нордиск»
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 15, офис 41
Тел: +7 (495) 956-11-32, факс: +7 (495) 956-50-13
www.novonordisk.ru • www.novonordisk.com

Реклама
RU22FSP00006

Фиасп®
сверхбыстродействующий
инсулин аспарт

© Коллектив авторов, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.4.81-86>**Применение инсулиновых аналогов последнего поколения для контроля сахарного диабета в реальной клинической практике**О.М. Котешкова¹, О.В. Духарева¹, Н.А. Демидов², М.Б. Анциферов¹¹Эндокринологический диспансер, Москва, Россия²Городская больница г. Московский ДЗМ, Москва, Россия**The use of the last generation insulin analogues for the control of diabetes mellitus in real clinical practice**O.M. Koteschkova¹, O.V. Dukhareva¹, N.A. Demidov², M.B. Antsiferov¹¹Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia²Hospital in Moskovsky town of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

В данной статье рассматривается клинический случай ведения пациентки с сахарным диабетом 1 типа, исходно получавшей лечение многократными инъекциями инсулиновых аналогов первого поколения. На этой терапии контроль заболевания был неудовлетворительным. Отмечались эпизоды постпрандиальной гипогликемии через 3 часа после еды. Показатель HbA_{1c} – 8,2%; в целевом диапазоне гликемии пациентка находилась 54% времени, в гипогликемическом диапазоне – 3%, в гипергликемическом диапазоне – 43% времени. После перехода на инсулиновый аналог последнего поколения (сверхбыстродействующий инсулин аспарт) удалось уйти от эпизодов постпрандиальной гипогликемии. В последующем возникли эпизоды ночной гипогликемии, с которыми удалось справиться с помощью перевода пациентки с двух инъекций базального аналога инсулина первого поколения на одну инъекцию базального инсулинового аналога последнего поколения (дегludec). Комбинированное применение аналогов последнего поколения позволило добиться нормогликемии без эпизодов гипогликемии (HbA_{1c} – 6,3%, время пребывания в целевом диапазоне – 71%, время пребывания в диапазоне гипогликемии – 0%).

Ключевые слова: сахарный диабет, аспарт+никотинамид, дегludec, вариабельность гликемии

Для цитирования: Котешкова О.М., Духарева О.В., Демидов Н.А., Анциферов М.Б. Применение инсулиновых аналогов последнего поколения для контроля сахарного диабета в реальной клинической практике. Фарматека. 2022;29(4):81–86. doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.81-86

This article discusses the clinical case of managing a patient with type 1 diabetes mellitus, initially treated with multiple injections of first-generation insulin analogues. On this therapy, disease control was unsatisfactory. There were episodes of postprandial hypoglycemia 3 hours after eating. HbA_{1c} level – 8.2%; the patient was 54% of the time in the target glycemic range, 3% of the time – in the hypoglycemic range, and 43% of the time – in the hyperglycemic range. After switching to the last generation insulin analogue (superfast-acting insulin aspart), it was possible to avoid episodes of postprandial hypoglycemia. Subsequently, episodes of nocturnal hypoglycemia occurred, which were managed by switching the patient from two injections of a first-generation basal insulin analogue to one injection of a last-generation basal insulin analogue (degludec). The combined use of the last generation analogues made it possible to achieve normoglycemia without episodes of hypoglycemia (HbA_{1c} – 6.3%, time spent in the target range – 71%, time spent in the hypoglycemic range – 0%).

Keywords: diabetes mellitus, aspart + nicotinamide, degludec, glycemic variability

For citations: Koteschkova O.M., Dukhareva O.V., Demidov N.A., Antsiferov M.B. The use of the last generation insulin analogues for the control of diabetes mellitus in real clinical practice. Farmateka. 2022;29(4):81–86. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.81-86

Актуальность

Достижение адекватного гликемического контроля при сахарном диабете (СД) является безусловной целью всех терапевтических мероприятий [1], направленных на снижение риска развития поздних осложнений СД и улучшение качества жизни больных. На фоне более глубокого понимания патогенеза развития СД и его осложнений менялись как критерии и показатели контроля гликемии, так и средства достижения этого контроля.

Так, появилось понимание важности вариабельности гликемии, контроля

постпрандиальной гликемии, их вклада в достижение контроля СД. Были предложены новые критерии оценки контроля заболевания: коэффициент вариабельности, время в целевом диапазоне [2]. Эти показатели все шире входят в повседневную практику врачей-эндокринологов.

С другой стороны, появилось новое поколение аналогов инсулина, профиль действия которых наиболее близко имитирует профиль действия собственного инсулина в режиме прандиальной и базальной секреции.

Гипогликемизирующие эффекты прандиального аналога последнего поколения – сверхбыстродействующего инсулина аспарт (СБИАсп; Фиасп®) и прандиального аналога предыдущего поколения – инсулина аспарт в целом сопоставимы. Однако СБИАсп начинает действовать на 5 минут быстрее, а максимальный уровень инфузии глюкозы достигается на 11 минут раньше по сравнению с прандиальным аналогом предыдущего поколения. Концентрация глюкозы в крови в течение первых 30 минут (AUCGIR, 0–30 мин) после введения

СБИАсп снижается на 51 мг/кг, тогда как после введения инсулина аспарт – на 29 мг/кг. Продолжительность действия СБИАсп короче, поздний гипогликемический эффект на 10% меньше, чем у инсулина аспарт. Все эти свойства приводят к тому, что СБИАсп начинает действовать раньше и со значительно большим гипогликемическим эффектом после стандартизированного приема пищи по сравнению с прандиальным аналогом предыдущего поколения [3], тем самым становясь ближе к профилю действия собственного инсулина в постпрандиальном периоде [4]. А это приводит к статистически значимому улучшению гликемического контроля у пациентов с СД 1 типа по сравнению с аналогами инсулина предыдущего поколения без увеличения количества эпизодов гипогликемии [5].

Другим представителем инсулиновых аналогов нового поколения является базальный аналог инсулина сверхдлительного действия – инсулин деглудек (Тресиба®). Отличительной особенностью данного базального аналога инсулина является практически плоский, беспииковый профиль с длительностью действия более 42 часов [6]. Профиль действия инсулина деглудек позволяет значительно, в т.ч. и статистически достоверно, снижать общее количество гипогликемий, а также число тяжелых и ночных эпизодов гипогликемии. Всего одна инъекция в сутки и гибкий режим введения способствуют повышению комплаентности пациентов [7].

В представленном ниже клиническом случае показана эффективность терапии аналогами инсулина последнего поколения у пациентки с СД 1 типа.

Клинический случай

Пациентка В. 47 лет предъявляет жалобы на частые гипогликемические состояния через 3–4 часа после еды, снижение чувствительности к гипогликемиям, слабость, онемение нижних конечностей на уровне стопы, головные боли.

Анамнез заболевания: сахарный диабет 1 типа с 12 лет в течение 35 лет.

Вводит детемир 11 ЕД перед завтраком и сном, аспарт по 8 ЕД перед основными приемами пищи. Потребность в инсулине на 1 ХЕ (хлебную единицу) в завтрак, обед и ужин составляет 2 ЕД инсулина. Фактор чувствительности – 3. Инсулин продленного действия вводит в предплечье, в участки липогипертрофии, ультракороткого действия – в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки, в липогипертрофию. Использует иглы длиной 4 мм. Одной иглой вводит инсулин до 2 дней.

Поздние осложнения СД: диабетические микроангиопатии: непролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз, диабетическая нефропатия, ХБП (хроническая болезнь почек) С3а А1, диабетическая нейропатия, сенсорная форма, автономная нейропатия, нарушение распознавания гипогликемий.

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 1-й ст., риск – 4; первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита, медикаментозная компенсация; возрастная макулярная дегенерация, начальная катаракта, миопический астигматизм; контрактура плечевого сустава справа; интрамуральная лейомиома матки; железодефицитная анемия легкой степени.

Гипотиреоз выявлен 25 лет назад. Проводит заместительную гормональную терапию левотироксином 88 мкг/сут. Тиреотропный гормон – 2,6 мМЕ/л.

Общий осмотр: рост – 162 см, вес – 52 кг, ИМТ (индекс массы тела) – 19,8 кг/м², объем талии – 68 см, объем бедер – 88 см, число дыхательных движений (ЧДД) – 16/мин, пульс – 69/мин, артериальное давление (АД) – 130/90 мм рт.ст. Щитовидная железа не увеличена. При аускультации сердца патологии не выявлено. Аускультация легких: дыхание везикулярное. Живот: патологии не выявлено.

Пациентке рекомендована смена мест инъекций инсулина, все инъекции следует проводить в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки, не вводить инсулин в липогипертрофию. Использовать иглы длиной 4 мм. Одной иглой вводить инсулин строго 1 раз.

Результаты исследований: HbA_{1c} – 8,2%, уровень креатинина – 118,5 (норма – 44,2–97,2) мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 47 мл/мин/1,73 м², уровень витамина D – 36,4 (30,0–69,9) нг/мл, уровень липопротеидов низкой плотности – 1,35 (до 3,3) ммоль/л.

Для контроля уровня сахара крови использует систему для флэш-мониторинга. Если пациент использует датчик в течение более чем 70% времени оценки, объем данных считается достаточным для анализа. В данном случае 50% времени датчик находился в активном состоянии, пациентка редко проводила сканирование своего датчика. В связи с этим пациентке рекомендовано чаще сканировать датчик. Целевой диапазон: 3,9–10,0 ммоль/л. В целевом диапазоне пациентка находилась 54% времени (норма – более 70%), в гипогликемическом диапазоне – 3%, в гипергликемическом диапазоне – 43%, варибельность уровня глюкозы (коэффициент вариации) – 35,8% времени (рис. 1, 2).

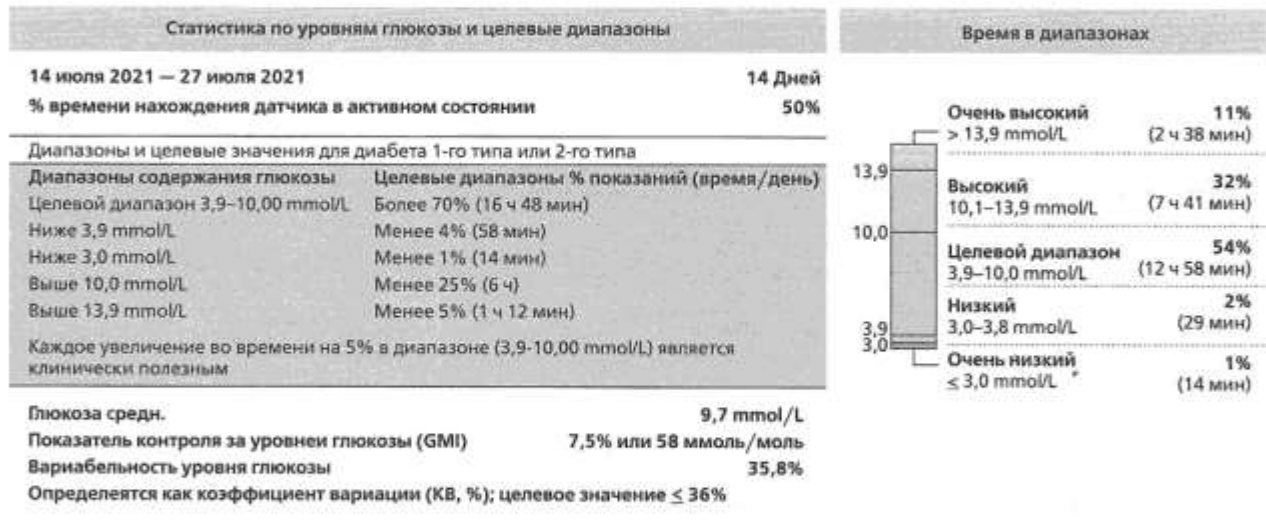
Представленные данные указывают на наличие ночной и постпрандиальной гипергликемии. При попытке увеличения дозы инсулина аспарт (из расчета 1 ХЕ=2,5 ЕД инсулина) регистрировались гипогликемические эпизоды через 3–4 часа после введения. В связи с этим принято решение перевести пациентку на аналог инсулина сверхбыстрого действия аспарт+никотинамид.

Была назначена стартовая доза препарата из расчета 2 ЕД инсулина на 1 ХЕ в завтрак, 1,5 ЕД – в обед, 2 ЕД – в ужин.

При повторном исследовании 95% времени датчик находился в активном состоянии, пациентка увеличила число сканирований до 10–12 в день. В целевом диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л) пациентка находилась 80% времени, в гипогликемическом диапазоне (<3,9 ммоль/л) – 10%, в гипергликемическом диапазоне (10,1–13,9 ммоль/л) – 10% времени, коэффициент вариации уровня глюкозы – 34,8% (рис. 3–5).

При контрольном осмотре через 3 месяца: вес – 52 кг, ИМТ – 19,8 кг/м², объем талии – 68 см, объем бедер –

Рис. 1. Данные флэш-мониторинга пациентки В. на терапии инсулинами детемир и аспарт (1)



88 см, ЧДД – 16/мин, пульс 72/мин, АД – 120/80 мм рт.ст.

Результаты исследований: HbA_{1c} – 7,1%, уровень креатинина – 115 (норма – 44,2–97,2) мкмоль/л, СКФ – 47 мл/мин/1,73 м².

Периодически пациентка регистрировала гипогликемические состояния ночью. В связи с этим переведена на инсулин деглудек в дозе 20 ЕД перед сном. Была поставлена система непрерывного мониторинга гликемии систе-

ма мониторинга глюкозы iPro 2 для более точного подбора дозы инсулина (рис. 6).

Результаты исследований через 6 месяцев после смены инсулинов: HbA_{1c} – 6,3%, время нахождения в целевом диапазоне – 71%; в гипогликемическом диапазоне – 0%, в гипергликемическом диапазоне – 24% времени. Была скорректирована доза сверхбыстродействующего аналога инсулина из расчета 2,2 ЕД

инсулина на 1 ХЕ в завтрак, 1,5 ЕД – в обед, 2,5 ЕД – в ужин. Инсулин деглудек – 20 ЕД на ночь. На данной терапии достигнута нормогликемия без гипогликемических эпизодов.

Обсуждение

Причиной для назначения прандиального инсулинового аналога послужили частые эпизоды постпрандиальной гипогликемии, которые в свою очередь свидетельствовали о более

Рис. 2. Данные флэш-мониторинга пациентки В. на терапии инсулинами детемир и аспарт (2)

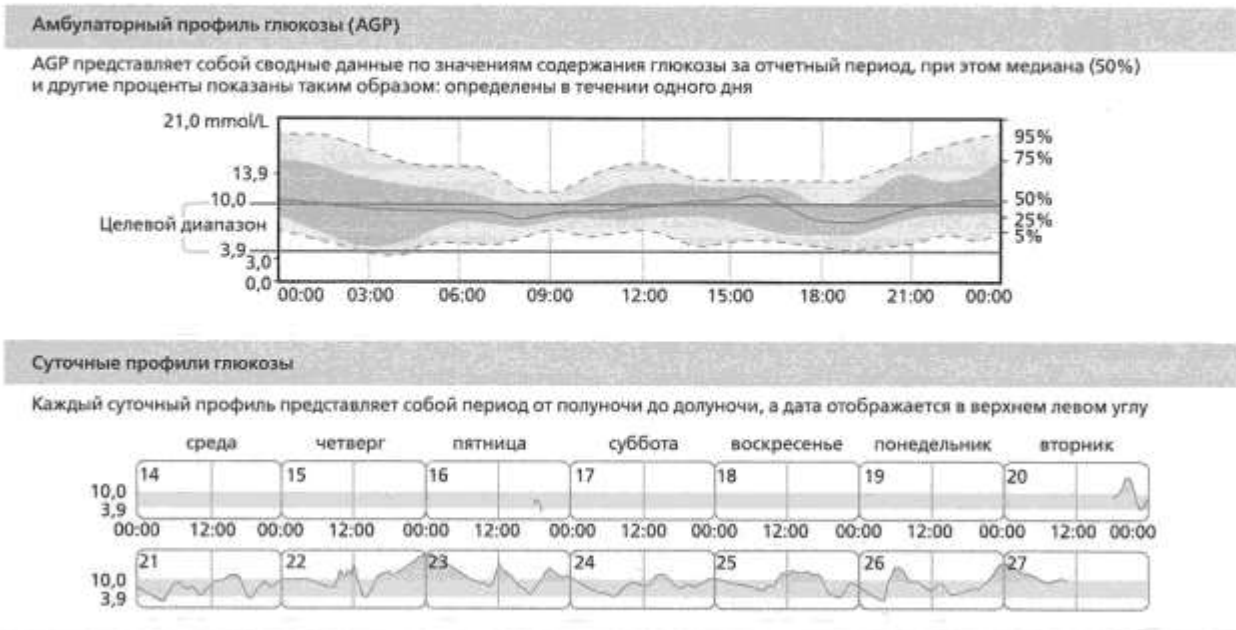


Рис. 3. Данные флэш-мониторинга гликемии пациентки В. на терапии инсулинами детемир в комбинации с инсулином Фiasп® (1)

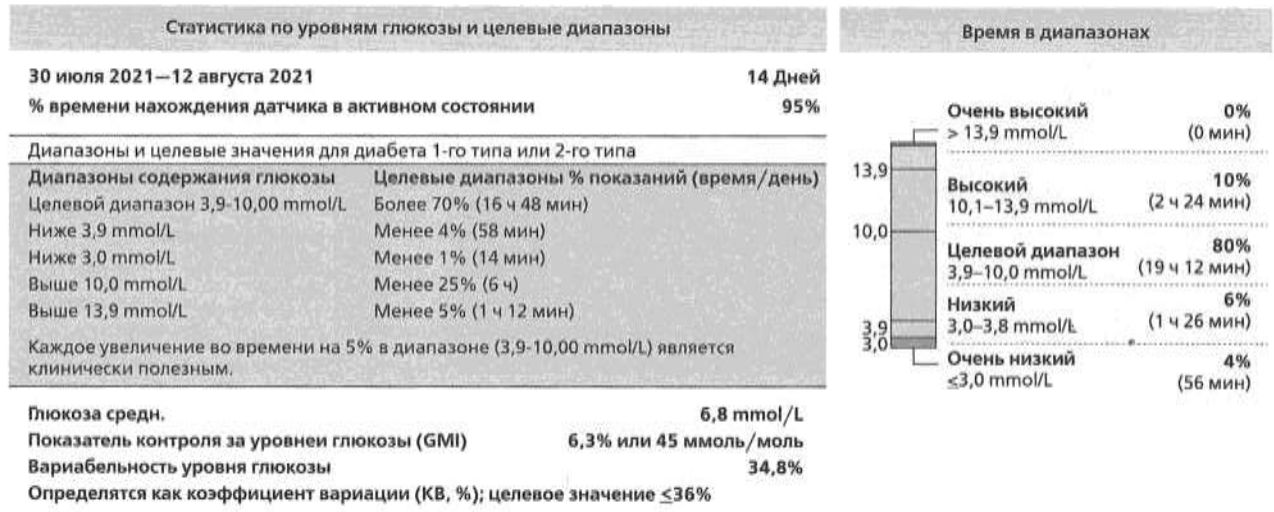


Рис. 4. График дня флэш-мониторинга гликемии пациентки В. на терапии инсулинами детемир в комбинации с инсулином Фiasп® (2)

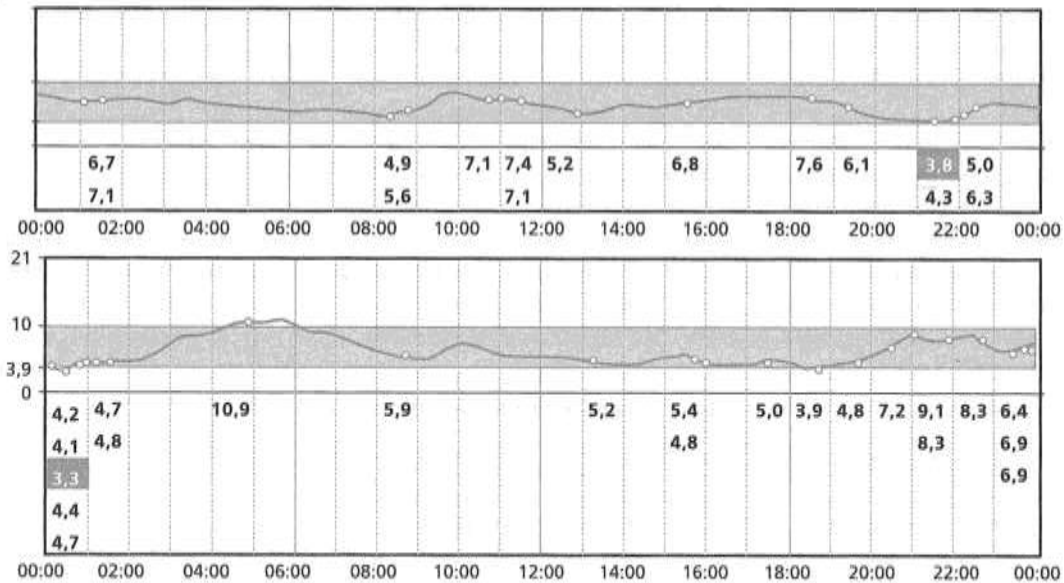


Рис. 5. Сводные данные амбулаторного профиля гликемии пациентки В. после перевода на инсулин Фiasп®

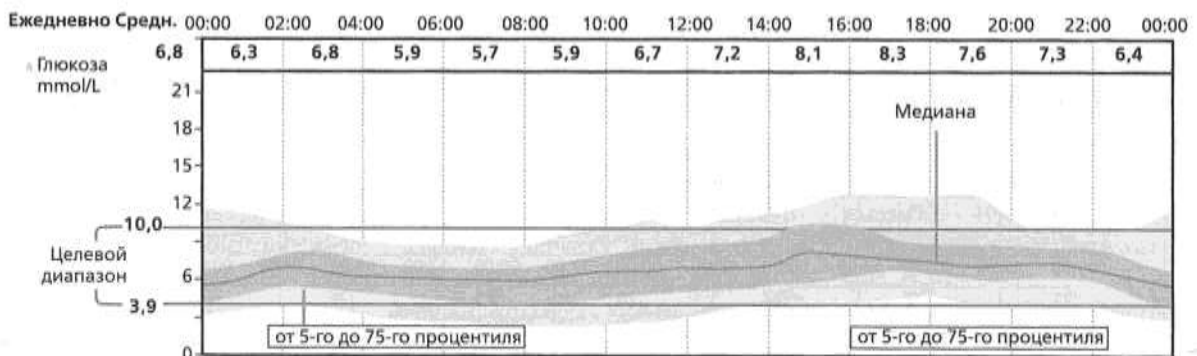
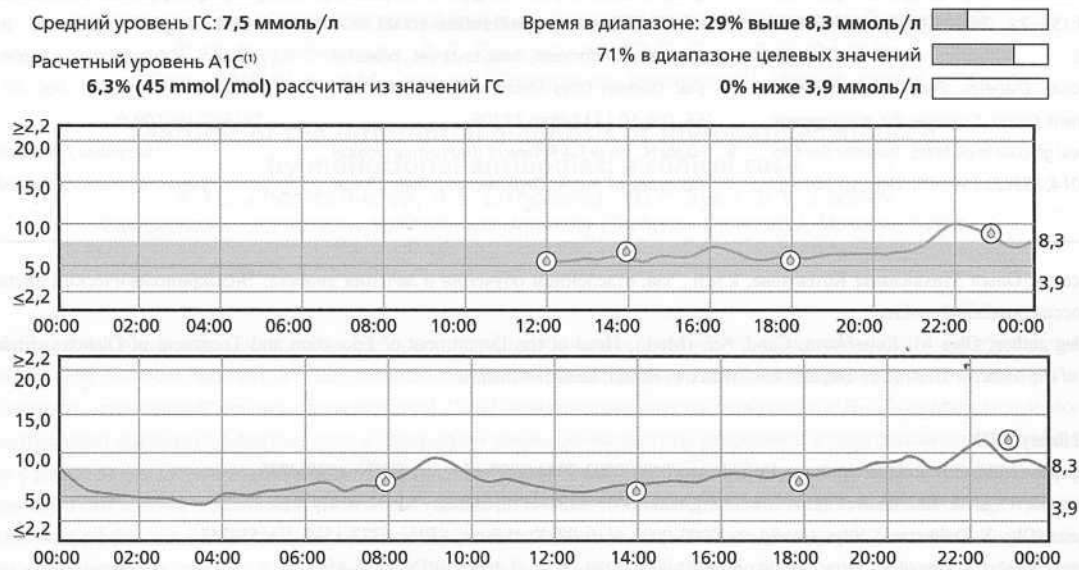


Рис. 6. Сводные данные пациентки В. после перевода на Фиасп® и деглудек



позднем пике действия применявшегося прандиального инсулина. Перевод больного на сверхбыстродействующий аналог инсулина с более низким пиком действия позволил решить эту проблему. Также удалось повысить комплаентность пациентки к назначенной терапии, поскольку более удобный режим применения – непосредственно перед приемом пищи, позволил ей избегать отклонений от рекомендаций.

Применение же базального инсулинового аналога последнего поколения позволило избежать ночных гипогликемий.

Совместное использование этих препаратов способствовало достижению нормогликемии без эпизодов гипогликемии с показателем HbA_{1c} 6,3%, временем пребывания в целевом диапазоне 71% и снижению времени пребывания в диапазоне гипогликемии до 0%.

Заключение

Таким образом, сверхбыстродействующий прандиальный инсулин Фиасп® (аспарт+никотинамид) в усло-

виях реальной амбулаторной практики действительно показал себя более быстродействующим по сравнению с другими прандиальными аналогами. Этот факт подтверждается не только приведенным клиническим примером, но и многими другими историями болезни пациентов.

Это свойство позволяет наиболее близко имитировать профиль действия инсулина, выделяемого поджелудочной железой здоровых людей и тем самым лучше контролировать постпрандиальную гликемию и нивелировать такие проблемы, как постпрандиальные гипогликемии.

Совместное применение сверхбыстродействующего аналога инсулина Фиасп® (аспарт+никотинамид) и базального аналога последнего поколения деглудек позволяет добиваться самых строгих целевых показателей контроля гликемии даже у коморбидных пациентов с длительным анамнезом СД.

Финансирование. Написание статьи выполнено по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Funding. The article was written on the initiative of the authors without attracting funding.

Вклад авторов. Котешкова О.М., Демидов Н.А., Духарева О.В. – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Анциферов М.Б. – финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Contribution of authors. Koteshkova O.M., Demidov N.A., Dukhareva O.V. – analysis and interpretation of the research results, writing the text of the article; Antsiferov M.B. – final analysis of the results and editing of the text of the manuscript. All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nathan, D.M. Realising the long-term promise of insulin therapy: the DCCT/EDIC study. *Diabetologia*. 2021;64:1049–58. Doi: 10.1007/s00125-021-05397-4. *Monitoring. Diabetes Care*. 2017;40:1631–40. Doi: 10.2337/dc17-1600.
- Danne T, Nimri R., Battelino T., et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41:1713–24. Doi: 10.2337/180000.
- Haahr, H., Heise, T. Fast-Acting Insulin

Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59:155–72. Doi: 10.1007/s40262-019-00834-5.

4. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):256–68. Doi: 10.1016/j.diabres.2012.08.002.

5. Mathieu C., Bode B.W., Franek E., et al Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (orset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1148–55. Doi: 10.1111/dom.13205.

6. Haahr H., Heise T. A Review of the Pharmacological Properties of Insulin Degludec and Their Clinical Relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:787–800. Doi: 10.1007/s40262-014-0165-y.

7. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23(8):1296–310. Doi: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0.

Поступила / Received: 01.03.2022

Принята в печать / Accepted: 21.03.2022

Автор для связи: Ольга Михайловна Котешкова, к.м.н., зав. отделением обучения и лечения диабета, Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва, Россия; koala58@mail.ru

Corresponding author: Olga M. Koteschkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Education and Treatment of Diabetes, Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; koala58@mail.ru

ORCID / eLibrary SPIN:

- М.Б. Анциферов (Mikhail B. Antsiferov), <https://orcid.com/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773
 О.М. Котешкова (Olga M. Koteschkova), <https://orcid.org/0000-0001-8428-4116>; eLibrary SPIN: 6141-1224
 О.В. Духарева (Olga V. Dukhareva), <https://orcid.org/0000-0003-4619-988X>; eLibrary SPIN: 5372-1537, ID: 559747
 Н.А. Демидов (Nikolay A. Demidov), <https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>; eLibrary SPIN: 7715-4508

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Уважаемые авторы приглашаем Вас к сотрудничеству с журналом «Фарматека».

«Фарматека» – это рецензируемый медицинский журнал, входящий в перечень ВАК, выпускающий 14 постоянных тематических номеров в год по разным специальностям, а также несколько специализированных выпусков по узким тематикам.

К рассмотрению принимаются статьи, напечатанные стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервал, рисунки предоставляются отдельно. Статья должна содержать официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней – подписи всех авторов, подтверждающие право на ее публикацию в журнале и размещение на сайте издательства.

Статья должен включать:

- название;
- фамилии и инициалы авторов, ORCID/Scopus ID всех авторов;
- аффилиацию – полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- информацию об авторе для корреспонденции: ФИО полностью, ученая степень, должность, место работы, контакты (e-mail, телефон);
- резюме и ключевые слова (на русском и английском языках);
- рисунки и таблицы (на усмотрение автора);
- библиографию.

В конце статьи должны быть раскрыты конфликт интересов и источник финансирования.

Все материалы предоставляются по электронной почте на адрес редакции: pharmateca@yandex.ru

Резюме

Объем резюме должен быть не более 200–250 слов. Также указываются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Для оригинальных статей обязательно наличие структурированного резюме (обоснование, цель, методы, результаты, заключение).

Текст

Объем оригинальной статьи около 7–8 страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страницы. Обзоры не должны превышать 12 страниц. Для статей разного типа существуют соответствующие шаблоны оформления и структурирования, представленные на сайте журнала.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно упоминанию ее в тексте. Столбцы в таблице должны иметь краткие заголовки. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в сносках.

Иллюстрации и подписи к ним. Формат файла рисунка tiff или jpeg, расширение от 300 dpi, размер от 1 Мб. Нумерация рисунков дается арабскими цифрами согласно порядку их упоминания в тексте. Подпись к рисунку состоит из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

Библиография. Источники перечисляются строго в порядке цитирования (ссылка на них в тексте), арабскими цифрами в квадратных скобках. Для русскоязычных источников оформляется транслитерация (авторы и название журнала – транслитерация, название статьи/книги – английский перевод). Если статья, имеет DOI, необходимо его указать.

Примеры оформления:

Книги

- Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. М., 1987. [Postnov Yu.V., Orlov S.N. Primary hypertension as a pathology of cell membranes. Moscow, 1987. (In Russ.).]
- Levey A.S. Clinical evaluation of renal function. In Greenberg A. (ed.) Primer on kidney disease. San Diego (California): Academic Press, 1998. P. 20–27.

Журналы

- Вербовая Н.И., Капралова И.Ю., Вербовой А.Ф. Содержание остеопротегерина и адипокинов при гипотиреозе у женщин. *Врач.* 2014;8:66–8. [Verbova N.I., Kapralova I.YU., Verbovov A.F. The content of osteoprotgerin and adipokines in hypothyroidism in women. *Vrach.* 2014;8:66–8. (In Russ.).]
- Peralta C.A., Shlipak M.G., Wasser-Fyr C., Bosworth H., Hoffman B., Martins S., Oddone E., Goldstein M.K. Association of antihypertensive therapy and diastolic hypotension in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2007;50:474–80. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.088088

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, к публикации не принимаются. Статьи, несоответствующие указанным требованиям, могут быть возвращены авторам без рассмотрения.

По всем интересующим вопросам просьба обращаться в редакцию: тел. 8 (909) 150-02-82; e-mail: pharmateca@yandex.ru

Редакция журнала также помогает в подготовке и выпуске книг и методических пособий.

© Коллектив авторов, 2022
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.4.87-91>

Особенности дифференциальной диагностики тиреопатий, индуцированных препаратами моноклональных антител: клинический случай

К.Ю. Жеребчикова, А.С. Ермолаева, Ю.П. Сыч, В.В. Фадеев
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Features of the differential diagnosis of thyropathies induced by monoclonal antibodies: a clinical case

K.Yu. Zhrebchikova, A.S. Ermolaeva, Yu.P. Sych, V.V. Fadeev
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Обоснование. В настоящее время применение препаратов моноклональных антител является одним из наиболее предпочтительных вариантов лечения пациентов с рассеянным склерозом. Алемтузумаб – первый препарат гуманизованного человеческого антитела, нацеленный против гликопротеида CD52, представленного на поверхности В-, Т-лимфоцитов и моноцитов, продемонстрировал высокую эффективность в отношении уменьшения частоты рецидивов и прогрессирования заболевания у пациентов с рассеянным склерозом и одобрен для лечения более чем в 50 странах. Однако, несмотря на высокую клиническую эффективность в отношении основного заболевания, применение алемтузумаба сопряжено с риском развития иммуноопосредованных побочных эффектов, среди которых наиболее часто наблюдаемые – это аутоиммунные заболевания щитовидной железы.

Описание клинического случая. В данной статье рассмотрен клинический случай тиреотоксикоза у пациентки 59 лет с рассеянным склерозом, развившимся после терапии алемтузумабом. Пациентка была госпитализирована в эндокринологическое отделение с жалобами на повышение температуры тела до 38,4°C, а также клиническими признаками тиреотоксикоза: учащенное сердцебиение, утомляемость, потливость.

Из анамнеза известно, что в 2006 г. был установлен диагноз «рассеянный склероз», по поводу которого пациентка в 2016 и 2017 гг. получала терапию алемтузумабом. При обследовании в эндокринологическом отделении был подтвержден тиреотоксикоз. По результатам скintiграфии щитовидной железы было выявлено тотальное снижение накопительной функции, что характерно для деструктивного процесса в ткани щитовидной железы. Для дифференциальной диагностики между подострым и алемтузумаб-индуцированным тиреоидитом пациентке был проведен тест Крайля с назначением 30 мг преднизолона. В пользу подострого тиреоидита свидетельствовало значительное улучшение состояния пациентки на фоне терапии глюкокортикостероидами.

Заключение. Терапия алемтузумабом имеет высокую эффективность при лечении пациентов с рассеянным склерозом, но в свою очередь она также повышает риск развития иммуноопосредованных нежелательных явлений, в частности заболеваний щитовидной железы. Этот случай неклассического варианта тиреотоксикоза на фоне лечения препаратами МАТ иллюстрирует необходимость регулярного контроля ТТГ у пациентов с РС после терапии алемтузумабом для своевременного выявления и коррекции дисфункции ЩЖ.

Ключевые слова: щитовидная железа, моноклональные антитела, рассеянный склероз, алемтузумаб

Для цитирования: Жеребчикова К.Ю., Ермолаева А.С., Сыч Ю.П., Фадеев В.В. Особенности дифференциальной диагностики тиреопатий, индуцированных препаратами моноклональных антител: клинический случай. Фарматека. 2022;29(4):87–91. doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.87-91

Background. Currently, the use of monoclonal antibodies is one of the most preferred treatment options for patients with multiple sclerosis. Alemtuzumab, the first humanized monoclonal antibody targeted against the CD52 glycoprotein on the surface of В-, Т-lymphocytes and monocytes, has been shown to be highly effective in reducing relapse and disease progression in patients with MS and has been approved for treatment in more than 50 countries. However, despite the high clinical efficacy in relation to the underlying disease, the use of alemtuzumab is associated with the risk of developing immune-mediated side effects, among which autoimmune thyroid diseases are the most frequently observed.

Description of the clinical case. This article describes a clinical case of thyrotoxicosis in a 59-year-old female patient with multiple sclerosis that developed after alemtuzumab therapy. The patient was admitted to the endocrinology department with complaints of fever up to 38.4 °C, as well as clinical signs of thyrotoxicosis: palpitations, fatigue, sweating.

According to the medical history, it was known she was diagnosed with multiple sclerosis that in 2006, for which she received therapy with alemtuzumab for 2016 and 2017. Examination in the endocrinology department confirmed thyrotoxicosis. According to the results of thyroid scintigraphy, a total decrease in the accumulative function typical for a destructive process in the thyroid tissue was revealed. For the differential diagnosis between subacute and alemtuzumab-induced thyroiditis, the patient underwent a test with 30 mg prednisolone. Significant improvement in the patient's condition during glucocorticosteroid therapy testified in favor of subacute thyroiditis.

Conclusion. Alemtuzumab therapy is highly effective in the treatment of patients with multiple sclerosis, but in turn it also increases the risk of developing immune-mediated adverse events, in particular thyroid diseases. This case of a non-classical variant of thyrotoxicosis

during treatment with monoclonal antibodies illustrates the need for regular monitoring of TSH in patients with multiple sclerosis after alemtuzumab therapy for the timely detection and correction of thyroid dysfunction.

Keywords: thyroid gland, monoclonal antibodies, multiple sclerosis, alemtuzumab

For citations: Zhrebchikova K.Yu., Ermolaeva A.S., Sych Yu.P., Fadeev V.V. Features of the differential diagnosis of thyropathies induced by monoclonal antibodies: a clinical case. *Farmateka*. 2022;29(4):87–91. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2022.4.87-91

Введение

В настоящее время с развитием персонализированного подхода к медицине при выборе терапии все более широкое применение получают препараты моноклональных антител (МАТ), использующиеся для лечения заболеваний, поражающих различные органы и системы, в т.ч. для лечения различных типов рака, ревматоидного артрита, бронхиальной астмы, рассеянного склероза (РС).

Препараты МАТ были одобрены для лечения более чем 30 нозологий. МАТ обладают исключительной избирательностью к терапевтической мишени, следовательно, меньшей токсичностью. Число пациентов, получающих препараты данной группы, ежегодно увеличивается.

Препараты МАТ являются одними из наиболее предпочтительных вариантов лечения РС — хронического иммуноопосредованного заболевания центральной нервной системы. Это связано с их высокой эффективностью и специфичностью к отдельным компонентам иммунной системы, играющим важную роль в патогенезе данного заболевания [1].

Одним из часто используемых препаратов для лечения РС является алектумузумаб. Препарат продемонстрировал эффективность в отношении снижения частоты рецидивов и прогрессирования инвалидности как среди пациентов с РС, ранее получавших терапию интерферонами β , так и среди нелеченых пациентов [2, 3]. С учетом доказанной высокой эффективности алектумузумаб одобрен для лечения рецидивирующе-ремиттирующего РС у взрослых более чем 50 стран, в т.ч. России. Терапия проводится за два курса: во время первого курса препарат вводится внутривенно в дозе 12 мг/сут в течение 5 последовательных дней. Второй курс проводится через

12 месяцев после первого и подразумевает введение препарата в той же дозе в течение 3 последовательных дней.

Алектумузумаб представляет собой первый лекарственный препарат гуманизированного человеческого антитела, связывающийся с мембранными гликопротеинами CD52 В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, что приводит к их лизису, длительному истощению пула и последующей репопуляции [4]. Острый иммуносупрессивный эффект алектумузумаба сопровождается дальнейшим восстановлением иммунных клеток. Обычно вначале восстанавливаются В-лимфоциты и моноциты, затем CD3⁺- и CD4⁺-Т-лимфоциты. Репопуляция сопровождается изменением в подгруппах лимфоцитов, в частности увеличением уровня регуляторных Т-лимфоцитов, а также В- и Т-лимфоцитов памяти. Вышеописанные процессы вызывают перестройку иммунной системы: более быстрое восстановление В-клеток без адекватного регуляторного контроля со стороны Т-клеток может лежать в основе активации аутоиммунных процессов на фоне терапии алектумузумабом [5]. Также терапия алектумузумабом может приводить к образованию аутоантител и повышать риск развития иммуноопосредованных побочных эффектов, среди которых наиболее часто наблюдаются аутоиммунные заболевания щитовидной железы (ЩЖ) [6].

Заболевания ЩЖ в популяции

Аутоиммунные заболевания ЩЖ — одни из наиболее часто встречающихся аутоиммунных заболеваний в популяции, их распространенность может достигать 5% [7]. Риск развития аутоиммунного заболевания ЩЖ увеличивается при уже имеющемся аутоиммунном заболевании, в т.ч. при РС [8].

Аутоиммунные заболевания ЩЖ чаще всего представляют собой три

основных варианта: аутоиммунный гипотиреоз, болезнь Грейвса и безболезневой тиреоидит, однако встречаются и более редкие формы.

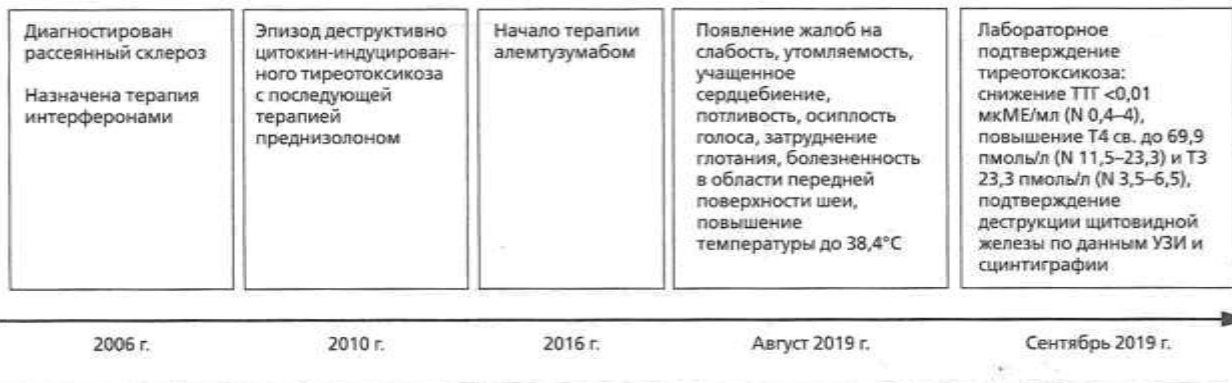
Аутоиммунный гипотиреоз является вариантом хронического лимфоцитарного тиреоидита, чаще всего приводящего к необратимому гипотиреозу вследствие разрушения ткани ЩЖ. Лечение гипотиреоза заключается в приеме синтетического тироксина.

Болезнь Грейвса представляет собой второй по распространенности вариант аутоиммунных тиреопатий и проявляется тиреотоксикозом, вызванным стимуляцией рецепторов тиреотропного гормона (ТТГ) посредством антител к данному рецептору (АТ к рТТГ). В некоторых случаях в организме человека вырабатываются нейтральные или блокирующие антитела к рецептору ТТГ. Лечение болезни Грейвса может быть консервативным: прием антиреиндных препаратов, блокирующих синтез гормонов ЩЖ на протяжении 12–18 месяцев; или радикальным: тиреоидэктомия или терапия радиоактивным йодом. Метод лечения выбирается клиницистом в соответствии с особенностями течения заболевания, наличием или отсутствием осложнений и сопутствующей патологии, а также с учетом пожеланий пациента.

Третьим вариантом аутоиммунной патологии ЩЖ является безболезневой тиреоидит, имеющий волнообразное течение. На начальном этапе заболевания развивается тиреотоксикоз, что связано с высвобождением уже синтезированных гормонов из поврежденной ЩЖ. В дальнейшем по мере элиминации тиреоидных гормонов из организма тиреотоксикоз сменяется эутиреозом, затем — гипотиреозом. Со временем функция ЩЖ обычно полностью восстанавливается.

Другим воспалительным заболеванием ЩЖ является подострый тирео-

Рис. 1. Анамнез заболевания



идит, или тиреоидит Де Кервена. Это заболевание предположительно вирусной этиологии, сопровождающееся деструктивным тиреотоксикозом и болезненным синдромом в области шеи. В качестве терапии данного заболевания применяются нестероидные противовоспалительные средства и глюкокортикоиды. По своему течению подострый тиреоидит сходен с безболезненным: для него также характерно чередование преходящих во времени тиреотоксической и гипотиреоидной фаз.

Еще одной причиной развития синдрома тиреотоксикоза может быть автономная гиперпродукция тиреоидных гормонов узловыми образованиями ЩЖ. Причиной возникновения данной патологии служит длительная стимуляция ЩЖ на фоне структурной гетерогенности тироцитов в условиях йодного дефицита. Предпочтителен радикальный вариант лечения: терапия радиоактивным йодом или тиреоидэктомия, т.к. применение тиреостатиков даст лишь временный эффект и их отмена приведет к возобновлению тиреотоксикоза.

Заболевания ЩЖ, индуцированные алемтузумабом

Аутоимунные заболевания ЩЖ являются наиболее частым иммуноопосредованным побочным эффектом у пациентов с РС, получающих терапию алемтузумабом. Они могут развиваться через 6 месяцев после начала терапии и достигать пика заболеваемости через 3 года с последующим постепенным снижением.

В исследованиях 3-й фазы у 40,7% (CARE-MS I) и 37,7% (CARE-MS II) пациентов, получавших терапию алемтузумабом, иммуноопосредованная патология ЩЖ развивалась в течение 5 лет от старта терапии и пик заболеваемости пришелся на третий год от начала лечения [9–11].

В отличие от общей популяции аутоимунные заболевания ЩЖ у пациентов с РС после терапии алемтузумабом чаще проявляются тиреотоксикозом, в частности болезнью Грейвса, предполагаемая распространенность которой составляет от 16,7 до 41% [12].

Важно отметить, что подобная высокая распространенность болезни Грейвса не отмечалась среди пациентов, получавших алемтузумаб по поводу ревматоидного артрита или после трансплантации органов. Этот факт позволяет предположить, что пациенты с РС более подвержены риску развития алемтузумаб-индуцированных тиреопатий, в частности болезни Грейвса. С клинической точки зрения болезнь Грейвса, развившаяся после терапии алемтузумабом, характеризуется удивительно высокой частотой ремиссии, как спонтанной, так и на фоне терапии тиреостатиками, а также переходом в гипотиреоз, который, вероятнее всего, служит следствием трансформации стимулирующих АТ к рТТГ в блокирующие.

Другой особенностью алемтузумаб-индуцированных тиреопатий является высокая распространенность гипотиреоза, вызванного действием блокирующих АТ к рТТГ (до 50% всех случаев) [13].

Таким образом, аутоимунные тиреопатии, вызванные алемтузумабом, имеют неклассические клинические проявления и могут представлять определенные сложности при диагностике и ведении. В настоящее время в соответствии с рекомендациями Европейской тиреодологической ассоциации пациентам после терапии алемтузумабом целесообразно проводить контроль уровня ТТГ каждые 3 месяца для своевременного выявления и коррекции нарушений функции ЩЖ [13].

Клиническое наблюдение

Пациентка Л. 59 лет поступила в эндокринологическое отделение в сентябре 2019 г. с жалобами на слабость, утомляемость, учащенное сердцебиение, потливость, осиплость голоса, затруднения глотания, болезненность в области передней поверхности шеи, повышение температуры до 38,4°C. Вышеуказанные жалобы возникли в августе 2019 г.

Из анамнеза известно, что в 2006 г. пациентке установлен диагноз «рассеянный склероз», в 2016 и 2017 гг. получала терапию алемтузумабом. В 2010 г. на фоне терапии препаратами интерферона у пациентки развился эпизод цитокин-индуцированного тиреотоксикоза, по поводу которого была назначена терапия преднизолоном.

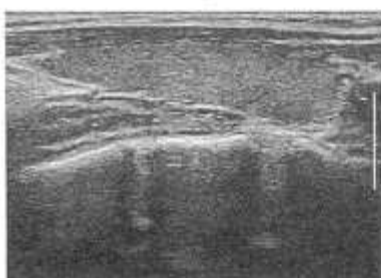
При контроле ТТГ каждые 3 месяца в течение 2 лет после лечения у пациентки сохранялся эутиреоз (рис. 1).

При обследовании в отделении был выявлен тиреотоксикоз: сниже-

Рис. 2. УЗИ щитовидной железы до начала терапии



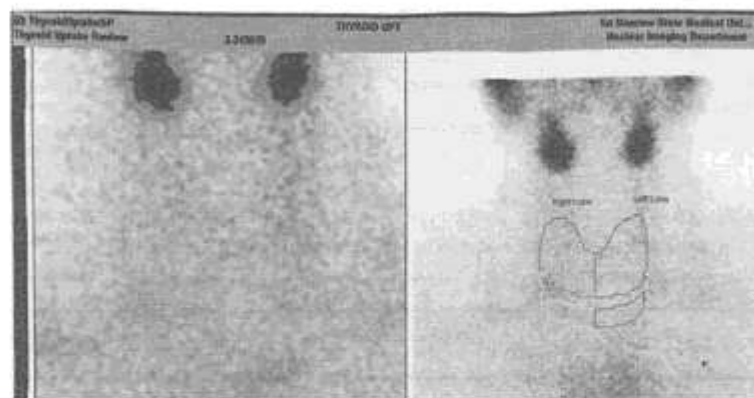
Рис. 4. УЗИ щитовидной железы на фоне терапии



ние уровня ТТГ менее 0,01 мкМЕ/мл (0,4–4), повышение Т3 до 23,3 пмоль/л (3,5–6,5), Т4 до 69,9 пмоль/л (11,5–23,2), АТ-ТГ более 2500 МЕ/мл (0–60), АТ-ТПО – 66 МЕ/мл (0–60), уровень АТ к рецептору ТТГ составил менее 0,8 МЕ/л (0–9,999).

По данным общего анализа крови обращало на себя внимание повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену до 69 мм/ч

Рис. 3. Сцинтиграфия ЩЖ с 99mTc-пертехнетатом



при нормальном уровне лейкоцитов $8,6 \times 10^9/\text{л}$.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ, выявлено увеличение общего объема ЩЖ до 32,5 мл и узловое образование в нижней трети правой доли – солидный узел средней эхогенности овоидной формы с ровными контурами, $1,6 \times 1,9 \times 2,0$ см (3-я категория образований по классификации EU – TIRADS), а также диффузные изменения паренхимы ЩЖ, характерные для подострого тиреоидита (рис. 2)

Для верификации причины тиреотоксикоза пациентке проведена сцинтиграфия с 99mTc-пертехнетатом. По результатам сцинтиграфии ЩЖ с пертехнетатом выявлено тотальное снижение общей накопительной функции ЩЖ, индекс захвата составил 0,5% (1–1,8), что характерно для деструктивного процесса в ткани ЩЖ. Признаков функционально автономных образований не выявлено (рис. 3).

Принимая во внимание клиническую картину: наличие болезненности в области передней поверх-

ности шеи, подъемы температуры тела, повышение СОЭ, ультразвуковые признаки, характерные для подострого тиреоидита, для дифференциальной диагностики с алемтозумаб-индуцированным тиреоидитом пациентке был проведен тест Крайля – назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут. На фоне проводимой терапии глюкокортикоидами пациентка отметила улучшение самочувствия: нормализацию температуры тела, уменьшение болезненности в области передней поверхности шеи.

По данным лабораторного контроля, на фоне 8 дней терапии преднизолоном выявлено снижение СОЭ по Вестергрену до 28 мм/ч, уровни св. Т3 и св. Т4 соответствовали референсным значениям (4,2 и 22,0 пмоль/л соответственно). Данные представлены в таблице.

При УЗИ ЩЖ на фоне терапии преднизолоном в дозе 30 мг/сут. в течение 6 дней отмечалось уменьшение общего объема ЩЖ с 32,5 до 9,8 мл и уменьшение участков воспаления в левой доле (рис. 4).

Таблица Лабораторные и инструментальные показатели в динамике

Параметры	При поступлении	8 дней терапии преднизолоном
ТТГ, мкМЕ/мл (0,4–4,0)	менее 0,01	
Св. Т3, пмоль/л (3,5–6,5)	23,3(†)	4,2
Св.Т4, пмоль/л (11,5–23,2)	69,9(†)	22
Общий объем ЩЖ по данным УЗИ, мл	32,5(†)	9,8
СОЭ, мм/ч	69(†)	28
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	8,6	12,1
Сцинтиграфия ЩЖ с 99mTc-пертехнетатом	Тотальное снижение общей накопительной функции ЩЖ 0,5%	

Обсуждение

У пациентки спустя 3 года после терапии алемтузумабом развилась клиническая картина тиреотоксикоза, что соответствует срокам пиковой манифестации патологии ЩЖ у пациентов на данной терапии. С учетом наибольшей распространенности среди алемтузумаб-индуцированных тиреопатий у пациентки можно было заподозрить манифестацию болезни Грейвса. В то же время наличие в анамнезе эпизода деструктивного тиреоидита указывало на высокий риск его повторного развития.

Учтя клиническую картину: наличие болезненности в области передней поверхности шеи, подъемы температуры тела, повышение СОЭ, ультразвуковые признаки, у пациентки был

заподозрен подострый тиреоидит – маловероятное и нетипичное состояние на фоне терапии алемтузумабом. Также наличие узловых образований ЩЖ, по данным УЗИ, не позволяло исключить у пациентки функциональной автономии.

Для верификации причины тиреотоксикоза проведены скинтиграфия ЩЖ и тест Крайля.

Учтя полученные клинико-лабораторные данные, низкий индекс захвата по данным скинтиграфии, положительный тест с преднизолоном, а также уменьшение общего объема ЩЖ и размеров участков воспаления в левой доле по УЗИ, у пациентки диагностирован подострый тиреоидит.

Однако это не исключает возможности развития иммуноопосредованных

тиреопатий в последующем, в связи с чем чрезвычайно важно продолжить регулярный контроль функции ЩЖ на протяжении по меньшей мере 4 лет после терапии алемтузумабом.

Выводы

Этот случай неклассического варианта тиреотоксикоза на фоне лечения препаратами МАТ иллюстрирует необходимость регулярного контроля ТТГ у пациентов с РС после терапии алемтузумабом для своевременного выявления и коррекции дисфункции ЩЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wootla B., Watzlawik J.O., Stavropoulos N., et al. Recent Advances in Monoclonal Antibody Therapies for Multiple Sclerosis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(6):827–39. Doi: 10.1517/14712598.2016.1158809.
2. Panitch H., Anaisie E., Cines D., et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1786–801. Doi: 10.1056/NEJMoa0802670.
3. Cohen J.A., Coles A.J., Arnold D.L., et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380(9856):1819–28. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
4. Berger T., Elovaara I., Fredrikson S., et al. Alemtuzumab Use in Clinical Practice: Recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. *CNS. Drugs.* 2017;31(1):33–50. Doi: 10.1007/s40263-016-0394-8.
5. Baker D., Herrod S.S., Alvarez-Gonzalez C., et al. Interpreting lymphocyte reconstitution data from the pivotal phase 3 trials of alemtuzumab. *JAMA Neurol.* 2017;74(8):961–69. Doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0676.
6. Mahzari M., Arnaout A., Freedman M.S. Alemtuzumab Induced Thyroid Disease in Multiple Sclerosis: A Review and Approach to Management. *Can J Neurol Sci.* 2015;42(5):284–91. Doi: 10.1017/cjn.2015.48.
7. Antonelli A., Ferrari S.M., Corrado A., et al. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015;14:174–80. Doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
8. Marrie R.A., Reider N., Cohen J., et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(3):282–93. Doi: 10.1177/1352458514564490.
9. Autoimmunity in patients treated With Alemtuzumab for. *ECTRIMS Online Library.* Vermersch P. 2016 Sep 16; 147015 [Internet]. [cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/147015/patrick.vermersch.autoimmunity.in.patients.treated.with.alemtuzumab.for.html>
10. Hawdova E., Arnold D.L., Cohen J.A., et al. On behalf of CARE-MS I and CAMMS03409 Investigators Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up. Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology.* 2017;89(11):1107–16. Doi: 10.1212/WNL.0000000000004313.
11. Coles A.J., Cohen J.A., Fox E.J., et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology.* 2017;89(11):1117–26. Doi: 10.1212/WNL.0000000000004354.
12. Rotondi M., Molteni M., Loporati P., et al. Autoimmune thyroid diseases in patients treated with alemtuzumab for multiple sclerosis: An example of selective anti-TSH-receptor immune response. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:254. Doi: 10.3389/fendo.2017.00254.
13. Muller I., Moran C., Lecumberri B., et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. *Eur Thyroid J.* 2019;8(4):173–85. Doi: 10.1159/000500881.

Поступила / Received: 25.02.2022

Принята в печать / Accepted: 21.03.2022

Автор для связи: **Кристина Юрьевна Жеребчикова**, ассистент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; k.y.zherebchikova@gmail.com

Corresponding author: Kristina Yu. Zherebchikova, Assistant of the Department of Endocrinology № 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia; k.y.zherebchikova@gmail.com

ORCID:

К.Ю. Жеребчикова (K.Yu. Zherebchikova), <https://orcid.org/0000-0003-0292-5907>

А.С. Ермолаева (A.S. Ermolaeva), <https://orcid.org/0000-0002-6471-8252>

Ю.П. Сыч (Yu.P. Sych), <https://orcid.org/0000-0002-7000-0095>

В.В. Фадеев (V.V. Fadeev), <https://orcid.org/0000-0002-2504-7468>

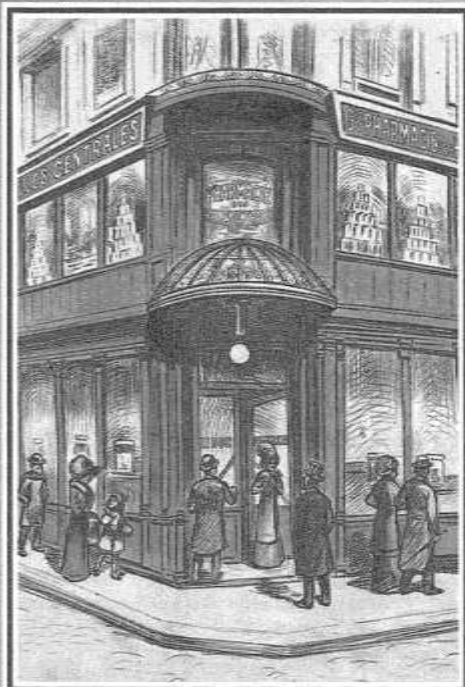


рецензируемый журнал

ФАРМАТЕКА

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

для практикующих врачей



Правила оформления подписки на журнал "Фарматека" через издательство

Если вы оформляете подписку на юридическое лицо, перечислите деньги платежным поручением.

Если вы оформляете подписку на частное лицо, вы можете оплатить подписку почтовым переводом или через Сбербанк, используя форму ПД-4.

В платежном документе (платежном поручении или форме ПД-4) нужно указать:

- точный адрес доставки, включая почтовый индекс;
- период подписки;
- контактное лицо;
- контактный телефон.

Название издания	Период подписки	Цена, руб.
Журнал "Фарматека"	Один номер из №№1-14 2022	286,00
Журнал "Фарматека"	Январь-июнь №1-7 2022	2002,00
Журнал "Фарматека"	Январь-декабрь №1-14 2022	3696,00

№

Тематический план выхода специализированных выпусков журнала в 2022 году

1	Педиатрия
2	Гастроэнтерология / Гепатология
3	Неврология / Кардиология
4	Эндокринология
5	Пульмонология / ЛОР / ОРВИ / Инфекционные заболевания
6	Репродуктивное здоровье
7	Онкология
8	Дерматология / Аллергология
9	Педиатрия
10	Пульмонология / Инфекционные заболевания / ЛОР / ОРВИ
11	Онкология
12	Эндокринология
13	Неврология / Ревматология / Кардиология
14	Дерматология / Аллергология

www.pharmateca.ru

ООО "Бионика Медиа",
117485, г. Москва,
ул. Обручева, 30/1, стр. 2
ОГРН 1107746041963,
ИНН 7726645530,
КПП: 772801001,
Р/с 40702810238110013468
в ПАО Сбербанк России г. Москва,
БИК: 044525225
к/с 30101810400000000225

Адрес редакции:
117485, г. Москва,
ул. Обручева, 30/1, стр. 2
ООО "Бионика Медиа"
журнал "Фарматека"

тел. редакции:

+7 (495) 786-25-57
+7 (909) 150-02-82

E-mail:

pharmateca@yandex.ru
reklama@bionika-media.ru

подписка и распространение:

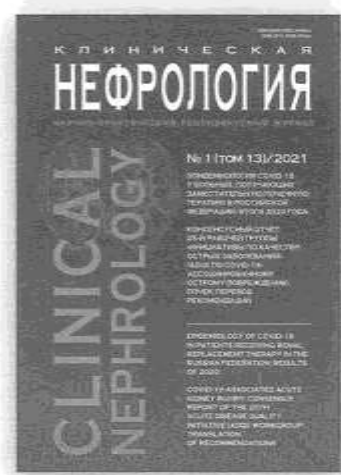
+7 (495) 786-25-57, доб. 400

E-mail:

podpiska@bionika.ru

ОТКРЫТА ПОДПИСКА

на 2022 год на журналы издательского дома «Бионика Медиа».



Вы можете узнать подробности и оформить подписку

на сайте:

или по телефону :



+7 (495) 786-25-41

СОЛИКВА

инсулин гларгин (100 ЕД/мл) и ликсисенатид

СОВРЕМЕННЫЙ КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ

СОЛИКВА СОЛОСТАР®

На старте инсулинотерапии превосходит по эффективности базальный инсулин*.

При интенсификации инсулинотерапии превосходит по эффективности смешанный инсулин**, позволяя большей доле пациентов достигать целей терапии без гипогликемий и набора массы тела².

Частота всех гипогликемий ниже на 33%, а частота гипогликемий 2 уровня (менее 3 ммоль/л) ниже на 60% по сравнению со смешанным инсулином².

Простая титрация по базальному инсулину¹, 1 инъекция 1 раз в сутки¹.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СОЛИКВА СОЛОСТАР®. Регистрационный номер: ЛП-№(000323) (PFRU). Торговое название препарата: Соликва СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин + ликсисенатид. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора для подкожного введения 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 50 мкг/мл ликсисенатида содержит инсулин гларгин – 3,6378 мг (100 ЕД), ликсисенатид – 50 мкг, вспомогательные вещества: глицерол (85%), метионин (L-метионин), метакрезол (м-крезол), цинка хлорид, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид, вода для инъекций. 1 мл раствора 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 33 мкг/мл ликсисенатида содержит инсулин гларгин – 3,6378 мг (100 ЕД), ликсисенатид – 33 мкг, вспомогательные вещества: глицерол (85%), метионин (L-метионин), метакрезол (м-крезол), цинка хлорид, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид, вода для инъекций. Описание: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор. Фармакодинамика: препарат Соликва СолоСтар® является комбинированным препаратом, в состав которого входят два гипогликемических средства с дополняющими друг друга механизмами действия. Действие препарата направлено на снижение концентрации глюкозы в крови натощак и после приема пищи. Показания к применению: в комбинации с метформинем в сочетании или без сочетания с ингибиторами НГЛТ-2 (натрийглюкозных котранспортеров 2-го типа) с целью улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (в качестве дополнения к диетотерапии и повышенной физической нагрузке) при неэффективности пероральных гипогликемических препаратов, комбинации пероральных гипогликемических препаратов с базальным инсулином, комбинации пероральных гипогликемических препаратов с агонистами рецепторов ГПП-1, монотерапии базальным инсулином. Способ применения и дозы: препарат Соликва СолоСтар® вводится подкожно 1 раз в сутки в течение 1 ч перед любым приемом пищи, предпочтительно в одно и то же время, в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки, плеч или бедер, чередуя места инъекции. Он не предназначен для внутривенного или внутримышечного введения. В случае пропуска введения дозы препарата, ее следует ввести в течение 1 ч перед следующим приемом пищи. Для удобства индивидуального подбора дозы препарат выпускается в двух шприц-ручках, предоставляющих выбор различных доз: Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл и 33 мкг/мл – шприц-ручка 30–60 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0,33 мкг ликсисенатида), Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл и 50 мкг/мл – шприц-ручка 10–40 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0,5 мкг ликсисенатида). Соликва СолоСтар® составляет 60 единиц. Доза препарата должна подбираться индивидуально, изменение должно проводиться с осторожностью под медицинским наблюдением. Срок использования препарата после первого применения – 4 недели. Хранение: после первого использования храните шприц-ручку при температуре ниже 25 °С. Не помещайте шприц-ручку обратно в холодильник. Противопоказания: гиперчувствительность к ликсисенатиду, инсулину гларгину или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; беременность; период грудного вскармливания; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, включая гастропарез; почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин), возраст до 18 лет. Беременность: препарат Соликва СолоСтар® противопоказан при беременности (из-за содержания в составе препарата ликсисенатида). Период грудного вскармливания: применение препарата Соликва СолоСтар® в период грудного вскармливания противопоказано. Побочное действие: гипогликемия, головокружение, тошнота, диарея, рвота, реакция в месте инъекции. Немалые нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Передозировка: возможно развитие гипогликемии и НР со стороны ЖКТ. Эпизоды гипогликемии легкой степени выраженности могут купироваться приемом легкоусвояемых углеводов внутрь. Более тяжелые эпизоды гипогликемии могут купироваться внутримышечным/подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Инсулин гларгин. Лекарственные средства, которые могут увеличивать гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы АПФ, салицилаты, диазопримид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы МАО, пентоксифиллин, пропранолол, противомикробные средства из группы сульфаниламидов. Лекарственные средства, которые могут ослаблять гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметические препараты (такие как элинефин, салбутамол, тербуталин), глюкагон, изониазид, производные фенотиазина, соматролин, гормоны щитовидной железы, эстрогены, прогестагены (например, в составе пероральных контрацептивов), ингибиторы протеза и атипичные нейрореплетизин (например, оланзапин и клозапин). Бета-адреноблокаторы, клонидин, соли лития и этанол могут как усиливать, так и ослаблять гипогликемический эффект инсулина. Пентамидин может вызывать гипогликемию, способ которой в некоторых случаях может развиваться гипергликемией. Ликсисенатид. Задержка опорожнения желудка при применении ликсисенатида может уменьшать скорость абсорбции лекарственных препаратов, принимаемых внутрь. Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме внутрь лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном или требующих тщательного клинического мониторинга. Если такие препараты следует принимать во время еды, пациентам следует рекомендовать их прием с тем приемом пищи, когда не вводится ликсисенатид. Рекомендации по времени применения некоторых лекарственных препаратов см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата Соликва СолоСтар®. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство комбинированное (инсулина длительного действия аналог + глюкагоноподобного полипептида рецепторов агонист). Код АТХ: А10АЕ54. Срок годности: 2 года. Условия хранения: хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Перед выпиской смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата. Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

* LixiLan O: в 30-недельном мультицентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании 3 фазы, проведенном в параллельных группах (1176 пациентов с СД2, не контролируемым на терапии ПССП), в группе Соликвы СолоСтар® отмечалось более выраженное снижение уровня HbA1c по сравнению с группой Игл: -1,6% и -1,3% соответственно (p < 0,0001). ** SoliMix: в 26-недельном мультицентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании 3 фазы, проведенном в параллельных группах (887 пациентов с СД2, не контролируемым на терапии базальным инсулином и ПССП), HbA1c снизился на 1,3% в группе Соликвы СолоСтар® и на 1,1% в группе двухфазного аспара 30 (p < 0,001).

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; агл ПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; HbA1c – гликированный гемоглобин.

1. Rosenstock J. et al. // Diabetes Care. – 2016. Nov. – Vol. 39 (11). – P. 2026–2035. 2. Rosenstock J. et al. // Diabetes Care. – 2021, Jun. – dc210393.

Общая характеристика лекарственного препарата Соликва СолоСтар®, ЛП-№(000323) (PFRU) 270721.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00, +7 (495) 721-14-11. MATRU-2105606-1.0-11.2021.

sanofi