

ISSN: 2713-0177 (Print)
ISSN: 2713-0185 (Online)

endo-club.ru

FOCUS

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Нейроэндокринология



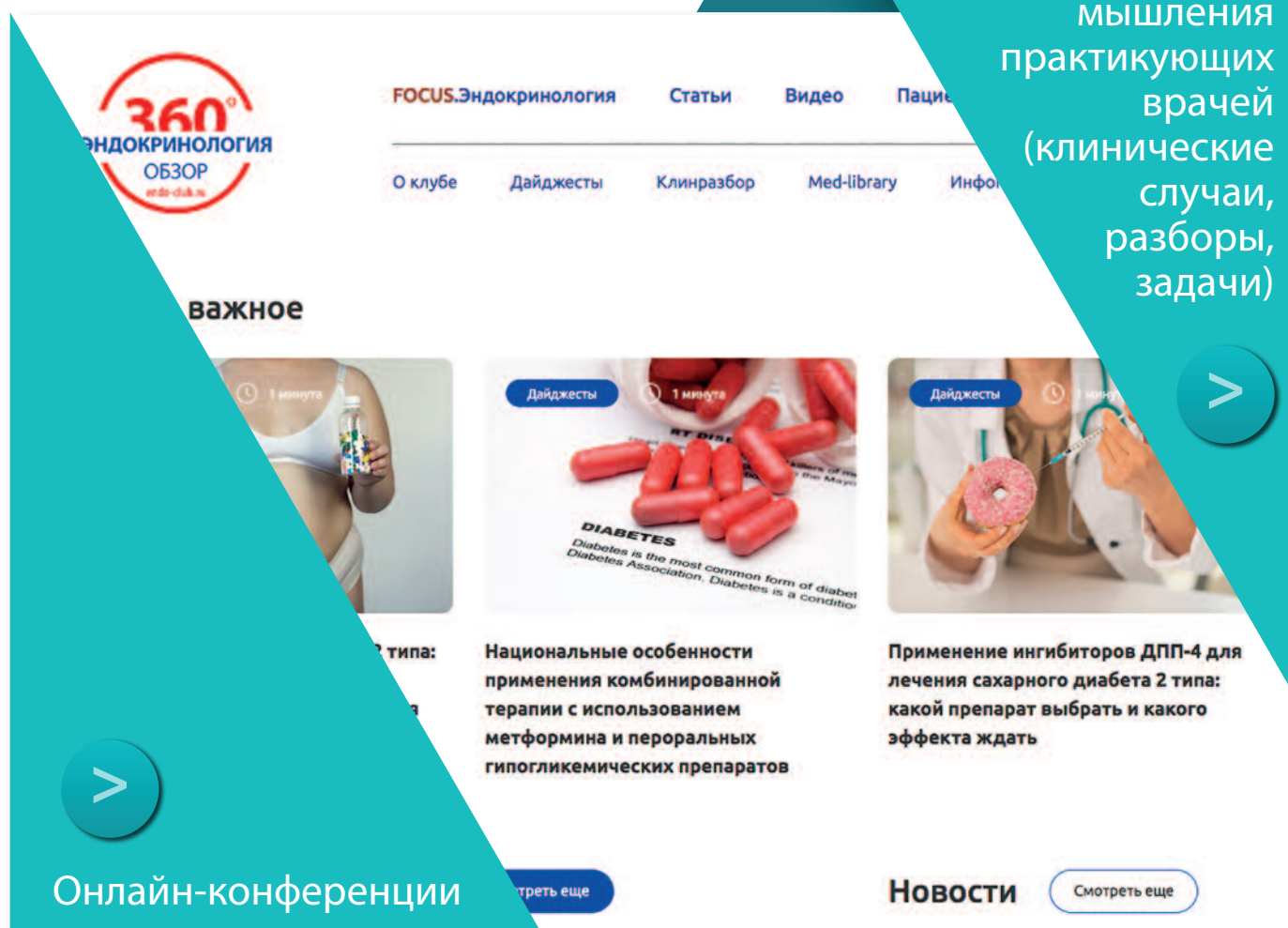
2021 / Том 2 / № 4





Междисциплинарный подход
к ведению пациентов
с заболеваниями эндокринной
системы

Расширение границ
клинического
мышления
практикующих
врачей
(клинические
случаи,
разборы,
задачи)



Онлайн-конференции
Круглые столы
Вебинары
НМО

- виртуальная библиотека
- дайджесты статей из ведущих зарубежных журналов по эндокринологии
- межрегиональные консилиумы
- экспертные взгляды на проблемы современной эндокринологии

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ!



Научный руководитель проекта:

Татьяна Юльевна Демидова

д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Уважаемые коллеги!



Предлагаем вашему вниманию очередной тематический номер научно-практического журнала «Focus Эндокринология», завершающий 2021 год, посвященный актуальным вопросам нейроэндокринологии. Известно, что эндокринная и нервная системы осуществляют контроль всех важнейших процессов в организме человека, в связи с чем любые нарушения в сложной регуляторной иерархии способствуют развитию тяжелой патологии. Фундаментальные исследования последних лет позволили взглянуть в новом свете на нейроэндокринную регуляцию ряда важных физиологических процессов, включая биологические ритмы, стресс, социальное поведение, аппетит, рост и другие. Описано множество новых нейропептидов, контролирующих функции гипофиза, мозга и периферических секреторных желез; большое количество синтетических аналогов стало доступно к применению, открывая новые перспективы лечения. Все это имеет

прямое отношение к пациентам с эндокринопатиями, лицам, страдающим заболеваниями центральной и периферической нервной системы, которые имеют свои особенности течения и лечения.

В данном выпуске будут представлены последние данные о тактике ведения пациентов с синдромом гиперпролактинемии и аденомой гипофиза; обновленные алгоритмы лечения пациентов с акромегалией; систематизированный обзор принципов диагностики и лечения артериальной гипертензии при эндокринной патологии. Мы обсудим важнейший вопрос новых фармакологических опций профилактики инсультов при сахарном диабете, коснемся современных подходов к лечению болевой формы диабетической полинейропатии. Вашему вниманию будет предложен интереснейший клинический случай синдрома множественной эндокринной неоплазии 2а типа.

Выражаю надежду, что представленные в номере материалы будут полезны и интересны эндокринологам, а также клиницистам различных терапевтических специальностей для более эффективного междисциплинарного взаимодействия и улучшения медицинской помощи нашим пациентам.

*Главный редактор журнала,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии
лечебного факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова*

Т.Ю. Демидова

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Демидова Татьяна Юльевна, д-р мед. наук, проф.,
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева, nelly@con-med.ru

Научный редактор:

А.В. Дзагахова
ag.dzagahova@icon-media.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Направления «Кардиология», «Эндокринология», «Онкология»
Т.А. Романовская

Направления «Неврология», «Ревматология», «Гинекология»
С.Ю. Шульгина

Телефон по вопросам рекламы: +7 (495) 926-29-83

Адрес типографии:

125130, г. Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6
Периодичность: 4 номера в год
Общий тираж: 10 тыс. экз.

Журнал распространяется бесплатно.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в
сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78860 от 04.08.2020.

Каталог «Почта России» ПН183.

Учредители: Общество с ограниченной ответственностью
«МЕДИАФОРМАТ», ИП Демидова Т.Ю.

Издатель: ООО «АЙКОНМЕД»

Адрес издателя: 125009, Москва, Козицкий переулок, 1-А,
офис 46

E-mail: iconmedpharma@gmail.com

Сайт: endo-club.ru

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.

Информация на сайте con-med.ru

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и
распространение данного производственно-практического
издания допускаются

без размещения знака информационной продукции.

Все права защищены. 2021 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна, д-р мед. наук, врач-невролог, президент АНО «МО
"Стресс под контролем"»; Реабилитационный центр Rehaline (Москва, Россия)

Аметов Александр Сергеевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва,
Россия)

Анциферов Михаил Борисович, д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «Эндокринологический
диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Базарбекова Римма Базарбековна, д-р мед. наук, АГИУВ, проф., Казахский
медицинский университет непрерывного образования (Нур-Султан, Республика
Казахстан)

Бардымова Татьяна Прокопьевна, д-р мед. наук, проф., Иркутская государственная
медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
(Иркутск, Россия)

Воевода Михаил Иванович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Научно-
исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН
(Новосибирск, Россия)

Волкова Анна Ральфовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Первый
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Волкова Наталья Ивановна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский
государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону, Россия)

Вагапова Гульнара Рифатовна, д-р мед. наук, проф., Казанская государственная
медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Воробьев Сергей Владиславович, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский
государственный медицинский университет»
(Ростов-на-Дону, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
(Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр кардиологии» (Москва, Россия)

Киселева Татьяна Петровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Уральский
государственный медицинский университет» (Екатеринбург, Россия)

Кисляк Оксана Андреевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Куницина Марина Алексеевна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» (Саратов, Россия)

Мацкеплишвили Симон Теймуразович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ
ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

Мкртумян Ашот Мусаелович, д-р мед. наук, проф., «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
(Москва, Россия)

Моругова Татьяна Вячеславовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Башкирский
государственный медицинский университет» (Уфа, Россия)

Никитин Игорь Геннадьевич, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский
национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»,
НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» (Москва, Россия)

Ойроткинова Ольга Шонкоровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО
«МГУ им. М.В. Ломоносова», ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНМУ
им. Н.И. Пирогова», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» (Москва, Россия)

Руткина Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Новосибирский
государственный медицинский университет» (Новосибирск, Россия)

Суплотова Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф.,
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» (Тюмень, Россия)

Стронгин Леонид Григорьевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Приволжский
исследовательский медицинский университет» (Нижегород, Россия)

Шамхалова Минара Шамхаловна, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр эндокринологии» (Москва, Россия)

Шестакова Марина Владимировна, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
(Москва, Россия)

CHIEF EDITOR

Tatiana Yu. Demidova, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Management And Development Adviser:

T.L. Skorobogat

Key Account Manager:

N.A. Zuyeva, nelly@con-med.ru

Science editor:

A.V. Dzagakhova
ag.dzagakhova@icon-media.ru

Advertising Director:

N.M. Surova

Advertising Executives:

"Cardiology", "Endocrinology", "Oncology"

T.A. Romanovskaya

"Neurology", "Rheumatology", "Gynecology"

S.Yu. Shulgina

Ads Phone Number: +7 (495) 926-29-83

Printing House Address:

125130, Moscow, Clare Cetkin, 28/2, 6

Publication Frequency: Quarterly

Total Circulation: 10,000 copies

The journal is distributed free of charge.

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Registration Certificate: EL No. FS77-78860 of August 4, 2020.

Russian Post Catalogue subscription index PN183.

Founders: "MEDIAFORMAT" LLC, individual entrepreneur

Demidova T.Yu.

Publisher: "ICONMED"

Publisher address: 125009, Moscow, Kozitsky Lane, 1-A, office 46

E-mail: iconmedpharma@gmail.com

Web-site: endo-club.ru

Authors submitting papers for publication must be familiar with the instructions for authors and the public license agreement.

Please check the con-med.ru website for details

Editors do not bear any responsibility for the content of advertisements.

The views expressed in the papers are those of the authors and do not necessarily reflect the views of the editors.

No part of the published materials may be copied or reproduced without the prior written consent of the editors.

Scientific and practical journal for healthcare specialists. According to the guidelines by Roskomnadzor, this scientific and practical journal may be issued and distributed as an unmarked information product.

All rights reserved. 2021.

EDITORIAL BOARD

Elena S. Akarachkova, D. Sci. (Med.), International Society "Stress under Control", Rehabilitation center Rehaline (Moscow, Russia)

Alexander S. Ametov, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Mikhail B. Antsiferov, D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinological Dispensary of DZ of the city of Moscow (Moscow, Russia)

Rimma B. Bazarbekova, D. Sci. (Med.), Prof., Kazakh Medical University of Continuing Education (Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan)

Tatiana P. Bardymova, D. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)

Mikhail I. Voevoda, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

Anna R. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., First Pavlov State Medical University (St. Petersburg, Russia)

Natalia I. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Gulnara R. Vagapova, D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Sergey V. Vorobyev, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Gagik R. Galstyan, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Endocrinology Center (Moscow, Russia)

Yury A. Karpov, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Tatiana P. Kiseleva, D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Oksana A. Kislyak, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Marina A. Kunitsina, D. Sci. (Med.), Prof., Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Saratov, Russia)

Simon T. Matskeplishvili, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Ashot M. Mkrtumyan – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Tatiana V. Morugova, D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Igor G. Nikitin, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, National Medical Research Treatment and Rehabilitation Center (Moscow, Russia)

Olga Sh. Oinotkinova, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University Medical Center, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Lyudmila A. Ruyatkina, D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

Lyudmila A. Suplotova, D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

Leonid G. Strongin, D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Minara Sh. Shamkhalova, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Marina V. Shestakova, Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

Оптимизация методов лечения пациентов с акромегалией за последнее десятилетие.

Обзор последних рекомендаций 2021 г.

Т.Ю. Демидова, Ю.Е. Потешкин, Я.Д. Прохорова

8

ОБЗОР

Синдром гиперпролактинемии и аденомы гипофиза: тактика ведения пациентов

И.А. Иловайская, Ю.А. Уханова

15

ОБЗОР

Современные подходы к лечению болевой формы диабетической полинейропатии

М.Ф. Зайчикова, Е.Ю. Комелягина, М.Б. Анциферов

19

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Синдром множественной эндокринной неоплазии 2а типа (клинический случай)

Д.Ш. Авзалетдинова, Т.В. Моругова, И.Ю. Тарханова, И.В. Моругова

26

ЛЕКЦИЯ

Эндокринная артериальная гипертензия: причины развития, принципы диагностики и лечения.

Лекция для врачей

В.В. Титова, О.А. Кисляк, Т.Ю. Демидова

31

ОБЗОР

Гликемические и негликемические преимущества применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в управлении сахарным диабетом

Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова, П.О. Жаркова

39

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Нормализация массы тела и улучшение гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2-го типа на фоне терапии агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 дулаглутидом под контролем флеш-мониторинга:

клинический случай

Д.В. Скуридина, Т.Ю. Демидова, А.Б. Перетяцько

49

ОБЗОР

Вариабельность гликемии как метрика оценки качества гликемического контроля

Е.Л. Хадарцева, К.Г. Камалов, М.И. Асадулаева

58

ОБЗОР

Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты экспериментальной модели BRAVO

Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова

62

ОБЗОР

История создания, разработки и применения в клинической практике отечественных инсулиновых помп и паракорпоральных дозаторов

К.И. Баирова, Н.В. Теплова

67

CONTENTS

REVIEW

Optimization of methods for treatment of acromegalic patients in the past decades. Overview of recent guidelines issued in 2021

Tatiana Yu. Demidova, Yuri E. Poteskin, Yana D. Prokhorova

8

REVIEW

Hyperprolactinemia and pituitary adenoma: management of patients

Irena A. Ilovayskaya, Yuliya A. Ukhanova

15

REVIEW

Contemporary approaches to treatment of painful diabetic polyneuropathy

Mariya F. Zaychikova, Elena Yu. Komelyagina, Mikhail B. Anciferov

19

CLINICAL CASE

Syndrome of multiple endocrine neoplasia type 2a (case report)

Diana Sh. Avzaletdinova, Tatiana V. Morugova, Inna Yu. Tarhanova, Irina V. Morugova

26

LECTURE

Endocrine arterial hypertension: causes of development, principles of diagnosis and treatment. Lecture for doctors

Victoria V. Titova, Oksana A. Kislyak, Tatiana Yu. Demidova

31

REVIEW

Glycemic and non-glycemic benefits of using the fixed dose combination of alogliptin and pioglitazone in management of diabetes mellitus

Tatiana Yu. Demidova, Fatima O. Ushanova, Polina O. Zharkova

39

CLINICAL CASE

Normalization of body weight and improvement of glycemic control in a patient with type 2 diabetes mellitus during therapy an agonist of glucagon-like peptide-1 dulaglutide under the control of flash monitoring: clinical case

Daria V. Skuridina, Tatiana Yu. Demidova, Anastasia B. Peretyatko

49

REVIEW

Glycemic variability as a metric for evaluation of the glycemic control quality

Elena L. Khadartseva, Kamal G. Kamalov, Madina I. Asadullaeva

58

REVIEW

Reducing the risk of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: results obtained using the BRAVO experimental model

Tatiana Yu. Demidova, Mar'yam Ya. Izmaylova

62

REVIEW

History of creation, development and application in clinical practice of domestic insulin pumps and paracorporal dispensers

Kermen I. Bairova, Natalia V. Teplova

67

Оптимизация методов лечения пациентов с акромегалией за последнее десятилетие. Обзор последних рекомендаций 2021 г.

Т.Ю. Демидова, Ю.Е. Потешкин, Я.Д. Прохорова

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
t.y.demidova@gmail.com

Аннотация

Акромегалия является социально-экономической проблемой в современном мире. Это тяжелое нейроэндокринное заболевание, которое приводит не только к развитию диспропорционального внешнего вида, но и к инвалидизации людей в результате развития тяжелых осложнений. На данный момент наиболее эффективным методом лечения акромегалии считается хирургическое лечение в объеме транссфеноидального удаления аденомы гипофиза. В результате оперативного вмешательства можно добиться не только ослабления симптомов заболевания, но и развития стойкой ремиссии. Другими методами лечения акромегалии являются медикаментозный и лучевой. При медикаментозном методе лечения акромегалии используют три группы препаратов – аналоги соматостатина, антагонисты соматотропного гормона и агонисты дофамина. Лучевой метод терапии применяется преимущественно после операции для дополнительного воздействия на остатки опухоли. Во избежание развития серьезных осложнений акромегалии необходим частый биохимический контроль. Настоящая статья посвящена обзору обновленных клинических рекомендаций по лечению акромегалии.

Ключевые слова: акромегалия, транссфеноидальное удаление, медикаментозная терапия, лучевая терапия, биохимический контроль.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Потешкин Ю.Е., Прохорова Я.Д. Оптимизация методов лечения пациентов с акромегалией за последнее десятилетие. Обзор последних рекомендаций 2021 г. FOCUS Эндокринология. 2021; 4: 8–14. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0043

Optimization of methods for treatment of acromegalic patients in the past decades. Overview of recent guidelines issued in 2021

Tatiana Yu. Demidova, Yuriy E. Poteshkin, Yana D. Prokhorova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
t.y.demidova@gmail.com

Abstract

Acromegaly is a socio-economic problem in the modern world. This is a severe neuroendocrine disease that leads not only to the development of a disproportionate appearance, but also to the disability of people as a result of the development of severe complications. At the moment, the most effective method of treating acromegaly is considered to be surgical treatment in the amount of transsphenoidal removal of the pituitary adenoma. As a result of surgery, it is possible to achieve not only the weakening of the symptoms of the disease, but also the development of stable remission. Other treatments for acromegaly include drug therapy and radiation therapy. With the drug method of treating acromegaly, three groups of drugs are used – somatostatin analogs, somatotrophic hormone antagonists and dopamine agonists. Radiation therapy is used mainly after surgery for additional impact on the remnants of the tumor. To avoid the development of serious complications of acromegaly, frequent biochemical monitoring is necessary. This article reviews the updated clinical guidelines for the management of acromegaly.

Key words: acromegaly, transsphenoidal excision, drug therapy, radiation therapy, biochemical control.

For citation: Demidova T.Yu., Poteshkin Yu.E., Prokhorova Ya.D. Optimization of methods for treatment of acromegalic patients in the past decades. Overview of recent guidelines issued in 2021. FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 8–14. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0043

Введение

Акромегалия – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (ГР) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма (рис. 1) [1]. В 95% случаев основной причиной первичной гиперпродукции ГР является аденома гипофиза. Такие аденомы могут представлять собой плотно- или редкогранулированную соматотропную аденому, смешанную аденому из соматотрофных клеток и лактотрофных клеток, маммосома-

тотропиному, плюригормональную аденому, а также карциному из соматотрофных клеток [2]. Давно известно, что данное заболевание характеризуется значительной инвалидизацией пациентов и сокращением продолжительности жизни, главными причинами которых являются осложнения, обусловленные длительной гиперсекрецией ГР [3]. Однако своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют улучшить качество жизни пациентов.

Актуальность

Число больных акромегалией ежегодно увеличивается во всех странах мира, что приводит к увеличению ассоциированных с ней осложнений и делает акромегалию глобальной проблемой современности. Распространен-

Рис. 1. Системные проявления акромегалии.
Fig. 1. Systemic manifestations of acromegaly.



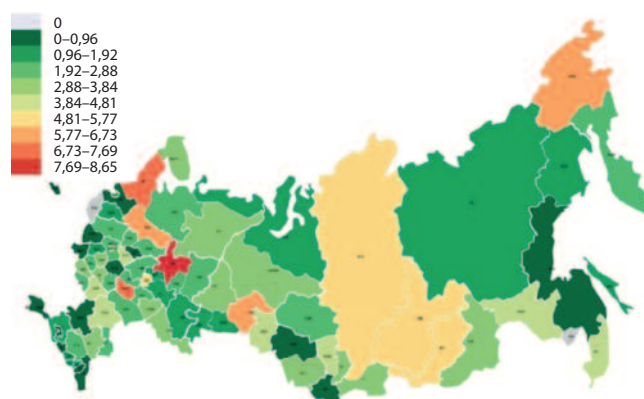
Примечание. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, АГ – артериальная гипертензия, ЭКГ – электрокардиография, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ность акромегалии в мире составляет от 2,8 до 13,7 случаев на 100 тыс. населения, заболеваемость – 0,2–1,1 новых случаев на 100 тыс. населения в год. Среди населения в Российской Федерации отмечается достаточно высокая распространенность акромегалии. Так, по данным Единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области, на момент 2019 г. зарегистрированы 4114 больных акромегалией, что превосходит большинство регистров в мире (рис. 2) [4]. Средний возраст больных акромегалией приходится на 40–50 лет, что связано с длительностью латентного периода (срок от первых клинических признаков заболевания до его верификации), в среднем в РФ он составил 3,06 года, тогда как в разных странах этот показатель варьирует от 5 до 14 лет [5].

Во всем мире для предотвращения развития тяжелых осложнений акромегалии широко применяются хирургическое лечение в объеме трансфеноидального удаления опухоли гипофиза, медикаментозная и лучевая терапия. Методом выбора в качестве первичного лечения аденомы гипофиза является хирургический, который способствует уменьшению объема опухоли гипофиза, устранению масс-эффекта, нормализации уровней ГР, инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1), минимизации риска преждевременной смерти. При удалении аденомы гипофиза уровень излечения варьирует от 21 до 92% (в среднем 67,2%) с 0,5% летальностью. В настоящее время трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза является наиболее эффективным методом лечения. Консервативная терапия, в свою очередь, используется в качестве подготовки к операции, при противопоказаниях к хирургическому вмешательству, отказе пациента от хирургического вмешательства, нерадикально проведенном хирургическом лечении. Однако акромегалия при медикаментозной терапии не излечива-

Рис. 2. Распространенность акромегалии в Российской Федерации на 100 тыс. населения, по данным Регистра на 01.02.2019.

Fig. 2. Prevalence of acromegaly in the Russian Federation, cases per 100,000 people, according to the Register as at February 1, 2019.



ется: отмена препарата обычно приводит к повышению уровня ГР и возобновлению роста опухоли. Поэтому данный вид терапии применяют неопределенно долго [6]. Следует учитывать, что пациенты, перенесшие хирургическую, медикаментозную или лучевую терапию, должны пожизненно осуществлять биохимический контроль уровней ГР, ИРФ-1, ежегодно проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) гипофиза во избежание развития рецидива заболевания.

За последнее десятилетие произошел глобальный прогресс в лечении акромегалии. В 2021 г. были опубликованы обновленные рекомендации Европейского общества по лечению акромегалии (предыдущие рекомендации от 2014 г.). В этом обновлении основное вни-

мание уделяется тому, как недавние ключевые достижения влияют на принятие решений и результаты лечения, а также подчеркивается вероятная роль недавно одобренных Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) методов лечения, новых комбинированных методов в арсенале лечения [7]. Обзору данных клинических рекомендаций и будет посвящена настоящая публикация.

Диагностика акромегалии

Биохимический скрининг рекомендуется всем пациентам с клиническими признаками акромегалии. Измерение уровня ИРФ-1 применяется в качестве начального скрининга акромегалии, поскольку он является маркером интегрированной секреции ГР [8]. Уровни ИРФ-1 имеют логарифмическую зависимость от уровней ГР. Нормальный уровень ИРФ-1 исключает диагноз акромегалии. Однако при беременности, в позднем подростковом возрасте может наблюдаться ложное изменение ИРФ-1. Важно отметить, что ложноповышенный, нормальный или низкий показатели ИРФ-1 могут встречаться у пациентов с печеночной/почечной недостаточностью, гипотиреозом, недостаточностью питания, тяжелой инфекцией и с плохо контролируемым сахарным диабетом (СД). Также пероральные эстрогены могут привести к снижению уровня ИРФ-1 в результате снижения чувствительности печени к ГР [9]. Обнаружение повышенного ИРФ-1 при нормальных значениях ГР необходимо интерпретировать на основе клинических данных, поскольку это может отражать более раннее начало заболевания [10].

Поскольку более 1/2 всех новых диагнозов ставится врачами первичного звена, осведомленность врачей о сопутствующих заболеваниях акромегалии является ключом к ранней диагностике.

Капсулы октреотида для перорального применения

Совсем недавно, в июне 2020 г., FDA были одобрены пероральные капсулы октреотида (oral octreotide capsules, ООС) для длительного поддерживающего лечения пациентов с акромегалией. ООС были разработаны как потенциальный вариант лечения акромегалии во избежание проблем, возникающих при использовании инъекционных препаратов [11].

В состав ООС входит усилитель временной проницаемости, состоящий из капсулы с энтеросолюбильным покрытием, заполненной масляной суспензией октреотида. Энтеросолюбильное покрытие способствует тому, что капсула остается неповрежденной в желудке до тех пор, пока не достигнет более высокого pH тонкого кишечника, где временные вспомогательные вещества, улучшающие проницаемость, способствуют кишечной абсорбции октреотида [12].

Проводившееся исследование на здоровых добровольцах показало, что фармакокинетика 20 мг ООС соответствует 0,1 мг инъекционной формы октреотида [13]. Од-

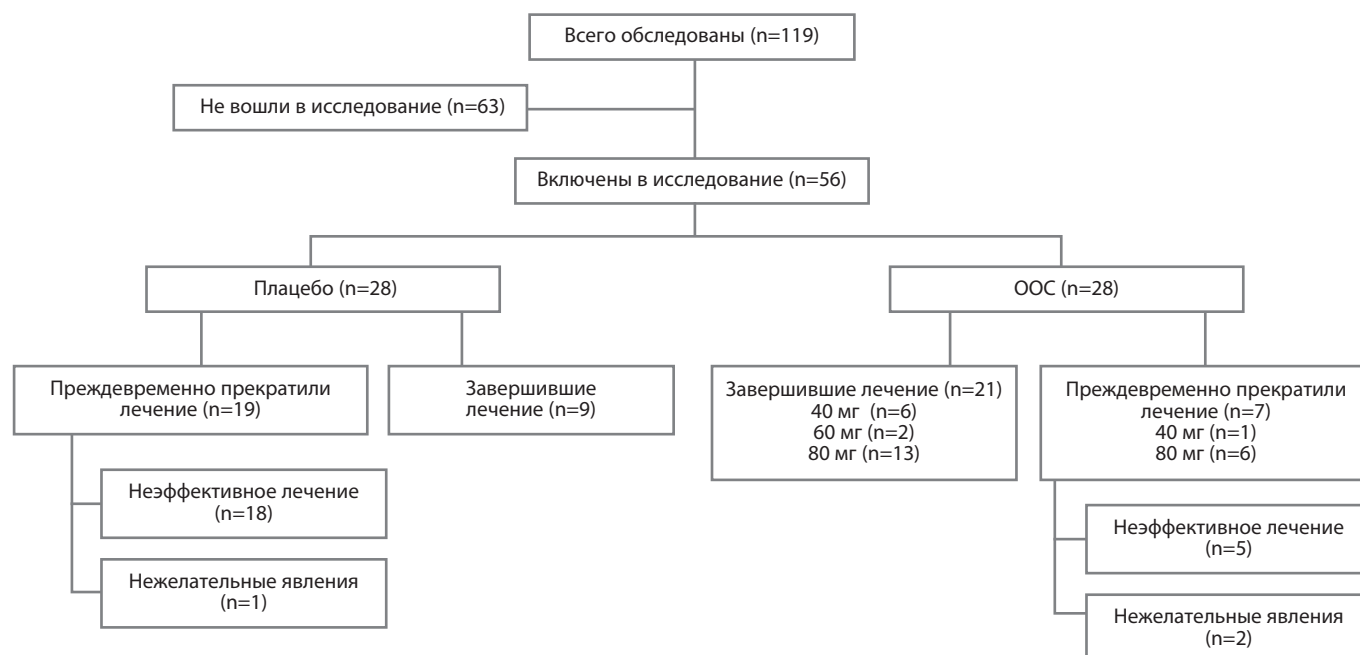
нако после стандартизированного приема пищи ООС те-ряет 90% биодоступности. Следовательно, прием ООС должен осуществляться за 1 ч до еды либо спустя 2 ч после.

Новые ООС были протестированы на эффективность и безопасность в многоцентровом открытом исследовании III фазы с титрованием дозы и контролем исходных уровней ГР и ИРФ-1 у пациентов с акромегалией. В клиническое исследование были включены 155 полностью или частично контролируемых пациентов (ИРФ-1 < 1,3 × верхний предел нормы – ВПН и 2-часовой интегрированный ГР < 2,5 нг/мл), получавших инъекционную форму аналога соматостатина (SRL) в течение ≥ 3 мес. Субъекты были переведены на ООС 40 мг/сут, с последующим увеличением дозы до 60, а затем до 80 мг/сут. За периодом повышения дозы 2–5 мес следовали 7-месячный период с фиксированной дозой и фаза добровольного 6-месячного продления. Первичная конечная точка ИРФ-1 < 1,3 × ВПН и ГР < 2,5 нг/л была достигнута у 65% оцениваемых участников в конце основного 7-месячного периода лечения и у 62% в конце 13-го месяца лечения [11].

С августа 2017 по июнь 2019 г. было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование CHIASMA OPTIMAL, где также оценивались эффективность и безопасность применения ООС. Однако в нем использовали более строгие критерии включения среднего ИРФ-1 ≤ 1 × ВПН с той же схемой дозирования, что и в открытом исследовании III фазы (от 40 до 80 мг в день). Пациенты могли вернуться к своим предыдущим инъекционным препаратам, если ИРФ-1 был ≥ 1,3 × ВПН в течение двух последовательных посещений при максимальной дозе ООС (80 мг в день) или плацебо, что сопровождалось ухудшением клинических признаков или симптомов акромегалии. Всего были обследованы 119 пациентов, 56 из которых были рандомизированы для приема плацебо и исследуемого препарата на протяжении 36 нед в соотношении 1:1 (рис. 3). В ходе исследования первичной конечной точки ИРФ-1 (≤ 1,0 × ВПН) удалось достичь 58,2% пациентов, применявших ООС по сравнению с 19,4% применявших плацебо ($p=0,008$). Также было отмечено значительное снижение уровня ГР (< 2,5 нг/мл) у 77,7% пациентов на ООС, по сравнению с 30,4% на плацебо ($p=0,0007$). Среднее время до потери ответа (ИРФ-1 > 1,0 или ≥ 1,3 × ВПН) для пациентов, получавших плацебо, составляло 16 нед; для пациентов, получавших ООС, оно не было достигнуто в течение 36-недельного испытания ($p<0,0001$). Из пациентов в группе ООС 75% завершили испытание пероральной терапией. Профиль безопасности ООС соответствовал предыдущему опыту SRL. Нежелательные явления (НЯ) были такими, как ожидалось для октреотида. Серьезных НЯ, связанных с лечением и дозой, не было.

Из вышеперечисленных исследований можно сделать вывод, что ООС могут стать эффективной терапией для пациентов с акромегалией, которые ранее лечились с помощью инъекционных SRL [14].

Рис. 3. Распределение пациентов, прошедших скрининг для исследования CHIASMA OPTIMAL.
Fig. 3. Distribution of patients screened for the CHIASMA OPTIMAL trial.



Пегвисомант и его роль в лечении акромегалии

С 2004 г. в 15 странах проводится международное неинтервенционное исследование ACROSTUDY, которое направлено на изучение безопасности и эффективности лечения пегвисомантом (PEGV) пациентов с акромегалией. Спустя 10 лет наблюдения, 12 мая 2016 г., ACROSTUDY был проведен второй промежуточный анализ 2090 пациентов, который показал, что 73% из них имеют нормальный уровень ИРФ-1. Более того, обновленные анализы подтверждают отсутствие новых сигналов безопасности при долгосрочном применении пегвисоманта. При проведении МРТ гипофиза выявлено, что у большинства пациентов (72,2%) размер опухоли не изменился по сравнению с предыдущим сканированием. У 16,8% наблюдалось уменьшение размера опухоли, у 6,8% – увеличение и у 4,3% отмечались как увеличение, так и уменьшение. Изменения размера опухоли были зарегистрированы как НЯ у 90 (4,3%) пациентов, из которых 21 (1%) считались связанными с лечением. Помимо изменения опухоли гипофиза, одним из распространенных НЯ было изменение уровня печеночных трансаминаз, у 3% было как минимум одно значение аспартатаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы более 3×ВПН, но оно носило кратковременный характер. Случаев развития печеночной недостаточности зарегистрировано не было [15].

Более того, в результате данного исследования изучено влияние пегвисоманта (PEGV) на метаболизм глюкозы у пациентов с акромегалией. Ретроспективно пациенты были разделены на две когорты с (группа СД) или без СД. Параметры метаболизма глюкозы и значения ИРФ-1 анализировались ежегодно как поперечно в течение 4 лет, так и продольно через 1 и 4–5 лет лечения PEGV. В итоге среди 1762 пациентов 510 (28,9%) имели СД до начала приема

PEGV. В течение 4-летнего наблюдения было отмечено снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), среднего уровня глюкозы крови на 20,2 мг/дл в группе с СД. В группе без СД HbA_{1c} оставался стабильным, но распространенность нарушения толерантности к глюкозе снизилась с 11 до 8% за 1 год и на 6,4% за 4 года. Пациенты достигли нормализации ИРФ-1 в 52,1 и 57,4% случаев в группах с СД и без СД соответственно через 1 год. Следует отметить, что более высокая средняя доза пегвисоманта требовалась пациентам с СД (18,2 против 15,3 мг в день), у которых также был более высокий средний индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с пациентами без диабета. Результаты многоцентрового исследования 87 пациентов аналогичным образом показали, что пациентам с ожирением требуется более высокая доза пегвисоманта и более быстрое повышение титра для достижения биохимического контроля. Эти результаты подтверждают более ранний отчет ACROSTUDY, в котором обнаружено, что 56 пациентов, которым для достижения нормализации ИРФ-1 требовалось >30 мг в день пегвисоманта, были моложе, имели более высокий ИМТ, а также с большей вероятностью имели СД и гипертонию [16]. Эти результаты предполагают, что для достижения нормального уровня ИРФ-1 у пациентов с СД и/или ожирением может потребоваться повышение дозы.

Аналогичные результаты получены в подгруппе из 110 пациентов, ранее не принимавших пегвисомант или не принимавших лекарство в течение как минимум 6 мес: медиана HbA_{1c} улучшилась с 5,8% до 5,6% на 2-й год у пациентов с контролируемой акромегалией, но ухудшилась с 6,1% до 6,3% у пациентов с неконтролируемым заболеванием.

Также хотелось бы отметить, что PEGV хорошо переносился в обеих группах без каких-либо неожиданных НЯ

[16]. Более того, смертность от акромегалии на данной терапии была такой же, как и в общей популяции для пациентов с нормализованным ИРФ-1 [17].

Следовательно, применение пегвисоманта можно рекомендовать пациентам в качестве терапии выбора для проведения монотерапии, так как он не увеличивает смертность, не приводит к развитию серьезных НЯ, улучшает метаболизм глюкозы крови у пациентов с СД.

Комбинированная терапия акромегалии: пегвисомант + аналоги соматостатина

Аналоги соматостатина длительного действия (LA-SSA), такие как октреотид длительного действия (LAR) и ланреотид аутогель (ATG), являются краеугольными камнями фармакологического лечения акромегалии. Они подавляют секрецию ГР гипофизом за счет преимущественного связывания с рецептором соматостатина подтипа 2 (SSTR2). Только в клинической практике около 40% пациентов, получавших монотерапию LA-SSA, достигают биохимической нормализации ГР и ИРФ-1. Следовательно, большинству пациентов, получавших LA-SSA, требуется дополнительная терапия [18–20]. В качестве дополнительной терапии можно рассмотреть антагонист рецептора ГР PEGV. Он является конкурентным блокатором рецептора ГР и наиболее эффективным лекарством для нормализации уровня ИРФ-1 при акромегалии. Нормализация ИРФ-1 может быть достигнута у 60% пациентов [21–26]. Важно отметить, что PEGV улучшает гомеостаз глюкозы за счет повышения печеночной и периферической чувствительности к инсулину даже после нормализации уровней ГР и ИРФ-1 [27–30]. Комбинированное лечение LA-SSA и PEGV показывает высокую эффективность (>90%) с дополнительным преимуществом в виде снижения дозы PEGV [31, 32].

Препарат LA-SSA второго поколения – пасиреотид (PAS-LAR), по сравнению с октреотидом LAR, обеспечивает более высокую клиническую эффективность. Это было показано в двух клинических испытаниях: у пациентов с акромегалией, не получавших лечения, и у пациентов, у которых не было адекватного биохимического контроля. [33, 34]. Хотя эффект PAS-LAR и октреотида LAR приводит к одинаковому снижению уровня ГР, PAS-LAR все-таки более эффективен в снижении уровня ИРФ-1.

С 24 августа 2015 г. по 26 июля 2016 г. было проведено первое в мире 24-недельное исследование PAPE по оценке эффективности и безопасности PAS-LAR у пациентов с акромегалией, ранее использовавших комбинированное лечение LA-SSA и PEGV. В данное исследование был включен 61 пациент, получавший октреотид/ланреотид плюс PEGV, переведенный на пасиреотид с PEGV или без него. После 12-недельной вводной фазы, в которой доза PEGV была снижена на 50%, 15 (25%) пациентов с биохимическим контролем были переведены на монотерапию пасиреотидом в дозе 60 мг, а 46 (75%) неконтролируемых пациентов были переведены на ту же дозу пасиреотида, но с последующим снижением дозы PEGV на 50% (в среднем 61 мг/нед). После снижения дозы PEGV в течение первых

12 нед средний уровень ГР снизился, тогда как уровень ИРФ-1 увеличился. Этот результат согласовывался с сообщениями об увеличении уровня ГР во время лечения PEGV [35]. Однако через 24 нед уровни ГР были значительно снижены у всех субъектов, как в группе монотерапии PAS-LAR, так и в группе PAS-LAR и PEGV.

Однако частота гипергликемии была высокой, со значительным увеличением между 12-й и 24-й неделями среднего уровня глюкозы в плазме натощак (от 6,1 до 9,1 ммоль/л; $p < 0,0001$) и среднего HbA_{1c} (от 6,1 до 7,3%; $p < 0,0001$). Впервые выявленный СД был зарегистрирован у 36,1%, что удвоило распространенность СД с 32,8% на исходном уровне до 68,9% через 24 нед и до 77% через 48 нед [36]. Хотя только 25% пациентов получали противодиабетические препараты на исходном уровне, через 24 нед 69% требовалось хотя бы одно противодиабетическое лекарственное средство, чаще всего метформин и/или ингибитор дипептидилпептидазы-4. Следует отметить, что уровни HbA_{1c} были одинаковыми как на 24-й, так и на 48-й неделях у пациентов, получавших монотерапию пасиреотидом и комбинированную терапию пасиреотид + PEGV [37], что указывает на то, что улучшение гликемии, наблюдаемое при применении PEGV, вероятно, связано с повышенной чувствительностью к инсулину [16].

Из проведенного исследования можно сделать выводы, что комбинация пасиреотида и PEGV может дать биохимический контроль, превышающий 70%, даже когда дозы PEGV остаются низкими. Однако добавление PEGV не снижает частоту гипергликемии, вызванной пасиреотидом, и приводит к высокой заболеваемости СД.

Роль лучевой терапии в лечении акромегалии

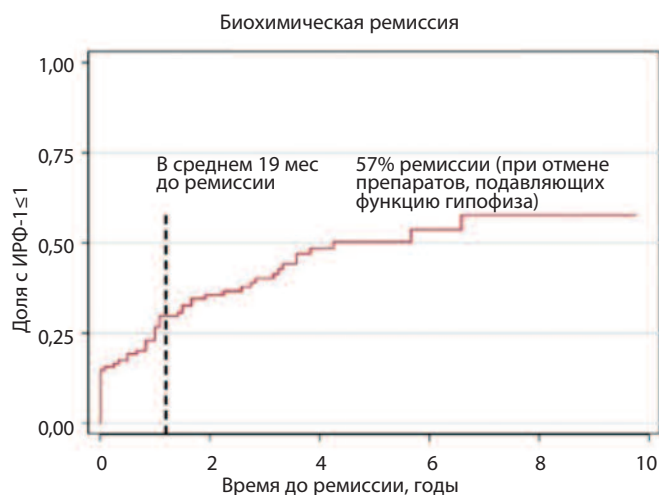
Для лечения акромегалии лучевая терапия обычно применяется в качестве терапии 3-й линии [38, 39], после хирургического и фармакологического лечения, как это рекомендовано текущими и предыдущими рекомендациями [40–42].

За последние 30 лет стереотаксическая радиохирургия (SRS) зарекомендовала себя как безопасный и эффективный метод лечения пациентов с остаточными или рецидивирующими аденомами гипофиза, секретирующими ГР. Факторы, которые могут предсказать биохимическую ремиссию после SRS, включают уровни ИРФ-1 до SRS, индекс ИРФ-1, использование гипофизарных препаратов во время SRS и дозу облучения.

С 1990 по 2017 г. проведено ретроспективное исследование 102 пациентов, получавших однофракционную стереотаксическую лучевую терапию с помощью гамма-ножа. Биохимической ремиссии при отмене всех препаратов, подавляющих функции гипофиза, удалось достигнуть 58 (57%) пациентам в среднем через 19 мес (рис. 4). В перспективе SRS может стать эффективным методом лечения пациентов с постоянной или рецидивирующей акромегалией. В свою очередь, ИРФ-1 является надежным предиктором биохимической ремиссии.

У 22 пациентов сохранялась активная форма заболевания, несмотря на адъювантное лечение [43].

Рис. 4. Скорость биохимической ремиссии после радиохирургии.
Fig. 4. Biochemical remission rate after radiosurgery.



Сходные показатели были получены в результате обновления данных Немецкого реестра больных с акромегалией за 2017 г.

В текущем ретроспективном исследовании проводился анализ пациентов, наблюдаемых в течение 45 лет и получавших как фракционную лучевую терапию (FRT; $n=233$), так и SRS ($n=119$) [44] (рис. 5). Среднее время достижения контроля над заболеванием составляло 3,0 года для FRT и 2,1 года для SRS, а 10-летняя ремиссия составляла 48% и 52% для FRT и SRS соответственно. У 29% пациентов гипопитуитаризм развивался в среднем через 29,5 мес при SRS, в то время как аденокортикотропная/тиреотропная недостаточность были более распространены при FRT, чем при SRS. Также стоит отметить, что пациенты, включенные в исследования с проведением лучевой терапии, часто были менее восприимчивы к хирургическому и медикаментозному методу лечения акромегалии.

Из данных исследований можно сделать вывод, что примерно 1/2 пациентов, находящихся на лучевой терапии, как SRS, так и FRT достигают биохимического контроля. Однако примерно у 1/3 пациентов с нормальной функцией гипофиза развивается гипопитуитаризм, что подтверждает необходимость постоянного наблюдения.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о непрерывном развитии методик диагностики и лечения акромегалии. В последнем обновлении рекомендаций в 2020 г. были пояснены причины ложного отклонения ИРФ-1 от референсных значений, появилась новая форма для лечения аналогами соматостатина – таблетированная. То, что

Рис. 5. Схема отбора пациентов.
Fig. 5. Patient selection scheme.



раньше казалось невозможным, – избежать инъекций при акромегалии, – теперь реальность. Мы также ожидаем выхода гелевой формы инъекционного октреотида, и, может быть, когда-нибудь вернутся импланты с октреотидом. В любом случае фундаментально подход к лечению пациентов с акромегалией не поменялся. Первая линия – хирургическое лечение, дальше – медикаментозная и лучевая терапия. Комбинация этих методов у каждого пациента индивидуальна, но хирургическое лечение, как и раньше, – единственный метод, позволяющий излечить акромегалию, а медикаментозная терапия значительно улучшает качество жизни и замедляет развитие осложнений, лучевая же терапия – последняя надежда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Аметов А.С., Анциферов М.Б., Дедов И.И. и др. Национальные клинические рекомендации. Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. М., 2014.
[Ametov A.S., Antsiferov M.B., Dedov I.I. et al. National clinical guidelines. Acromegaly: clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods. Moscow, 2014 (In Russian)].
- Пронин В.С., Потешкин Ю.Е., Гитель Е.П. и др. Современная стратегия диагностики и лечения соматотропином. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
[Pronin V.S., Poteshkin Yu.E., Gitel E.P. et al. Modern strategy for diagnosis and treatment with growth hormone. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (In Russian)].
- Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Российский консенсус по диагностике, лечению и мониторингу акромегалии. Проблемы Эндокринологии. 2007; 53 (4): 37–41. DOI: 10.14341/probl200753437-41
[Molivoslova N.N., Rozhinskaya L.Ya., Melnichenko G.A. Russian consensus on the diagnosis, treatment and monitoring of acromegaly. Problemy Endokriologii. 2007; 53 (4): 37–41. DOI: 10.14341/probl200753437-41 (In Russian)].

4. Белая Ж.Е., Голоунина О.О., Рожинская Л.Я. и др. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы. *Проблемы Эндокринологии*. 2020; 66 (1). DOI: 10.14341/probl10333 [Belaya Zh.E., Golounina O.O., Rozhinskaya L.Ya. et al. Epidemiology, clinical manifestations and efficacy of various methods of treating acromegaly according to the data of the unified Russian register of tumors of the hypothalamic-pituitary system. *Problemy Endokrinologii*. 2020; 66 (1). DOI: 10.14341 / probl10333 (In Russian).]
5. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33 (2): 101264. DOI:org/10.1016/j.beem. 2019.02.001
6. McDermott M. *Endocrine secrets*. 7th Edition. 2019; 4: 221–33.
7. Fleseriu M, Beverly MK, Biller, Freda PU et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary* 2021; 24 (1): 1–13. DOI: 10.1007/s11102-020-01091-7
8. Faje AT, Barkan AL. Basal, but not pulsatile, growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2486–91.
9. Katznelson L, Laws ER, Melmed Sh et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (11): 3933–51. DOI: 10.1210/jc.2014-2700
10. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R et al. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3537–42.
11. Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M et al. Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: results of a multicenter phase III trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (4): 1699–1708.
12. Tuvia S, Pelled D, Marom K et al. A novel suspension formulation enhances intestinal absorption of macromolecules via transient and reversible transport mechanisms. *Pharm Res* 2014; 31 (8): 2010–21.
13. Tuvia S, Atsmon J, Teichman SL et al. Oral octreotide absorption in human subjects: comparable pharmacokinetics to parenteral octreotide and effective growth hormone suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (7): 2362–69.
14. Samson SL, Nachtigall LB, Fleseriu M et al. Maintenance of Acromegaly Control in Patients Switching From Injectable Somatostatin Receptor Ligands to Oral Octreotide. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105 (10): 3785–97. DOI: 10.1210/clinem/dgaa526.
15. Buchfelder M, Biller BMK, Webb SM et al. 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
16. Brue T, Lindberg A, van der Lely A 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
17. Tritos NA, Mattsson AF, Vila G et al. All-cause mortality in patients with acromegaly treated with pegvisomant: an ACROSTUDY analysis. *Eur J Endocrinol* 2020; 182 (3): 285–92.
18. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (3): 1040–50.
19. Carmichael JD, Bonert VS, Nuño M et al. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (5): 1825–33.
20. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S et al. PRIMARYS Investigators. Tumor shrinkage with lanreotide autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (4): 1282–90.
21. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342 (16): 1171–77.
22. Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358 (9295): 1754–9.
23. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 75–82.
24. Lely AJ, Biller BM, Brue T et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (5): 1589–97.
25. Freda PU, Gordon MB, Kelepouris N et al. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Endocr Pract* 2015; 21 (3): 264–74.
26. Grotto S, Maffei P, Bogazzi F et al. ACROSTUDY: the Italian experience. *Endocrine* 2015; 48 (1): 334–41.
27. Droste M, Domberg J, Buchfelder M et al. Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF1 levels. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 59–68.
28. Higham CE, Rowles S, Russell-Jones D et al. Pegvisomant improves insulin sensitivity and reduces overnight free fatty acid concentrations in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (7): 2459–63.
29. Lindberg-Larsen R, Moller N, Schmitz O et al. The impact of pegvisomant treatment on substrate metabolism and insulin sensitivity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (5): 1724–8.
30. Urbani C, Sardella C, Calevro A et al. Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 99–108.
31. Neggers SJ, Franck SE, Dallenga AH et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (10): 3644–52.
32. Neggers SJ, Janssen JA, Feelders RA. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (12): 4598–601.
33. Colao A, Bronstein MD, Freda P et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (3): 791–9.
34. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2 (11): 875–84.
35. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342 (16): 1171–7.
36. Muhammad A, Coopmans EC, Delhanty P JD et al. Efficacy and safety of switching to pasireotide in acromegaly patients controlled with pegvisomant and somatostatin analogues: PAPE extension study. *Eur J Endocrinol* 2018; 179 (5): 269–77. DOI:org/10.1530/EJE-18-0353
37. Muhammad A, Delhanty PJD, Haitsma IK, Janssen J et al. Efficacy and safety of switching to pasireotide in patients with acromegaly controlled with pegvisomant and first-generation somatostatin analogues (PAPE study) *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (2): 586–95. DOI: 10.1210/jc.2017-02017
38. Schöfl C, Franz H, Grussendorf M et al. Long-term results in patients with acromegaly: an analysis of 1344 patients from the German register of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2013; 39–47. DOI: 10.1530/EJE-12-0602
39. Diallo AM, Colin P, Liter CF et al. Long-term results of fractional stereotactic radiation therapy as a third-line treatment for acromegaly. *Endocrine* 2015; 741–8. DOI:org/10.1007/s12020-015-0610-1
40. Melmed S, Kolao A, Barkan A et al. Guidelines for managing acromegaly: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 1509–17. DOI: 10.1210/jc.2008-2421
41. Katznelson L, Laws ER, Molitch ME et al. Acromegaly: Clinical Practice Guidelines for the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 3933–51. DOI:org/10.1210/jc.2014-2700
42. Melmed S, Bronstein MD, Chanson R et al. Consensus Statement for Treatment Outcomes for Acromegaly. *Nature Reviews. Endocrinol* 2018; 552–61. DOI: 10.1038/s41574-018-0058-5
43. Graffeo ChS, Donegan D, Erickson D et al. The Impact of Insulin-Like Growth Factor Index and Biologically Effective Dose on Outcomes After Stereotactic Radiotherapy for Acromegaly: Cohort Study. *Neurosurgery* 2020; 87 (3): 538–46.
44. Knappe UJ, Petroff D, Quinkler M et al. Fractionated radiotherapy and radiotherapy in acromegaly: analysis of 352 patients from the German Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol* 2020; 182 (3): 275–84. DOI:org/10.1530/EJE-19-0784

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623
Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 00000001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Потешкин Юрий Евгеньевич – канд. мед. наук, организатор здравоохранения, доцент каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
Yurii E. Poteshkin – Cand. Sci. (Med.), Health Care Organizer, Pirogov Russian National Research Medical University

Прохорова Яна Дмитриевна – ординатор каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Yana D. Prokhorova – Resident of the Department of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.10.2021

Синдром гиперпролактинемии и аденомы гипофиза: тактика ведения пациентов

И.А. Иловайская, Ю.А. Уханова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
ulya_uhanova95@mail.ru

Аннотация

Гиперпролактинемия – это распространенное эндокринное расстройство, являющееся важной проблемой, особенно среди пациентов репродуктивного возраста. Грамотный алгоритм диагностики необходим для постановки правильного диагноза и назначения подходящего лечения. Поэтому данная патология требует преемственности врачей смежных специальностей, в первую очередь эндокринологов, гинекологов, лучевых диагностов и нейрохирургов. В настоящее время применение современных лекарственных препаратов, преимущественно селективных агонистов дофаминовых рецепторов, позволяет достичь нормализации уровня пролактина, восстановления репродуктивной функции, а также улучшить в целом качество жизни среди пациентов с патологической гиперпролактинемией.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, аденома гипофиза, пролактинома.

Для цитирования: Иловайская И.А., Уханова Ю.А. Синдром гиперпролактинемии и аденомы гипофиза: тактика ведения пациентов. FOCUS Эндокринология. 2021; 4: 15–18. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0044

Hyperprolactinemia and pituitary adenoma: management of patients

Irena A. Ilovayskaya, Yuliya A. Ukhanova

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
ulya_uhanova95@mail.ru

Abstract

Hyperprolactinemia is a common endocrine disorder that is an important problem, especially among patients of reproductive age. A competent diagnostic algorithm is necessary to formulate the correct diagnosis and prescribe the appropriate treatment. Therefore, this pathology requires the continuity of doctors of related specialties, first of all, endocrinologists, gynecologists, radiation diagnosticians and neurosurgeons. Currently, the use of modern drugs, mainly selective dopamine agonists, allows to achieve the normalization of prolactin levels, recovery of reproductive function, and also improve the overall quality of life among patients with pathological hyperprolactinemia.

Key words: hyperprolactinemia, pituitary adenoma, prolactinoma.

For citation: Ilovayskaya I.A., Ukhanova Yu.A. Hyperprolactinemia and pituitary adenoma: management of patients. FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 15–18. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0044

Введение

Гиперпролактинемия – это симптомокомплекс, возникающий на фоне стойкого избыточного содержания пролактина в сыворотке крови.

Среди женщин в возрасте 25–34 лет регистрируемая заболеваемость гиперпролактинемией составляет 24 случая на 100 тыс. человек в год, и примерно половина этих случаев приходится на долю пролактином [1, 2]. Женщины в первую очередь предъявляют жалобы на нарушения менструального цикла по типу олиго-опсоменореи или аменореи, выделения из молочных желез, бесплодие. Наиболее распространенными жалобами среди мужчин являются снижение либидо, эректильная дисфункция, бесплодие, гинекомастия. Также, помимо нарушения репродуктивной и половой функций, пациенты отмечают увеличение массы тела, нередко сопровождающееся инсулинорезистентностью. Вышеуказанные симптомы являются самыми частыми независимо от этиологии гиперпролактинемии. Тем не менее, обнаружив у пациента повышение уровня пролактина, необходимо установить его причину.

Диагностика

Согласно международным клиническим рекомендациям, достаточно однократно зафиксированного повышения уровня пролактина в сыворотке крови для установления диагноза гиперпролактинемии [3]. Российские клинические рекомендации по гиперпролактинемии требуют как минимум двукратного определения пролактина в сыворотке крови [4]. Данная рекомендация, с нашей точки зрения, является оправданной, так как уровни пролактина могут повышаться под воздействием различных физиологических влияний, таких как физические нагрузки, стресс (в том числе от венопункции при заборе крови на анализ), половой акт накануне, раздражение соска молочной железы, беременность, белковая пища, курение. Женщинам рекомендовано сдавать анализ крови на пролактин в первые дни менструального цикла (пациенткам с аменореей – в любой день) с целью минимизации влияния в первую очередь эстрогенов. Уровень пролактина при наличии физиологических влияний обычно не превышает у женщин 1000 мЕд/л (при верхней границе референсных значений до 540 мЕд/л).

При повышении уровня пролактина в сыворотке крови необходимо помнить о возможном феномене макропролактинемии, особенно в ситуациях, когда нет характерной клинической симптоматики гиперпролактинемии [5, 6].

Существуют различные изоформы циркулирующего пролактина. Биологически активной является мономерная низкомолекулярная форма пролактина с молекулярной массой 23 кДа. Избыточное влияние именно этой формы оказывает патологический эффект. Высокомолекулярные формы пролактина (макропролактин) имеют большую молекулярную массу (до 100 кДа) и представлены гликозилированным пролактином, ди-, три- и тетрамером мономерного пролактина или мономерного пролактина, связанного с иммуноглобулином G [5]. Они имеют более низкое сродство к рецепторам и обладают незначительной биологической активностью. При повышении уровня пролактина за счет фракции макропролактина (более 60%), при условии, что уровень мономерного пролактина в пределах референсных значений, лечение гиперпролактинемии не требуется. Однако если при этом есть клинические проявления нарушений репродуктивной системы, необходим диагностический поиск других причин данных симптомов. Для выявления феномена макропролактинемии в настоящее время используют реакцию преципитации с этиленгликолем [5–7].

Говоря о гиперпролактинемии на этапе лабораторного обследования, необходимо исключить наличие первичного гипотиреоза, оценив уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [8], и хроническую почечную недостаточность, определив уровень креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI [3, 4]. Эти состояния могут быть причиной симптоматической гиперпролактинемии.

В ходе опроса важно выяснить, принимает ли пациент препараты, влияющие на активность секреции и/или действия дофамина. Гиперпролактинемия является частым побочным эффектом при приеме различных типичных и атипичных нейролептиков, а также ряда других препаратов. Как правило, медикаментозно-индуцированный уровень пролактина не превышает 5000 мЕд/л (300 нг/мл) [9]. В этой ситуации эндокринологу совместно с психиатром необходимо обсудить возможность замены препарата или назначения агонистов дофаминовых рецепторов.

Несмотря на обилие причин гиперпролактинемии неопухолевого происхождения, наиболее распространенной по-прежнему остаются аденомы гипофиза. Поэтому следующим этапом диагностики является выполнение визуализационных методов обследования, а именно магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипоталамо-гипофизарной области с внутривенным контрастированием. Гиперпролактинемия часто является следствием аденомы гипофиза, непосредственно секретирующей пролактин – т.е. пролактиномы. Пролактиномы являются наиболее распространенным типом среди всех аденом гипофиза, и среди всего пула опухолей гипофиза их доля составляет примерно 50% [3]. Существуют гендерные воз-

растные различия распространенности пролактином: в репродуктивном возрасте пролактиномы примерно в 10 раз чаще встречаются у женщин по сравнению с мужчинами, в то время как после 45–50 лет частота встречаемости становится сравнимой; кроме того, у женщин соотношение микро/макропролактинем составляет примерно 3:2, в то время как у мужчин – 1:4 [3, 10–13]. Вероятно, это обусловлено различиями в уровнях эстрогенов, однако точные объяснения этого феномена отсутствуют.

Между уровнем пролактина и объемом пролактиномы отмечена прямая зависимость: чем больше объем пролактиномы, – тем выше уровень пролактина [14]. Эта взаимосвязь используется в клинической практике в качестве суррогатного предиктора гормональной активности макроаденомы гипофиза. Повышение уровня пролактина может отмечаться и при сдавлении ножки гипофиза макроаденомой гипофиза без гормональной активности. Последние часто распространяются в супрасellarном направлении, нарушая гипоталамический контроль и ослабляя действие дофамина [15]. Данные последних исследований, проведенных с целью определения уровня пролактина вследствие синдрома сдавления ножки гипофиза гормонально-неактивной аденомой, говорят о том, что для такой ситуации характерен уровень пролактина до 94 нг/мл (2000 мЕд/л) [11–13, 16].

В ряде случаев при очень высоких концентрациях пролактина в сыворотке крови (более 100 000 мЕд/л) в результате особенностей иммунорадиометрического исследования можно получить ложно заниженные значения концентрации пролактина – так называемый «hook-эффект», или «эффект высоких концентраций». Для того чтобы исключить потенциальный «hook-эффект», строго рекомендуется узнавать, каким методом проводится определение уровня пролактина и возможна ли вероятность подобной лабораторной ошибки. Если метод неизвестен и/или вероятность ошибки присутствует, рекомендуется проводить исследование уровня пролактина с разведением сыворотки 1:100 у пациентов, имеющих макроаденому гипофиза размерами более 2,5 см и уровень пролактина, не соответствующий возможной пролактиноме, – в пределах референсных значений или несколько выше [3, 4, 17].

Повышение уровня пролактина наблюдается у 30–40% пациентов с акромегалией вследствие компрессии ножки гипофиза или совместной секреции пролактина и соматотропного гормона опухолью. Гиперсекреция гормона роста у пациентов с гиперпролактинемией может быть обнаружена несмотря на то, что она не сопровождается явными клиническими признаками акромегалии [18]. Согласно опубликованным ранее исследованиям М. Andersen и соавт. и Р. Rosario и соавт., примерно у 4% пациентов с пролактиномой по результатам исследования уровня инсулиноподобного фактора роста 1, а также уровня соматотропного гормона в ходе орального глюкозотолерантного теста была диагностирована акромегалия. Это объясняется возможной асинхронной секрецией пролактина и гормона роста соматотропными [18–20]. Таким образом, у пациентов с гиперпролак-

тинемией и аденомой гипофиза целесообразно исследовать уровень инсулиноподобного фактора роста 1 в качестве ранней диагностики акромегалии.

Лечение

Правильное выполнение алгоритма диагностики при гиперпролактинемии имеет принципиально важное значение для постановки диагноза, от которого, в свою очередь, зависит дальнейшая тактика ведения пациента.

Агонисты дофаминовых рецепторов являются методом выбора лечения гиперпролактинемии как опухолевого, так и неопухолевого генеза [3, 4, 21]. Самыми распространенными дофаминиметиками являются бромкриптин и каберголин. При этом каберголин обладает рядом преимуществ. Являясь селективным агонистом дофаминовых рецепторов 2-го типа (D2-рецепторов), т.е. тех, которые находятся на пролактинсекретирующих клетках аденогипофиза, каберголин по сравнению с бромкриптином в стандартных дозах чаще вызывает нормализацию уровня пролактина, уменьшение опухоли гипофиза и восстановление фертильности. При этом побочные эффекты встречаются на фоне применения бромкриптина чаще, чем при приеме каберголина [22].

Первой линией терапии пролактином является назначение агонистов дофаминовых рецепторов, которые наряду со снижением уровня пролактина способны уменьшить объем опухоли. Поэтому ответ на прием каберголина в виде динамики уровня пролактина в сыворотке крови и размеров аденомы может помочь при дифференциальной диагностике пролактиномы и гормонально-неактивной опухоли [3]. В случае обнаружения последней будут отмечаться быстрое снижение уровня пролактина на фоне минимальных доз агонистов дофамина и отсутствие уменьшения объема опухоли. Следовательно, если отмечаются стойкое выпадение полей зрения, продолженный рост опухоли, основным методом лечения гормонально-неактивных аденом остается нейрохирургическая операция в объеме аденомэктомии [22].

Начальная доза каберголина составляет 0,25–0,5 мг 1–2 раза в неделю. Повторное исследование уровня пролактина рекомендуется через 1 мес для решения вопроса о коррекции дозы препарата. Повышение дозы каберголина в среднем рекомендуется на 0,25–0,5 мг 1 раз в 4 нед. После нормализации уровень пролактина достаточно исследовать 1 раз в 6–12 мес. Контроль МРТ гипофиза для оценки эффективности лечения достаточно проводить 1 раз в год, в случае макропролактином с выраженной клинической картиной, вызванной масс-эффектом опухоли, возможно проведение через 3–6 мес.

Терапия агонистами дофаминовых рецепторов назначается на длительный срок. Возможность их отмены является спорной и рассматривается в случае приема длительностью не менее 2 лет, стойкой компенсации уровня пролактина в сыворотке крови на фоне минимальных доз и, при наличии аденомы, ее исчезновения или уменьшения объема более чем на 50% [3, 4, 22–24].

Заключение

Гиперпролактинемия – это распространенное эндокринное расстройство, которое является важной проблемой, особенно среди пациентов репродуктивного возраста. Грамотный алгоритм диагностики необходим для постановки правильного диагноза и назначения подходящего лечения. Поэтому данная патология требует преемственности врачей смежных специальностей, в первую очередь эндокринологов, гинекологов, лучевых диагностов и нейрохирургов. В настоящее время применение современных лекарственных препаратов, преимущественно селективных агонистов дофаминовых рецепторов, позволяет достичь нормализации уровня пролактина, восстановления репродуктивной функции, а также улучшить в целом качество жизни пациентов с патологической гиперпролактинемией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Daly AF, Rixhon M, Adam C et al. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (12): 4769–75. DOI: 10.1210/jc.2006-1668
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72 (3): 377–82. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x
- Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33 (2): 101290. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101290
- Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии. *Проблемы Эндокринологии* 2013; 59 (6): 19–26. [Mel'nichenko G.A., Dzeranova L.K., Pigarova E.A. et al. Russian Association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment) hyperprolactinemia. *Problems of Endocrinology* 2013; 59 (6): 19–26 (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201359619-26
- Lippi G, Plebani M. Macroprolactin: searching for a needle in a haystack? *Clin Chem Lab Med* 2016; 54 (4): 519–22. DOI: 10.1515/cclm-2015-1283
- Barth JH, Lippiatt CM, Gibbons SG, Desborough RA. Observational studies on macroprolactin in a routine clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56 (8): 1259–62. DOI: 10.1515/cclm-2018-0074
- Мельниченко Г.А., Гончаров Н.П., Дзеранова Л.К. и др. Клинические и лабораторные аспекты исследования изоформ пролактина методами ПЭГ-преципитации и ультрафильтрации. *Проблемы эндокринологии* 2010; 56 (1): 19–25. [Mel'nichenko G.A., Goncharov N.P., Dzeranova L.K. et al. Clinical and laboratory aspects of investigations into prolactin isoforms by PEG precipitation and ultrafiltration techniques. *Problems of Endocrinology* 2010; 56 (1): 19–25 (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201056119-25
- Hekimsoy Z, Kafesçiler S, Güçlü F, Özmen B. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr J* 2010; 57 (12): 1011–5. DOI: 10.1507/endocrj.K10E-215
- Molitch ME. Medication-Induced Hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80 (8): 1050–7. DOI: 10.4065/80.8.1050
- Duskin-Bitan H, Shimon I. Prolactinomas in males: any differences? *Pituitary* 2020; 23 (1): 52–7. DOI: 10.1007/s11102-019-01009-y
- Burke WT, Penn DL, Castlen JP et al. Prolactinomas and nonfunctioning adenomas: preoperative diagnosis of tumor type using serum prolactin and tumor size. *J Neurosurg* 2020; 133 (2): 321–8. DOI: 10.3171/2019.3.JNS19121
- Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HCA et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65 (4): 524–9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02627.x

13. Kawaguchi T, Ogawa Y, Tominaga T. Diagnostic pitfalls of hyperprolactinemia: the importance of sequential pituitary imaging. *BMC Res Note*. 2014; 7 (1): 555. DOI: 10.1186/1756-0500-7-555
14. Huang Y, Ding C, Zhang F et al. Role of prolactin/adenoma maximum diameter and prolactin/adenoma volume in the differential diagnosis of prolactinomas and other types of pituitary adenomas. *Oncol Lett* 2018; 15 (2): 2010–16. DOI: 10.3892/ol.2017.7462
15. Иловайская И.А., Древалъ А.В., Кривошеева Ю.Г. и др. Особенности роста макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью. Альманах клинической медицины 2016; 44 (4): 451–6. [Ilovayskaya I.A., Dreval' A.V., Krivosheeva Y.G. et al. Growth particulars of pituitary macroadenomas with various hormonal activities. *Alm Clin Med* 2016; 44 (4): 451–6 (in Russian)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456
16. Wright K, Lee M, Escobar N et al. Tumor volume improves preoperative differentiation of prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocrine* 2021; 74 (1): 138–45. DOI: 10.1007/s12020-021-02744-8
17. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med* 2019; 8 (12): 2203. DOI: 10.3390/jcm8122203
18. Rosário PW, Purisch S. Biochemical acromegaly in patients with prolactinoma during treatment with dopaminergic agonists. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54 (6): 546–9. DOI: 10.1590/S0004-27302010000600006
19. Andersen M, Hagen C, Frystyk J et al. Development of acromegaly in patients with prolactinomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149 (1): 17–22. DOI: 10.1530/eje.0.1490017
20. Manuylova E, Calvi LM, Hastings C et al. Late presentation of acromegaly in medically controlled prolactinoma patients. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports* 2016; 2016. DOI: 10.1530/EDM-16-0069
21. Labad J, Montalvo I, González-Rodríguez A et al. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2020; 222: 88–96. DOI: 10.1016/j.schres.2020.04.031
22. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2012; 1 (1): 33. DOI: 10.1186/2046-4053-1-33
23. Souteiro P, Belo S, Carvalho D. Dopamine agonists in prolactinomas: when to withdraw? *Pituitary* 2020; 23 (1): 38–44. DOI: 10.1007/s11102-019-00989-1
24. Teixeira M, Souteiro P, Carvalho D. Prolactinoma management: predictors of remission and recurrence after dopamine agonists withdrawal. *Pituitary* 2017; 20 (4): 464–70. DOI: 10.1007/s11102-017-0806-x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Иловайская Ирэна Адольфовна – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. отд-ния терапевтической эндокринологии, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0003-3261-7366

Irena A. Ilovayskaya – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. ORCID: 0000-0003-3261-7366

Уханова Юлия Александровна – мл. науч. сотр. отд-ния терапевтической эндокринологии, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: ulya_uhanova95@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7033-0545

Yuliya A. Ukhanova – researcher, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: ulya_uhanova95@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7033-0545

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.11.2021

Современные подходы к лечению болевой формы диабетической полинейропатии

М.Ф. Зайчикова, Е.Ю. Комелягина, М.Б. Анциферов

ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия
sandy50@yandex.ru

Аннотация

Нейропатическая боль при сахарном диабете может быть очень сильной, снижать качество жизни пациента, ограничивать его мобильность, приводить к депрессии и социальной дисфункции. Для оценки выраженности болевого синдрома самым удобным и распространенным методом является визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Целью лечения болевой формы диабетической полинейропатии является купирование боли и улучшение качества жизни пациента. К 1-й линии терапии нейропатической боли относятся антиконвульсанты и антидепрессанты – как трициклические, так и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Терапию этими препаратами начинают с минимальных дозировок с плавной титрацией до средних и максимальных с учетом переносимости для минимизации нежелательных явлений. Дополнительно используют препараты для местного лечения, витамины группы В, препараты α -липоевой кислоты. Хирургическая нейростимуляция – метод, который применяется при лечении болевой диабетической полинейропатии, не поддающейся традиционной фармакотерапии.

Ключевые слова: болевая форма диабетической нейропатии, дулоксетин, габапентин, прегабалин, α -липоевая кислота, нейростимуляция.

Для цитирования: Зайчикова М.Ф., Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б. Современные подходы к лечению болевой формы диабетической полинейропатии. FOCUS Эндокринология. 2021; 4: 19–25. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0045

Contemporary approaches to treatment of painful diabetic polyneuropathy

Mariya F. Zaychikova, Elena Yu. Komelyagina, Mikhail B. Anciferov

Endocrinological Dispensary of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia
sandy50@yandex.ru

Abstract

Neuropathic pain diabetic neuropathy may be very hard, reduce the quality of life, limiting mobility, lead to depression and social dysfunction. To assessing the severity of the pain syndrome the most convenient and common method is a visual analog scale (VAS). The purpose of the treatment of the painful form of diabetic neuropathy is to relieve pain and improve the quality of life of the patient. The first line of therapy for neuropathic pain includes anticonvulsants and antidepressants – both tricyclic and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. Therapy with these drugs begins with minimal dosages with smooth titration to medium and maximum, taking into account tolerability to minimize adverse events. Additionally, drugs for local treatment, vitamins B, alpha lipoic acid preparations are used. Surgical neurostimulation is a treatment option painful diabetic neuropathy unresponsive to conventional pharmacotherapy.

Key words: painful diabetic neuropathy, duloxetine, gabapentin, pregabalin, alpha lipoic acid, neurostimulation.

For citation: Zaychikova M.F., Komelyagina E.Yu., Anciferov M.B. Contemporary approaches to treatment of painful diabetic polyneuropathy. FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 19–25. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0045

Во всем мире продолжается рост числа пациентов с сахарным диабетом (СД). По данным регистра Российской Федерации (РФ), на 01.01.2021 диспансерному учету подлежали 4,8 млн человек (что составляет 3,23% населения). Среди всех осложнений СД превалирует диабетическая полинейропатия (ДПН), ее распространенность составляет 43,3% для СД 2 типа и 24,4% для СД 1 типа [1]. Наиболее часто встречается болевая форма ДПН, распространенность которой достигает 25% среди пациентов с СД 1 и 2 типов [2].

Нейропатическая боль может быть очень сильной, снижать качество жизни пациента, ограничивать его мобильность, приводить к депрессии и социальной дисфункции. В этой связи лечение болевого синдрома при ДПН приобретает социально важное значение.

Диабетическая нейропатия – это комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых

характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД [3].

В основе патогенеза ДПН лежит хроническая гипергликемия с активацией полиолового пути метаболизма глюкозы и развитием ангиопатии *vasa nervorum*, оксидативного стресса, дефицита миоинозитола, а также недостаточности оксида азота. Значима роль нарушений липидного обмена и гипертензии. Все это приводит к нарушению механизмов генерации и проведения сигнала в нервных волокнах с потерей контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга. Усиленная периферическая импульсация нарушает работу структур центральной нервной системы с формированием болевого симптомокомплекса.

Помимо самой распространенной дистальной полинейропатии с поражением по типу носков или перчаток,

Таблица 1. Дифференциальная диагностика болевого синдрома при ДПН и нарушении магистрального кровотока в нижних конечностях [5].
Table 1. Differential diagnosis of painful syndrome in patients with diabetic polyneuropathy and lower extremity arterial disease [5].

Признак	Диабетическая периферическая нейропатия	Нарушение магистрального кровотока
Возникновение боли	В состоянии покоя, как правило, усиление в ночное время	При физической нагрузке (ходьбе)
Локализация	Стопы, характерно двустороннее поражение	Голень, бедра. Чаще носит односторонний характер
Опущенное положение стопы	Боль не меняется	Боль уменьшается

также могут возникать менее распространенные очаговые, или мононейропатии, включающие дисфункцию отдельных периферических нервов или реже нервных корешков, приводящие к радикулопатии или полирадикулопатии.

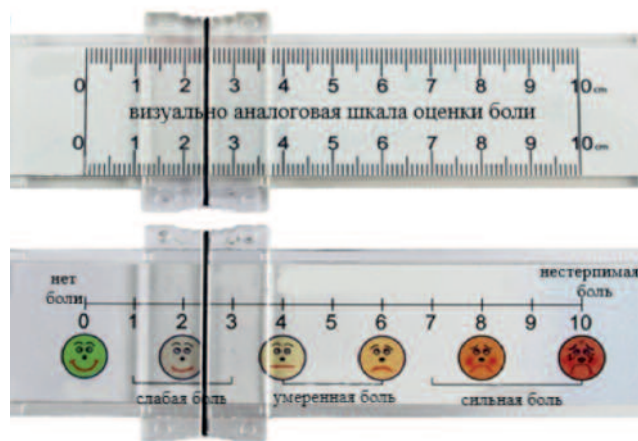
В группе риска по развитию ДПН находятся пациенты с СД 1 типа с недостижением целевых уровней гликемического контроля через 5 лет от начала заболевания, пациенты с СД 2 типа с момента установления диагноза, а также пожилые пациенты, лица с длительной декомпенсацией, нарушением липидного обмена, артериальной гипертензией, курением, злоупотреблением алкоголем.

Скрининг на наличие признаков ДПН проводится у всех пациентов с СД 1 типа спустя 5 лет после выявления заболевания, а при СД 2 типа – с момента установления диагноза. В дальнейшем скрининговое обследование проводится ежегодно.

Основой диагностики осложнения является сбор жалоб и анамнеза. Для подавляющего числа пациентов с СД и ДПН характерны жалобы на боли в стопах различной интенсивности в покое, чаще в ночные и вечерние часы, онемение, парестезии, зябкость стоп, судороги в мышцах голеней и стоп. Следует отметить, что целый ряд заболеваний имеет сходную клиническую картину, включая варикозную болезнь, алкогольную нейропатию, нейропатию вследствие дефицита витаминов группы В, токсические нейропатии у онкологических больных, связанные с химиотерапией, ВИЧ-индуцированные нейропатии. Для всех вышеописанных ситуаций характерно симметричное дистальное распространение болевого синдрома. Одностороннее поражение может встречаться у пациентов с дорсопатией позвоночника, перенесенными травмами и оперативными вмешательствами на нижних конечностях, острым нарушением мозгового кровообращения [4].

В клинической практике принципиально важное значение для определения тактики лечения и его прогноза имеет дифференциальная диагностика болевого

Рис. 1. Визуально-аналоговая шкала оценки боли (шкала ВАШ).
Fig. 1. Visual Analogue Scale (VAS) for pain intensity.



синдрома при ДПН и ишемических болей при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей (табл. 1).

Для оценки интенсивности болевого синдрома используются различные шкалы. Самой распространенной и удобной в рутинной практике является визуально-аналоговая шкала оценки боли (ВАШ). ВАШ представляет собой отрезок линейки длиной 10 см с делениями по 1 см, соответствующими различной интенсивности боли в настоящий момент времени. Пациенту предлагается сделать на ней отметку, соответствующую интенсивности испытываемых ощущений (рис. 1).

Для объективной оценки периферической чувствительности используют неврологический осмотр с определением порога тактильной, температурной, вибрационной и болевой чувствительности, проверку рефлексов.

В своем развитии ДПН проходит определенные стадии с характерной клинической картиной. Следует обратить

Таблица 2. Стадии диабетической полинейропатии [6].
Table 2. Stages of diabetic polyneuropathy [6].

Стадия нейропатии	Характеристика
Острая болевая форма	Боль (стреляющая, пронзающая), жжение, покалывание, парестезии в стопах. Объективные нарушения чувствительности минимальны или отсутствуют
Хроническая болевая форма	Сохраняются те же жалобы, но интенсивность их может снижаться. Характерно усиление их в вечернее и ночное время. Объективные нарушения чувствительности могут как отсутствовать, так и быть в наличии
Безболевая форма в сочетании с полной или частичной потерей чувствительности	Симптомов нет или беспокоит онемение стоп. При объективном осмотре выявляется снижение различных видов чувствительности вплоть до их полной утраты
Поздние осложнения	Нейропатическая деформация стоп, язвенные дефекты стоп, нетравматические ампутации

внимание на то, что интенсивность болевого синдрома далеко не всегда соответствует тяжести объективных нарушений периферической чувствительности (табл. 2).

Электромиография может назначаться для уточнения тяжести и характера поражения. Как правило, в рутинной практике к этому методу дообследования прибегают достаточно редко.

Лечение болевой формы ДПН

Целями лечения болевой формы ДПН являются купирование боли и улучшение качества жизни пациента. Полностью прекратить боль не всегда возможно, поэтому хорошим ответом на лечение является снижение интенсивности болевого синдрома более чем на 50%, удовлетворительным – на 30% [7]. Для оценки эффективности терапии удобно использовать шкалу ВАШ.

В лечении болевого синдрома у пациентов с ДПН необходим индивидуальный подход, учитывая возможную многокомпонентность болевого синдрома. Залогом успеха терапии является верное представление пациента о цели лечения – максимальное облегчение боли, а не восстановление чувствительности.

В основе лечения болевой формы ДПН – достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного обмена у пациентов с СД.

Препараты, применяемые для лечения болевой формы диабетической нейропатии

К 1-й линии терапии нейропатической боли относятся антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин) и антидепрессанты – как трициклические (ТЦА), так и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН).

1. Антиконвульсанты.

Общий механизм действия препаратов этой группы заключается в блокаде ионных каналов периферических нервных волокон с торможением передачи болевого сигнала. Габапентин и прегабалин – габапентиноиды – являются производными γ -аминомасляной кислоты и имеют схожую структуру. Основной механизм их действия – уменьшение поступления ионов Ca^{2+} в перевозбужденном нейроне за счет связывания с α -2- δ -субъединицей потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов, что приводит к уменьшению выброса возбуждающих медиаторов и торможению болевого импульса на уровне задних рогов спинного мозга [8]. Важно, что габапентиноиды не воздействуют на нейроны, функционирующие в физиологическом режиме.

Терапию препаратами этой группы начинают с минимальных дозировок с плавной титрацией до средних и максимальных с учетом переносимости для минимизации нежелательных явлений (НЯ). Длительность курса должна быть достаточной для предотвращения рецидива болевого синдрома [9].

Габапентин был внедрен в клиническую практику первым. Его эффективность в снижении интенсивности нейропатической боли продемонстрирована в многочисленных плацебо-контролируемых клинических исследованиях.

Режим дозирования: начальная доза 300 мг 1 р/сут, на 2-й день – 300 мг 2 р/сут, на 3-й день – 300 мг 3 р/сут. В дальнейшем дозу постепенно увеличивают до достижения эффекта, возможно, до 1800–3600 мг/сут. Минимальная продолжительность терапии составляет от 3 до 8 нед титрования дозы плюс не менее 2 нед приема в максимальной переносимой дозе.

Прегабалин отличается от габапентина тем, что сродство к α -2- δ -субъединице Ca^{2+} -каналов у него в 6 раз больше, в связи с чем обезболивающий эффект наступает раньше, чем у габапентина, и не требует длительного периода подбора дозы. Биодоступность препарата 90% [10]. Прегабалин можно назначать и тем пациентам, которые не ответили или недостаточно ответили на терапию габапентином или ТЦА.

Режим дозирования: начальная доза: 25–75 мг 1–2 р/сут, с 3-го по 7-й день – по 150 мг 2 р/сут, далее при необходимости – по 300 мг 2 р/сут. Минимальная продолжительность тестовой терапии: 2–4 нед в максимальной переносимой дозе. По данным ряда исследований, более быстрый эффект наблюдался при приеме 600 мг/сут [11].

Следует помнить, что прегабалин и габапентин не рекомендуются пациентам с хронической сердечной недостаточностью (III–IV класс NYHA), при скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин [12]. При лечении необходим контроль уровня креатинина. В целом препараты хорошо переносятся, из побочных эффектов могут встречаться седативный, головокружение, сонливость, атаксия, увеличение веса, головная боль, тремор, размытость зрения. Более выраженные НЯ наблюдаются у пожилых пациентов, купируются минимальными начальными дозами и постепенной титрацией.

Карбамазепин относится к противосудорожным препаратам I поколения. В отличие от габапентиноидов механизм действия карбамазепина – блокада Na^+ -каналов преимущественно периферических нервов [13]. Режим дозирования: начальная доза 100 мг 1 р/сут, с 5-го по 10-й день – 200 мг 1 р/сут, далее при необходимости с постепенным повышением до 600 мг/сут. Минимальная продолжительность терапии 4 нед.

2. Антидепрессанты.

ТЦА. Анальгетическое действие amitriptилина развивается независимо от его антидепрессивного эффекта и обусловлено ингибированием обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина, вследствие чего улучшается регуляция нисходящих обезболивающих влияний. Недостатком ТЦА является широкий спектр НЯ, который связан с их воздействием на гистаминовые, мускариновые и α -адренергические рецепторы [14].

Режим дозирования: начальная доза – 5–10 мг/сут в 2 приема. При хорошей переносимости через 3–4 дня дозу увеличивают до 10–25 мг в 2 приема, дальнейшее увеличение проводится 1 раз в 10–14 дней до достижения терапевтической дозы 50–150 мг/сут в 2–3 приема. Минимальная продолжительность тестовой терапии: не менее 3 нед в максимальной переносимой дозе.

ТЦА противопоказаны при инфаркте миокарда, аритмиях, задержке мочи и глаукоме. С осторожностью при-

меняются у пациентов старше 65 лет. При лечении необходимо мониторировать артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиограмму (интервал $Q-T$), массу тела.

ИОЗСН. Механизм действия ИОЗСН сходен с таковым у ТЦА и обусловлен ингибированием обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина. Эти препараты также являются слабыми ингибиторами обратного захвата дофамина, но не обладают значимым сродством к гистаминовым, мускариновым и α -адренорецепторам, что обеспечивает их лучший профиль безопасности по сравнению с ТЦА [14].

Среди препаратов этой группы эффективность в отношении нейропатической боли в наибольшей степени доказана для дулоксетина. Режим дозирования: начальная доза – 60 мг 1 р/сут, эффективные обезболивающие дозы – 60 и 90 мг 1 р/сут и 120 мг/сут в 2 приема. В связи с тем что в первые 1–2 нед приема дозы 60 мг у некоторых пациентов может появляться тревога, которая проявляется нарушением сна, тахикардией или легкой тошнотой («норадреналиновые эффекты»), можно начинать прием с 30 мг/сут с увеличением дозы до 60 мг через неделю. Минимальная продолжительность тестовой терапии: не менее 4 нед в максимально переносимой дозе. У большинства пациентов уменьшение болевого синдрома отмечается уже в первые дни приема препарата.

Дулоксетин обычно хорошо переносится, из НЯ отмечаются нарушение сна, тошнота, головокружение, головная боль. При лечении этим препаратом необходимо контролировать не только АД и ЧСС, но и уровни печеночных ферментов, креатинина. В более долгосрочных исследованиях было выявлено небольшое увеличение уровня гликированного гемоглобина у пациентов, получавших дулоксетин по сравнению с плацебо [15].

Критерии выбора препарата 1-й линии в зависимости от сопутствующих состояний.

- Пациенты старческого возраста: прегабалин, габапентин, реже – дулоксетин.
- Пациенты с почечной недостаточностью: прегабалин, габапентин, амитриптилин, реже – дулоксетин.
- Пациенты с печеночной недостаточностью: прегабалин, габапентин, реже – амитриптилин.
- Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: прегабалин, габапентин, дулоксетин.
- Пациенты с болевой формой ДПН и нарушением сна, а также хронической патологической тревогой: прегабалин, габапентин.
- Пациенты с болевой формой ДПН и депрессией: дулоксетин, амитриптилин [7].

Комбинированная терапия

Вопрос о комбинированной терапии следует рассматривать, когда на фоне 3 мес монотерапии в эффективных дозах интенсивность боли снижается не больше чем на 30% или остается на уровне 5 баллов по 10-балльной ВАШ, а болевой синдром при этом приводит к значительному ухудшению качества жизни [9]. Комбинированная фармакотерапия может привести к лучшему обезболи-

вающему эффекту по сравнению с монотерапией. Например, совместный прием дулоксетин 60 мг + прегабалин 300 мг продемонстрировал 50% сокращение боли в 52,1% случаев на комбинированной терапии и 39,1% случаев на монотерапии высокими дозами [16]. Следует учитывать, что использование комбинаций сопряжено с большим количеством побочных явлений, неудобством, повышенным риском лекарственных взаимодействий и увеличением материальных затрат [17].

Выбор того или иного препарата в каждом индивидуальном случае будет определяться совокупностью различных факторов, включающих потенциальные риски побочных эффектов, лекарственных взаимодействий, передозировки, необходимость лечения сопутствующих заболеваний, а также стоимость и доступность терапии.

При неэффективности комбинированной терапии прибегают к назначению препаратов 2-й линии – опиоидов.

Опиоиды

Трамадол – слабый агонист мю-опиоидных рецепторов со свойствами ИОЗСН. Выпускается в виде монопрепарата или в комбинации с парацетамолом. Эффективность трамадола доказана при болевой форме ДПН [18]. Он показан при болевом синдроме средней и высокой интенсивности.

Режим дозирования: начальная доза 50 мг 1–2 р/сут, с постепенным увеличением при необходимости до 100 мг 2–4 р/сут. У пациентов старше 75 лет высшая суточная доза не должна превышать 300 мг в связи с риском нарушения сознания (спутанность). Минимальная продолжительность тестовой терапии: 4 нед приема максимальной переносимой дозы.

Тапентадол с замедленным высвобождением – относится к группе сильных опиоидных анальгетиков, однако механизм его действия обусловлен связыванием не только с мю-опиоидными, но и норадренергическими рецепторами, что наряду с высоким анальгетическим потенциалом обеспечивает снижение риска наркотической зависимости. Режим дозирования: для препарата с немедленным высвобождением начальная доза в первый день 50–100 мг 4–6 р/сут, затем – по 60 мг/сут. Для препарата с замедленным высвобождением начальная и поддерживающая доза – 50 мг 2 р/сут. Минимальная продолжительность тестовой терапии: 4 нед приема максимальной переносимой дозы.

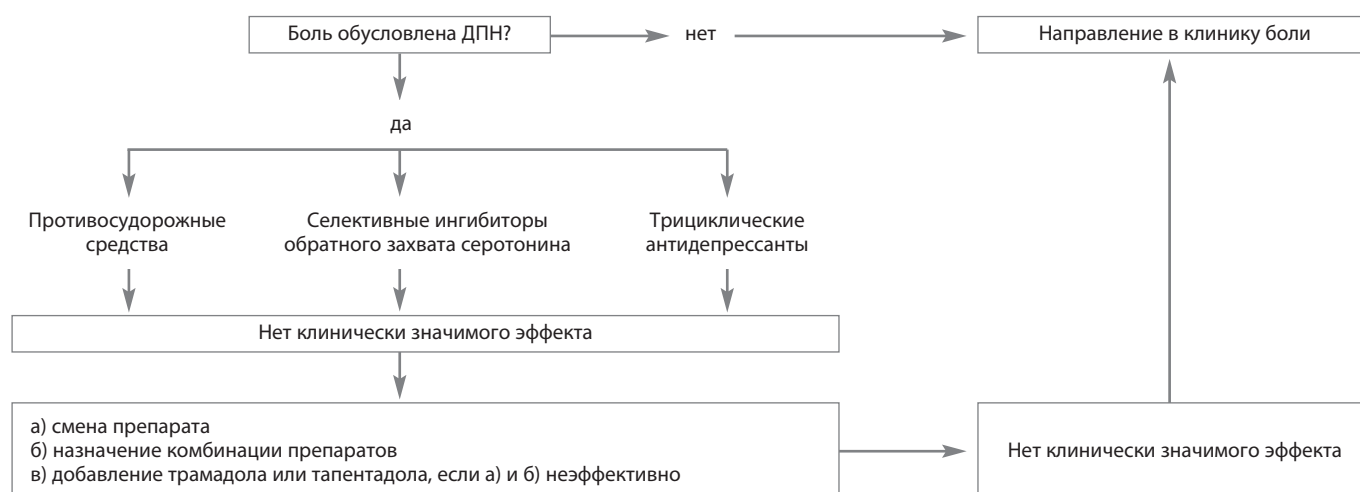
Следует обратить внимание, что нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, индометацин и др.) мало эффективны при нейропатической боли и не используются для ее лечения. Это обусловлено тем, что главными механизмами нейропатической боли являются не процессы воспаления, а нейрональные и рецепторные нарушения.

Согласно клиническим рекомендациям Алгоритмов специализированной помощи больным сахарным диабетом 2019 г., этапность лечения болевой формы ДПН выглядит следующим образом (рис. 2).

К средствам местного воздействия относятся капсаицин и лидокаин, которые назначаются в виде пластырей.

Рис. 2. Схема лечения болевой формы ДПН [3].

Fig. 2. Painful diabetic polyneuropathy treatment regimen [3].



Капсаицин (природный или синтетический экстракт красного жгучего перца) – высокоселективный агонист ванилоидных рецепторов с транзитным рецепторным потенциалом 1 типа (TRPV1), вызывает снижение чувствительности аксонов тонких нервных волокон к болевым, температурным и химическим стимулам и подавление спонтанной активности ноцицептивных нейронов, благодаря чему достигается обезболивающее действие. Этот процесс является обратимым, через несколько месяцев чувствительность восстанавливается, что, в свою очередь, приводит к возобновлению боли [19]. Пластырь с 8% капсаицином содержит 179 мг в 280 см² (8,0%) капсаицина (размер пластыря 14×20 см) в комплексе с очищающим гелем. Согласно инструкции, пластырь с 8% капсаицином показан для лечения периферической нейропатической боли у взрослых пациентов в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами [20].

Лидокаин блокирует натриевые каналы кожи, стабилизируя мембрану нейронов и блокируя передачу болевых импульсов.

Выпускается в виде трансдермальной терапевтической системы – пластырь с 5% лидокаином. По данным клинических исследований, продемонстрирована эффективность местного применения 5% лидокаина при болевой форме ДПН [21].

Витамины группы В и их комплексы (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин)

Витамины группы В давно и не без оснований считаются «нейротропными» благодаря их способности влиять на различные процессы в нервной системе. В ряде экспериментальных работ была показана их способность уменьшать выраженность боли при ДПН, продемонстрирован синергизм с антиконвульсантами (карбамазепин, габапентин) в подавлении боли и тактильной аллодинии.

Получены данные об эффективности витаминов группы В в комбинации с препаратами 1-й линии для лечения болевой ДПН. При этом эффект достигался при использовании половины терапевтической дозы габапентина

(900 мг/сут), что открывает возможности для улучшения переносимости лечения [22].

Витамины группы В, используемые в высоких дозах в виде комплекса, могут рассматриваться как средства дополнительной терапии, позволяющие усилить действие препаратов 1-й линии лечения периферической ДПН, однако требуют дальнейшего изучения [23].

α-Липоевая (тиоктовая кислота, АЛК) относится к средствам патогенетической терапии. АЛК является мощным естественным жирорастворимым антиоксидантом. Показано, что введение АЛК приводит к улучшению эндоневрального кровотока, снижению содержания фактора агрегации тромбоцитов, увеличению содержания оксида азота и активации синтеза белков теплового шока, повышению синтеза фактора роста нервов. АЛК повышает чувствительность к инсулину, что может увеличить синтез серотонина и таким образом уменьшить проявления депрессивного расстройства [24]. В ряде исследований показана эффективность АЛК в купировании нейропатической боли [25]. По данным ряда исследований и последующих метаанализов было показано, что применение АЛК при ДПН приводило к регрессу как позитивной (ощущение боли, жжения, онемения и парестезий), так и негативной невропатической симптоматики (неврологического дефицита – снижение чувствительности всех модальностей, рефлексов на ногах и силы мышц ног), а также к улучшению показателей электронейромиографии. Следует отметить, что эту группу препаратов часто назначают при лечении синдрома диабетической стопы или для его профилактики, что не является показанием для применения АЛК.

Нелекарственные методы лечения нейропатической боли

Существуют многочисленные методы нефармакологического лечения болевой формы. В качестве монотерапии они не используются, но в комплексе могут улучшать обезболивающий эффект.

Методы лечебной физкультуры и активной (лечебная гимнастика, лечение ходьбой) и пассивной кинезитерапии (массаж, лечебная гимнастика), широко применяемые на практике, в последних метаанализах по оценке их эффективности при хронической боли показали невысокий результат в отношении уменьшения интенсивности боли, улучшения качества жизни [26].

Методы рефлексотерапии, используемые для лечения болевых синдромов, обеспечивают развитие анальгезии посредством активации эндогенной антиноцицептивной системы. Наибольшее распространение среди методов рефлексотерапевтического обезболивания получили акупунктура, электроакупунктура и чрескожная электронейростимуляция. Однако последние метаанализы и систематические обзоры ставят под сомнение высокую эффективность этих методов в терапии нейропатической боли в целом [27, 28]. Нельзя забывать, что любые воздействия на нижние конечности с потенциальным риском нарушения целостности кожных покровов у пациентов с СД противопоказаны.

Среди психологических методов лечения хронической боли наибольшей эффективностью обладает когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [29, 30]. КПТ направлена на снижение уровня катастрофизации боли (изменение таких мыслей о боли, как «боль неизлечима», «инвалидность неизбежна», «не смогу жить без обезболивающих», «снижение активности улучшит мое состояние» и т.п.) и изменение ограничительного, «избегающего», поведения (в частности, кинезиофобии и «болевого» поведения). КПТ позволяет обучить эффективным навыкам преодоления боли и повысить активность пациента в течение дня.

В случае неэффективности перечисленной выше терапии показаны инвазивные методы лечения.

Фармакорезистентная нейропатическая боль – боль продолжительностью не менее 6 мес, выраженностью не менее 40 мм по 100-миллиметровой ВАШ и отсутствием ответа на стандартную терапию с использованием габапентина или прегабалина, ТЦА и третьего, потенциально эффективного препарата [31].

В случае фармакорезистентной нейропатической боли подключаются специалисты клиники боли (см. рис. 2).

Нейрохирургические методы лечения хронической болевой формы ДПН подразумевают достижение анальгетического эффекта путем непосредственного воздействия на структуры соматосенсорной нервной системы. К общим противопоказаниям для проведения нейрохирургического лечения относятся тяжелая сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации, неизлечимая лекарственная зависимость, психиатрические заболевания.

К методам нейрохирургического лечения хронических фармакорезистентных нейропатических болевых синдромов относится хирургическая нейростимуляция [32]. Хирургическая нейростимуляция – это изменение активности центральной, периферической или вегетативной нервной системы посредством электрических воздействий (электрической стимуляции, ЭС) с использованием имплантированных электродов.

В условиях нейрохирургической операционной происходит установка электродов, в случае стимуляции периферических нервов электрод имплантируется в область соответствующего нерва, при стимуляции спинного мозга – в заднее эпидуральное пространство позвоночного канала, при ЭС глубинных структур и моторной коры – путем имплантации с учетом топографии заинтересованной области. Достоинством метода является возможность заранее определить его эффективность с помощью простой минимально инвазивной процедуры – имплантации тестового электрода (обычно на 7–10, до 14 дней, можно проводить амбулаторно). Больной проходит обучение и самостоятельно оценивает эффективность ЭС в снижении интенсивности боли и изменении качества жизни. При положительных результатах тестового периода (уменьшении тяжести болевого синдрома на 50% и более от исходного уровня) имплантируется нейростимулятор для хронической ЭС [33]. В ряде исследований успех лечения был продемонстрирован у 59% пациентов с ДПН, которые получали лечение спинномозговой стимуляции в течение 6 мес, хотя это лечение не лишено рисков. Разумеется, метод требует дальнейшего изучения и доказательности из-за малой выборки [34].

Профилактика и диспансерное наблюдение

Единственным на сегодняшний день методом профилактики прогрессирования ДПН является достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного, липидного обменов, АД [35]. Оценка состояния периферической чувствительности необходимо проводить не реже 1 раза в год. Наличие сопутствующих заболеваний центральной нервной системы и периферических нервов различного генеза, заболеваний периферических артерий, воздействие токсических продуктов может ускорить прогрессирование ДПН и ухудшить клинический прогноз. В этой связи пациент с СД и болевой формой ДПН должен получать лечение в рамках междисциплинарного взаимодействия специалистов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–21. DOI: 10.14341/DM12759 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK 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. Diabetes Mellitus. 2021; 24 (3): 204–21 (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM12759
2. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. Diabetes Care 2017; 40 (1): 136–54. DOI: 10.2337/dc16-2042
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM221S1

- [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th Edition (revised). Diabetes mellitus 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian)].
4. Bakris G, Blonde L, Boulton AJM et al. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2020. Diabetes Care 2019; 43 (S1).
 5. Анциферов М.Б., Комелягина Е.Ю. Синдром диабетической стопы: диагностика, лечение и профилактика. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. 82 с.
[Antsiferov M.B., Komelyagina E.Yu. Sindrom diabeticheskoi stopy: diagnostika, lechenie i profilaktika. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. 82 s. (in Russian)].
 6. Boulton AJM, Gries F.A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Textbook of Diabetic Neuropathy. Thieme, 2002. P. 378–85.
 7. Галстян Г.Р., Старостина Е.Г., Яхно Н.Н. и др. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов. Сахарный диабет. 2019; 22 (4): 305–27. DOI: 10.14341/DM9625
[Galstyan GR, Starostina EG, Yakhno NN et al. Diagnosis and rational treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: an interdisciplinary expert consensus. Diabetes Mellitus 2019; 22 (4): 305–27 (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM9625
 8. Patel R, Dickenson AH. Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha 2 \delta 1$ calcium channel subunit in neuropathic pain. Pharmacol Res Perspect 2016; 4 (2): e00205.
 9. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. 2019. Российский журнал боли. 2018; 4. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025
[Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. Russian Journal of Pain 2018; 4 DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025 (in Russian)].
 10. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. Clin Pharmacokinet 2010; 49 (10): 661–9.
 11. Freeman R, Durso-DeCruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. Diabetes Care 2008; 31 (7): 1448–54. DOI: 10.2337/dc07-2105
 12. Храмлилин В.Н., Завьялов А.Н., Демидова И.Ю. Диагностика и лечение ранних стадий диабетической полинейропатии. Медицинский совет. 2020; 7: 56–65.
[Hramilin V.N., Zavyalov A.N., Demidova I.Y. Diagnosis and treatment of the early stages of diabetic polyneuropathy. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020; 7: 56–65. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-7-56-65
 13. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010; 17 (9): 1113–e88.
 14. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. Int J Mol Sci 2017; 18 (11): 2483.
 15. Hardy T, Sachson R, Shen S et al. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? Diabetes Care 2007; 30: 21–6.
 16. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A et al. Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain 2013; 154 (12): 2616–25.
 17. Holbech JV, Jung A, Jonsson T et al. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. J Pain Res 2017; 10: 1467–75.
 18. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015; 14 (2): 162–73.
 19. Baron R, Mañ F. Types of topical treatment for peripheral neuropathic pain: mechanism of action and indications. Schmerz 2010; 24 (4): 317–25.
 20. van Nooten F, Treur M, Pantiri K et al. Capsaicin 8% patch versus oral neuropathic pain medications for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic literature review and network meta-analysis. Clin Ther 2017; 39 (4): 787–803.e18. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.02.010
 21. Wolff R, Bala M, Westwood M et al. 5% lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): a systematic review. Swiss Med Wkly 2010; 140 (21–22): 297–306. DOI: 10.4414/smw.2010.12995
 22. Mimenza AA, Aguilar NS. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy. J Diabetes Res 2016; 4078695.
 23. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2008; 4 (3): CD004573.
 24. Karalis DT, Karalis T, Karalis S et al. The Effect of Alpha-Lipoic Acid on Diabetic Peripheral Neuropathy and the Upcoming Depressive Disorders of Type II Diabetics. Cureus 2021; 13 (1): e12773. DOI: 10.7759/cureus.12773
 25. Agathos E, Tentolouris A, Eleftheriadou I et al. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. J Int Med Res 2018; 46 (5): 1779–90.
 26. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev 2017; 4: CD011279.
 27. Gibson W, Wand BM, O’Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017; 9: CD011976.
 28. Turk DC, Audette J, Levy RM et al. Assessment and treatment of psychosocial comorbidities in patients with neuropathic pain. Mayo Clin Proc 2010; 85 (3 Suppl): S42–50.
 29. Eccleston C, Hearn L, Williams AC. Psychological therapies for the management of chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015; 10: CD011259.
 30. Парфенов В.А., Головачева В.А. Хроническая боль и ее лечение в неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 288 с.
[Parfenov V.A., Golovacheva V.A. Hronicheskaja bol' i ee lechenie v nevrologii. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 288 s. (in Russian)].
 31. Hansson PT, Attal N, Baron R, Cruccu G. Toward a definition of pharmacoresistant neuropathic pain. Eur J Pain 2009; 13 (5): 439–40. DOI: 10.1016/j.ejpain.2009.02.008
 32. Dworkin RH, O’Connor AB, Kent J et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. Pain 2013; 154 (11): 2249–61. DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.004
 33. Slangen R, Schaper NC, Faber CG et al. Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: A prospective two-center randomized controlled trial. Diabetes Care. 2014; 37 (11): 3016–24. DOI: 10.2337/dc14-0684
 34. Raghu ALB, Parker T, Aziz TZ et al. Invasive Electrical Neuromodulation for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis. Neuromodulation Technol Neural Interface 2021; 24 (1): 13–21. DOI: doi/10.1111/ner.13216
 35. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. Diabetes Care 2010; 33 (5): 1090–6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Зайчикова Марина Федоровна – врач-эндокринолог отделения диабетической стопы, ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ».

E-mail: sandy50@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6314-8975

Marina F. Zaychikova – endocrinologist Endocrinological Dispensary of DZ of the city of Moscow. E-mail: sandy50@yandex.ru;

ORCID: 0000-0001-6314-8975

Комелягина Елена Юрьевна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог, зав. отделением диабетической стопы ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ». E-mail: komelelena@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0798-0139; eLibrary SPIN: 2874-1270

Elena Yu. Komelyagina – Cand. Sci. (Med.), Endocrinological Dispensary of DZ of the city of Moscow. E-mail: komelelena@yandex.ru;

ORCID: 0000-0003-0798-0139; eLibrary SPIN: 2874-1270

Анциферов Михаил Борисович – д-р мед. наук, проф., главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ».

E-mail: antsiferov@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-9944-2997; eLibrary SPIN: 1035-4773

Mikhail B. Antsiferov – Prof., D. Sci. (Med.), Endocrinological Dispensary of DZ of the city of Moscow. E-mail: antsiferov@rambler.ru;

ORCID: 0000-0002-9944-2997; eLibrary SPIN: 1035-4773

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.11.2021

Синдром множественной эндокринной неоплазии 2а типа (клинический случай)

Д.Ш. Авзалетдинова, Т.В. Моругова, И.Ю. Тарханова, И.В. Моругова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия
hyppocrat@mail.ru

Аннотация

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) является агрессивно протекающей опухолью, исходящей из кальцитонинсекретирующих парафолликулярных клеток и составляющей 5–7% в структуре злокачественных новообразований щитовидной железы. МРЩЖ может быть sporadическим или семейным. В 1961 г. J.N. Sipple описал несколько родственников с МРЩЖ, феохромоцитомой и гиперпаратиреозом (синдромом множественной эндокринной неоплазии 2а типа – МЭН-2А). Современная диагностика синдрома МЭН-2А основана на обнаружении генетических маркеров, ответственных за дефект в RET-протоонкогене. Возможность проведения такого исследования в большинстве медицинских учреждений ограничена и экономически нецелесообразна. Диагноз синдрома МЭН-2А чаще всего основывается на клинических и анамнестических данных. В этой связи целесообразно описание клинических случаев заболевания с анализом тактических и диагностических ошибок. Приводим собственное клиническое наблюдение.

Ключевые слова: синдром МЭН-2А, феохромоцитома, медуллярный рак щитовидной железы, мутация гена RET, гиперпаратиреоз.

Для цитирования: Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Тарханова И.Ю., Моругова И.В. Синдром множественной эндокринной неоплазии 2а типа (клинический случай). FOCUS Эндокринология. 2021; 4: 26–30. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0046

Syndrome of multiple endocrine neoplasia type 2a (case report)

Diana Sh. Avzaletdinova, Tatiana V. Morugova, Inna Yu. Tarhanova, Irina V. Morugova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
hyppocrat@mail.ru

Abstract

Medullary thyroid cancer (MTC) is an aggressive tumor that originates from the calcitonin secreting parafoollicular cells and makes up 5–7% of the structure of malignant neoplasms of the thyroid gland. MTC can be sporadic or familial. In 1961 g. J.N. Sipple described several relatives with medullary thyroid cancer, pheochromocytoma and hyperparathyroidism (syndrome of multiple endocrine neoplasia type 2a – MEN-2A). Diagnosis of MEN-2A is confirmed by revealing of genetic markers causing defects in RET-proto-oncogene. The possibility of such investigation is limited and not economically reasonable in most of medical institutions. MEN-2A syndrome diagnostics is most often based on clinical and anamnestic data. The following observation is presented.

Key words: syndrome Sipple, pheochromocytoma, medullary thyroid cancer, RET mutations, hyperparathyreosis

For citation: Avzaletdinova D.Sh., Morugova T.V., Tarhanova I. Yu., Morugova I.V. Syndrome of multiple endocrine neoplasia type 2a (case report). FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 26–30. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0046

Под термином «синдром множественных эндокринных неоплазий» (МЭН) объединены заболевания, при которых выявляются опухоли нейроэктодермального происхождения и/или гиперплазии (диффузные, узелковые) в двух и более эндокринных органах.

Синдромы МЭН классифицируют по основным клиническим проявлениям, обусловленным нарушениями секреции гормонов в зависимости от локализации гиперплазии или опухоли эндокринных желез. Выделяют МЭН-1 (синдром Вермера), включающий первичный гиперпаратиреоз, опухоли аденогипофиза, надпочечников, заболевания щитовидной железы, кроме медуллярной карциномы, опухоли из островковых клеток. Причиной МЭН-1 являются мутации в гене онкосупрессора менина, который расположен на длинном плече хромосомы 11 (11q13) [1].

Обязательным компонентом МЭН-2 является медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ). Все большее внимание клиницистов привлекает к себе множественная эндокринная неоплазия 2а типа (МЭН-2А, синдром Сиппла) – аутосомно-доминантно наследуемое сочетан-

ие МРЩЖ, феохромоцитомы и гиперпаратиреоза [2]. Распространенность МЭН-2А составляет от 1:42 тыс. до 1:80 тыс., по данным разных авторов [3, 4].

В 1961 г. J.N. Sipple описал несколько родственников с МРЩЖ, феохромоцитомой и гиперпаратиреозом, высказав предположение о наследственном характере этих патологических изменений. Первичной манифестацией синдрома МЭН-2А в 97–100% случаев является МРЩЖ, при этом у большинства больных он является мультицентричным [5]. МРЩЖ происходит из кальцитонинсекретирующих парафолликулярных клеток (С-клеток) щитовидной железы и является наиболее агрессивным среди дифференцированных карцином щитовидной железы [6]. Второй по частоте опухолью при МЭН-2А является феохромоцитома, которая выявляется у 60–75% больных, причем в 82% наблюдений отмечено двустороннее поражение надпочечников, у 15–30% носителей развивается первичный гиперпаратиреоз [7, 8].

Развитие синдрома МЭН-2 связано с мутациями RET-протоонкогена (англ. rearranged during transfection),

который локализован на хромосоме 10 и кодирует поверхностный мембранный гликопротеид, относящийся к семейству рецептора тирозинкиназы, играющей роль в развитии ганглионарной пластинки и ее производных. Ген функционирует в тканях человека, являющихся производными нервного гребешка (парафолликулярные клетки щитовидной железы, медуллярная часть надпочечников и симпатические ганглии) [1]. При МЭН-2А выявляются миссенс-мутации, приводящие к замене аминокислот в экзонах экстрацеллюлярного домена кодируемого белка. Мутации RET-протоонкогена приводят к его активации, что, в свою очередь, обуславливает активацию клеточного роста, которая может закончиться опухолевой трансформацией. Современная диагностика синдрома МЭН-2 основана на обнаружении генетических маркеров, затрагивающих цистеиновый остаток в экзоне 10 (кодоны 609, 611, 618 и 620) и в экзоне 11 (кодон 634) [9].

Возможность проведения генетических исследований в большинстве клинических учреждений ограничена и экономически нецелесообразна [10]. В связи с этим большое значение имеет определение фенотипических признаков наследственных заболеваний. Диагноз МЭН-синдрома чаще всего основывается на сочетании клинических и анамнестических данных. Поэтому представляется целесообразным описание клинических случаев МЭН-синдрома с анализом тактических и диагностических ошибок и трудностей.

В данной работе мы приводим собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай

Больная К., 63 года. В возрасте 24 лет стала отмечать повышение артериального давления (АД), проводимая гипотензивная терапия – без эффекта. Приступы возникали внезапно, без видимой причины, сопровождалась учащенным сердцебиением, чувством страха, полиурией, повышением АД до 260/130 мм рт. ст., побледнением кожных покровов, купировались самостоятельно. В 1986 г. (в 29 лет) при проведении рентгенографического исследования с контрастированием выявлена опухоль правого надпочечника. Выполнена органосохраняющая операция, по данным гистологического заключения – феохромоцитома. Состояние пациентки улучшилось, гипертонические кризы прекратились.

В 1996 г. (в 39 лет) диагностирован узловой зоб. Пункционная биопсия не проводилась. В 1999 г. (в 42 года) выполнена правосторонняя гемитиреоидэктомия, гистологически – медуллярный рак. Проведена лучевая терапия 50 Грей на область щитовидной железы. В дальнейшем мониторинг уровня кальцитонина не проводился. В послеоперационном периоде получала заместительную терапию Левотироксином, которую продолжает на данный момент.

В 2001 г. (в 44 года) при проведении компьютерной томографии обнаружены опухоли обоих надпочечников с неуточненной гормональной активностью. Выполнена двусторонняя адреналэктомия (гистологических данных нет), назначена заместительная терапия (кортизона

ацетат, гидрокортизон, флудрокортизон). В этом же году диагностирован сахарный диабет 2-го типа, назначена пероральная сахароснижающая терапия.

С 2011 г. приступы повышения АД возобновились, на предмет эндокринной гипертензии не обследовалась.

В январе 2014 г. впервые диагностировано повышение уровня кальцитонина (234 пг/мл, при норме до 14 пг/мл).

В сентябре 2015 г. находилась на стационарном лечении в Эндокринологическом научном центре (ФГБУ ЭНЦ РАМН) с подозрением на рецидив МРЩЖ и рецидив феохромоцитомы. В ходе обследования данных, подтверждающих рецидив феохромоцитомы, не получено, уровень метилированных катехоламинов – в пределах нормы, по результатам мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ) забрюшинного пространства объемных образований не обнаружено. Подтвержден рецидив МРЩЖ (по данным пункционной биопсии, категория VI по Bethesda Thyroid Classification, 2009, кальцитонин 69,6 пг/мл при норме до 5,5 пг/мл).

Получены данные о развитии у пациентки первичного гиперпаратиреоза, объемного образования правой нижней околощитовидной железы (паратгормон – 72,6 пг/мл, при норме 15–65 пг/мл).

Проведена гемитиреоидэктомия слева, удаление центральной клетчатки с лимфатическими узлами. По данным морфологического исследования послеоперационного материала щитовидной железы: в левой доле неинкапсулированный МРЩЖ без достоверных признаков инвазии; признаков инвазивного роста в центральной клетчатке не выявлено. Рекомендовано проведение генетического анализа крови (RET) для определения мутации, определение уровня кальцитонина через 6 мес.

С марта 2016 г. вновь зарегистрировано повышение уровня кальцитонина крови – 86,7 пг/мл (при норме до 5,5 пг/мл), в мае 2016 г. пациентка была госпитализирована в ФГБУ ЭНЦ РАМН с подозрением на рецидив МРЩЖ.

Согласно клиническим рекомендациям, при умеренном повышении уровня базального кальцитонина (менее 100 пг/мл), показано определение стимулированного уровня кальцитонина [11]. Уровень кальцитонина более 100 пг/мл, базальный или стимулированный, является подозрительным на наличие МРЩЖ. Проба с определением уровня стимулированного кальцитонина проводится в стационаре. В положении пациента лежа, натошак, внутривенно болюсно вводят глюконат кальция из расчета 2,5 мг (0,27 мл 10% раствора) глюконата кальция. При массе тела пациента более 70 кг вводят 20 мл 10% раствора глюконата кальция. Стимулированный уровень кальцитонина определяют через 5 мин после введения раствора.

У данной пациентки рецидив был подтвержден в ходе обследования: базальный уровень кальцитонина крови – 42,9 пг/мл (при норме до 5,5 пг/мл), с повышением через 5 мин после введения глюконата кальция до 1480 пг/мл. Результат пункционной биопсии лимфоузлов бокового треугольника шеи со смывом на кальцитонин: кальцитонин в смыве более 2000 пг/мл, цитологически – метастаз

медуллярного рака. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и МСКТ визуализировались измененные лимфоузлы справа в боковом треугольнике шеи, интенсивно накапливающие контрастное вещество. В октябре 2016 г. произведена боковая лимфаденэктомия справа, гистологически – метастаз МРЩЖ в лимфатический узел правого бокового треугольника шеи.

В 2017 г. у пациентки появились жалобы на боли в правом плечевом суставе, иррадиирующие в правую лопатку и кисть, боль в шейном отделе позвоночника, слабость, госпитализирована в ФГБУ ЭНЦ РАМН. При обследовании выявлено повышение как базального (83,8 пг/мл, при норме до 5,5 пг/мл), так и стимулированного уровня кальцитонина (3010 пг/мл и 2220 пг/мл через 2 и 5 мин после введения глюконата кальция соответственно).

На фоне постоянного приема нативных форм витамина D (Аквадетрим 30 капель в неделю) показатели паратгормона, общего и ионизированного кальция крови в пределах референсных значений, данных за гиперпаратиреоз нет.

По данным УЗИ в проекции ложа правой доли щитовидной железы визуализируются неоднородные гипозоногенные образования с четкими, местами бугристыми контурами, в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) – аваскулярные, размерами в верхней трети 0,41×0,38×0,5 см, в средней трети – 0,43×0,42×1,23 см. Данные образования были расценены как фрагменты культи щитовидной железы, либо гиперплазированные образования паращитовидной железы. Справа в средней трети югулярной области определяется лимфоузел пониженной эхогенности с четкими контурами диаметром 0,5 см, при ЦДК-режиме васкуляризация не усилена.

По данным МСКТ шеи, визуализируется остаточная ткань щитовидной железы паратрахеально справа, а также гиперконтрастная структура позади ткани щитовидной железы (паращитовидная железа?) и гиперконтрастный лимфоузел паратрахеально справа с нижней трети шеи.

При диагностическом поиске (МРТ головного мозга, УЗИ органов брюшной полости, МСКТ средостения) отдаленные метастазы МРЩЖ не выявлены.

Учитывая стабильно высокий уровень базального кальцитонина крови, его вираж до 3010 пг/мл на 2-й минуте проведения пробы с глюконатом кальция, визуализацию гиперконтрастного лимфоузла паратрахеально справа в нижней трети шеи по данным МСКТ, по-видимому, имеет место метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

Поскольку выделить пораженный лимфоузел не представляется возможным ввиду того, что вследствие множественных оперативных вмешательств в области шеи сформировались обширные рубцовые ткани, было принято решение воздержаться от оперативного лечения.

Больная Х., 41 год (дочь больной К.). Впервые в 2004 г. во время беременности отметила эпизоды внезапного повышения АД, сопровождающиеся сердцебиением, болью в груди, головной болью, бледностью кожных покровов, беспокойным состоянием, страхом смерти, заканчивающиеся обильным мочеиспусканием светлой

мочой. После родоразрешения (путем кесарева сечения) было проведено УЗИ брюшной полости: выявлены образования в обоих надпочечниках (со слов пациентки, медицинская документация не предоставлена). Клинически заподозрена феохромоцитома, выполнена правосторонняя адреналэктомия (по данным гистологического исследования – феохромоцитома). После операции динамически не обследовалась, эндокринологом по месту жительства не наблюдалась. В 2011 г. вновь отметила повышение АД до 160/100 мм рт. ст., купировала самостоятельно гипотензивными препаратами. В 2013 г. диагностировано объемное образование левого надпочечника, выполнена левосторонняя адреналэктомия (гистологически – феохромоцитома). В раннем послеоперационном периоде назначена заместительная терапия препаратами глюкокортикоидного (Кортеф) и минералокортикоидного (Кортинефф) ряда.

В январе 2015 г. пациентка поступила в терапевтическое отделение 1-й Клиники БГМУ для коррекции заместительной терапии. Учитывая наличие в анамнезе двусторонней феохромоцитомы, отягощенной наследственности по феохромоцитоме и МРЩЖ, был заподозрен МЭН-2А синдром. При объективном исследовании щитовидной железы в правой доле пальпировался узел диаметром 1 см. По данным УЗИ щитовидной железы, в правой доле определялось образование размерами 9,5×9,2×11,7 мм, в левой – два образования размерами 8,2×6,7 мм и 7×7 мм, с обеих сторон увеличенные единичные югулярные и подчелюстные лимфоузлы. Уровень кальцитонина составил 484 пг/мл (при норме до 14 пг/мл). Для верификации диагноза пациентка была направлена в ФГБУ ЭНЦ РАМН.

При обследовании в ФГБУ ЭНЦ РАМН в апреле 2015 г., по данным МСКТ органов забрюшинного пространства, выявлено мягкотканное образование в зоне оперативного вмешательства слева, размерами 1,0×2,0 см, плотностью 35 ед. НУ. Результаты исследования суточной мочи на метилированные катехоламины: метанефрин – 675,5 мкг/сут (референсные значения 25–312 мкг/сут), норметанефрин – 255,5 мкг/сут (референсные значения 35–445 мкг/сут).

По данным УЗИ щитовидной железы, в левой доле определяется гипозоногенное однородное гиперваскулярное образование с четкими ровными контурами размерами 1,0×0,6×0,6 см, позади него – гипозоногенное неоднородное образование без четких границ размерами 0,5×0,6×0,4 см, в боковом треугольнике шеи определяется увеличенный лимфоузел. Проведена пункционная биопсия, выявлено злокачественное новообразование щитовидной железы, подозрительное в отношении С-клеточного происхождения (категория IV по Bethesda Thyroid Classification, 2009), T1N1bMx. Уровень кальцитонина – 484 пг/мл (референсные пределы 0,0–5,5 пг/мл).

Учитывая отягощенный, в том числе наследственный, анамнез пациентки, клинически заподозрен синдром Сиппла (МЭН-2А). Был сдан генетический анализ крови на RET-протоонкоген, 10, 11, 13, 14, 15 экзоны и прилежащие к экзонам фрагменты интронов (минимум 20 пар нуклеотидов): выявлена гетерозиготная мутация

p.C634R. Рекомендовано проведение генетического исследования близких родственников, направленное на выявление гетерозиготной мутации p.C634R. У сына пациентки патологически значимых изменений нуклеотидной последовательности в 11 экзоне гена *RET* не выявлено.

В июле 2015 г. в ФГБУ ЭНЦ РАМН выполнены футлярно-фасциальная диссекция клетчатки и лимфоузлов левого бокового треугольника шеи, экстрафасциальная тиреоидэктомия, центральная лимфаденэктомия. В послеоперационном периоде уровень кальцитонина нормализовался – 1,4 пг/мл (при норме до 5 пг/мл). Рекомендовано плановое оперативное вмешательство по поводу рецидива феохромоцитомы слева после подготовки α -адреноблокаторами (доксазозин).

Гистологическое исследование макропрепарата щитовидной железы: в обеих долях обнаружены множественные очаги МРЩЖ с участками из веретенновидных клеток, с широкой эозинофильной цитоплазмой, очагами фолликулоподобного строения. Некоторые очаги инкапсулированные, остальные – с инфильтрирующим ростом. Все указанные участки расположены в толще доли без признаков инвазивного роста за пределы капсулы долей.

Также выявлен участок инкапсулированного папиллярного рака щитовидной железы с единичными псаммомными тельцами, склерозом стромы, кистозной дегенерацией.

В паратрахеальной жировой клетчатке и клетчатке из бокового треугольника шеи в 6 лимфоузлах из 16 обнаружены метастазы МРЩЖ, а также фрагменты тимуса.

В 2016 г. при плановом обследовании в ФГБУ ЭНЦ РАМН рецидив феохромоцитомы исключен (по данным УЗИ надпочечников и МСКТ забрюшинного пространства, надпочечники не визуализируются, двукратно исследован уровень метилированных катехоламинов в суточной моче – в норме), прием доксазозина отменен.

В этом же году появились жалобы на сердцебиение, потливость, эпизоды внезапного повышения АД до 190/100 мм рт. ст., которые сопровождались жжением за грудиной, потливостью, головной болью, бледностью кожи, дрожью в теле, слабостью, приступы завершались самостоятельно, что сопровождалось выделением большого количества мочи. Также отмечались жалобы на похудание (на 10 кг за 2 мес) и слабость.

Пациентка была госпитализирована в ФГБУ ЭНЦ РАМН, при обследовании выявлен повышенный уровень метанефринов в суточной моче (368,97 мкг/сут при норме 25–312 мкг/сут), в связи с чем было рекомендовано проведение скинтиграфии с метайодбензилгуанидином.

Уровень паратгормона, общего и ионизированного кальция в пределах нормы, в связи с чем гиперпаратиреоз был исключен.

В 2017 г. сохраняется повышенный уровень метанефринов в суточной моче (669,76 мкг/сут, при норме 25–312 мкг/сут), повышается также уровень норметанефринов (505,68 мкг/сут, при норме 35–445 мкг/сут), но, по данным скинтиграфии с метайодбензилгуанидином,

скинтиграфических признаков гормонально-активных образований с повышенной адренергической активностью не выявлено. Впервые после тиреоидэктомии от 2015 г. повышается базальный уровень кальцитонина крови (11,9 пг/мл и 6,3 пг/мл, при норме до 5,5 нг/мл), но при проведении стимуляционного теста повышения кальцитонина крови более 100 пг/мл не зарегистрировано.

В январе 2018 г. пациентка перенесла внебольничную вирусно-бактериальную правостороннюю полисегментарную пневмонию тяжелой степени тяжести, с исходом в фиброз, лечилась в стационаре.

На данный момент пациентке 41 год. В течение последних трех лет активных жалоб нет. Социально адаптирована, работает, активно занимается спортом (плавание три раза в неделю, горные лыжи). Получает заместительную терапию: Кортеф 15 мг/сут (10 мг утром и 5 мг в 17 ч), Кортинеф 0,025 мг/сут, Левотироксин 125 мкг/сут.

Заключение

Данные литературы и приведенное наблюдение свидетельствуют о трудностях диагностики МЭН-2А-синдрома. Поздняя его диагностика у первой пациентки объясняется редкостью патологии, отсутствием современных методов диагностики в прежние годы и настороженности врачей в отношении МЭН-2А-синдрома, а также нетипичной манифестацией заболевания с феохромоцитомы, а не с МРЩЖ [12]. Феохромоцитома диагностирована поздно – спустя 5 лет после появления симпатоадреналовых кризов.

При этом сам диагноз МЭН-2А-синдрома был выставлен уже ретроспективно в 2015 г., после того как МЭН-2А-синдром был диагностирован у ее дочери. А рецидив МРЩЖ в 2015 г. был выявлен после прицельного обследования с учетом возможности его развития в рамках МЭН-2А-синдрома.

У ее дочери МЭН-2А-синдром также манифестировал с феохромоцитомы, что не вполне характерно для данной патологии. Несмотря на это, двусторонняя локализация феохромоцитомы сама по себе, а тем более в сочетании с семейным анамнезом, должна была послужить основанием для того, чтобы заподозрить наследственный характер заболевания и направить пациентку на молекулярно-генетическое обследование. С момента диагностики двусторонней феохромоцитомы до диагностики МЭН-2А прошло 2 года, когда появились клинические данные, подтверждающие МРЩЖ. Таким образом, рак щитовидной железы был выявлен уже на поздней стадии, что потребовало радикального оперативного вмешательства.

Интересно отметить, что у дочери МРЩЖ сочетался с папиллярным раком щитовидной железы.

Прогноз при синдроме МЭН-2А определяется такими заболеваниями, как МРЩЖ и феохромоцитома. При раннем выявлении МЭН-2А-синдрома и оперативном лечении прогноз относительно благоприятный.

Очень редко встречаются семьи с классическими признаками МЭН-2А и без доказанной *RET*-мутации. При от-

сутствии аутосомно-доминантного типа наследования или RET-мутации для постановки диагноза необходимо наличие как минимум двух классических компонентов МЭН-2А. При наличии RET-мутации и отсутствии каких-либо клинических признаков необходимо предупредить пациента о риске их появления. Поэтому при выявлении в семье мутации RET необходимо внедрять в практику «профилактическую тиреоидэктомию» и предложить проведение генетического исследования всем родственникам 1-й линии носителя мутации [11]. Учитывая возможность рецидивирования опухолей, пациенты до конца жизни должны быть под динамическим наблюдением.

При генетически обусловленных формах феохромоцитомы каждая нейроэндокринная клетка обладает потенциалом для развития опухоли. Это диктует необходимость обследования пациентов после первичной опера-

ции по поводу феохромоцитомы (ежегодное определение экскреции метилированных катехоламинов).

Для пациентов с синдромом МЭН-2А вероятность передачи мутации в гене *RET* потомкам составляет 50%. Для супружеских пар, где один из супругов болен МЭН-2А, выходом может быть предимплантационное генетическое тестирование на моногенные заболевания (Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders – PGT-M в комбинации с вспомогательными репродуктивными технологиями. Данное тестирование помогает избежать использования для имплантации эмбрионов, несущих мутацию в гене *RET*.

В Европе PGT-M в отношении МЭН-2А впервые проведено у датской супружеской пары, в которой отец болен МЭН-2А, в результате процедуры в 2017 г. и в 2019 г. родились здоровые дети [13].

Литература / References

1. Смирнов В.В., Мирошниченко С.А. Множественные эндокринные неоплазии у детей и подростков. Лечащий врач. 2018; 3: 25–31. [Smirnov V.V., Miroshnichenko S.A. Mnozhestvennye endokrinnye neoplazii u detei i podrostkov. Lechashchii vrach. 2018; 3: 25–31 (in Russian)].
2. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. и др. Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты. Проблемы эндокринологии. 2013; 59 (3): 19–26. [Yukina M.Yu., Troshina E.A., Bel'tsevich D.G. et al. Feokhromotsitoma/paraganglioma: kliniko-geneticheskie aspekty. Problemy endokrinologii. 2013; 59 (3): 19–26 (in Russian)].
3. Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P et al. Incidence and prevalence of multiple endocrine neoplasia 2A in Denmark 1901-2014: a nationwide study. Clin Epidemiol 2018; 10: 1479–87. DOI: 10.2147/CLEPS174606
4. Opsahl EM, Brauckhoff M, Schlichting E et al. A nationwide study of multiple endocrine neoplasia type 2a in norway: predictive and prognostic factors for the clinical course of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2016; 26: 1225–38. DOI: 10.1089/thy.2015.0673
5. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (12): 5658–71.
6. Газизова Д.О., Бельцевич Д.Г. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы. Эндокринная хирургия. 2013; 3: 4–21. [Gazizova D.O., Beltsevich D.G. Sovremenniy vzglyad na problemu diagnostiki i lecheniya medullarnogo raka shchitovidnoi zhelezy. Endokrinnaia khirurgiya. 2013; 3: 4–21 (in Russian)].
7. Юкина М.Ю., Гончаров Н.П., Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А. Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа. Проблемы эндокринологии. 2011; 6: 21–6. [Yukina M.Yu., Goncharov N.P., Bel'tsevich D.G., Troshina E.A. Mnozhestvennaya endokrinnaia neoplaziya 2-go tipa. Problemy endokrinologii. 2011; 6: 21–6 (in Russian)].
8. Бельцевич Д.Г., Герасименко О.А., Фадеев В.В. и др. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидологической ассоциации по медуллярному раку щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009; 5 (3): 3–6. [Bel'tsevich D.G., Gerasimenko O.A., Fadeev V.V. i dr. Po materialam klinicheskikh rekomendatsii Amerikanskoi tireoidologicheskoi assotsiatsii po medullarnomu raku shchitovidnoi zhelezy. Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya. 2009; 5 (3): 3–6 (in Russian)].
9. Kloos RS, Eng CH, Evans DB et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009; 19 (6): 565–12.
10. Сергийко С.В., Привалов В.А. Синдром множественной эндокринной неоплазии 2а типа в трех поколениях одной семьи. Эндокринная хирургия. 2015; 9 (3): 49–52. [Sergiyko S.V., Privalov V.A. Sindrom mnozhestvennoi endokrinnoi neoplazii 2a tipa v trekh pokoleniyakh odnoi sem'i. Endokrinnaia khirurgiya. 2015; 9 (3): 49–52 (in Russian)].
11. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы. Национальные клинические рекомендации. Опухоли головы и шеи. 2013; 4: 36–45. [Diagnostika i lechenie medullarnogo raka shchitovidnoi zhelezy. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Opukholi golovy i shei. 2013; 4: 36–45 (in Russian)].
12. Демидова Т.Ю., Кушкочев Ю.С. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа. РМЖ. 2018; 11 (II): 116–21. [Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. Sindrom mnozhestvennykh endokrinnykh neoplazii 2-go tipa. RMZh. 2018; 11 (II): 116–21 (in Russian)].
13. Würgler Hansen A, Sønderberg Roos LK, Løssl K et al. Preimplantation Genetic Testing of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A. Front Endocrinol (Lausanne) 2020; 11: 572151. DOI: 10.3389/fendo.2020.572151. PMID: 33178136; PMCID: PMC7592389.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Авзалетдинова Диана Шамилевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии, БГМУ. E-mail: hypocrat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1590-6433; Scopus ID: 8317662600

Diana Sh. Avzaletdinova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: hypocrat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1590-6433; Scopus ID: 8317662600

Моругова Татьяна Вячеславовна – проф. д-р мед. наук, зав. каф. эндокринологии, БГМУ. E-mail: tmorugova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7405-486X; Scopus ID: 6602710024

Tatiana V. Morugova – Full Prof., D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: tmorugova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7405-486X; Scopus ID: 6602710024

Тарханова Инна Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии, БГМУ
Inna I. Tarhanova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University

Моругова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент каф. эндокринологии, БГМУ
Irina V. Morugova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.10.2021

Эндокринная артериальная гипертензия: причины развития, принципы диагностики и лечения. Лекция для врачей

В.В. Титова, О.А. Кисляк, Т.Ю. Демидова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
t.y.demidova@gmail.com

Аннотация

Вторичная артериальная гипертензия эндокринного генеза (ЭАГ) – форма повышения артериального давления (АД), в основе которой лежит заболевание эндокринного органа, ответственного хотя бы косвенно за регуляцию АД. В этих случаях артериальная гипертензия (АГ) представляется лишь одним из симптомов основного заболевания. Эндокринные заболевания, ассоциированные с вторичной гипертензией, могут иметь уникальные клинические особенности, а также быть бессимптомными и выявляться во время лечения резистентной АГ (рефрактерной к стандартной антигипертензивной терапии). Наиболее часто причинами ЭАГ являются заболевания надпочечников и гипофиза. В данном обзоре рассмотрены этиопатогенетические звенья, принципы диагностики и лечения заболеваний, лежащих в основе развития ЭАГ.

Ключевые слова: эндокринная артериальная гипертензия, первичный гиперальдостеронизм, врожденная дисфункция коры надпочечников, феохромоцитома, парангангиома, синдром Кушинга, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз.

Для цитирования: Титова В.В., Кисляк О.А., Демидова Т.Ю. Эндокринная артериальная гипертензия: причины развития, принципы диагностики и лечения. Лекция для врачей. FOCUS Эндокринология. 2021; 4: 31–38. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0047

Endocrine arterial hypertension: causes of development, principles of diagnosis and treatment. Lecture for doctors

Victoria V. Titova, Oksana A. Kislyak, Tatiana Yu. Demidova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Secondary arterial hypertension of endocrine genesis (EAH) is a form of increased blood pressure (BP), which is caused by a disease of the endocrine organ, which is responsible, at least indirectly, for the regulation of blood pressure. In these cases, arterial hypertension (AH) appears to be only one of the symptoms of the underlying disease. Endocrine diseases associated with secondary hypertension can have unique clinical features, as well as be asymptomatic and detected during the treatment of refractory arterial hypertension (refractory to standard antihypertensive therapy). The most common causes of endocrine hypertension are diseases of the adrenal glands and pituitary gland. This review discusses the etiopathogenetic links, the principles of diagnosis and treatment of diseases underlying the development of EAH.

Key words: endocrine arterial hypertension, primary hyperaldosteronism, congenital adrenal cortex dysfunction, pheochromocytoma, paraganglioma, Cushing's syndrome, hypothyroidism, thyrotoxicosis, hyperparathyroidism.

For citation: Titova V.V., Kislyak O.A., Demidova T.Yu. Endocrine arterial hypertension: causes of development, principles of diagnosis and treatment. Lecture for doctors. FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 31–38. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0047

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время признана ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых, cerebrovasкулярных и почечных заболеваний. Одним из факторов неадекватного контроля артериального давления (АД) может быть недиагностированная вторичная гипертензия, которая выявляется у 15–25% пациентов с АГ. Причинами ее развития являются эндокринные, почечные, гемодинамические, нейрогенные заболевания. Значимое место в структуре данной патологии занимает АГ эндокринного генеза (ЭАГ; 5–10% случаев), которая, несмотря на значительное расширение возможностей как лабораторного, так и инструментального диагностического поиска, выявляется далеко не своевременно, а порой и вовсе не устанавливается [1]. При этом выявление и лечение первичного со-

стояния могут привести к полному или частичному излечению гипертензии.

При обследовании пациентов с установленной АГ следует исключать вторичную форму. Своевременная диагностика вторичной гипертензии позволит не только нормализовать или значительно снизить АД, но и избежать специфического поражения органов-мишеней.

Причины развития ЭАГ

ЭАГ наиболее часто может быть следствием следующих патологических состояний:

- **поражение коры надпочечников:** первичный гиперальдостеронизм (ПГА); врожденная дисфункция коры надпочечников (дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит 17 α -гидроксилазы), дезоксикортикостеронпродуцирующие опухоли, первичная резистентность к глюко-

кортикоидам; синдром мнимого избытка минералокортикоидов (дефицит 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы); гиперсекреция глюкокортикоидов (синдром Кушинга);

- поражение мозгового вещества надпочечников и параганглиев: феохромоцитома, параганглиома;
- нарушение функции щитовидной железы: гипотиреоз; тиреотоксикоз;
- гиперпаратиреоз;
- поражение гипофиза: болезнь Кушинга; акромегалия.

Первичный гиперальдостеронизм

ПГА является одним из наиболее распространенных заболеваний, вызывающих ЭАГ. Почти 20% пациентов с резистентной АГ страдают именно ПГА, который представляет собой синдром, характеризующийся повышенным уровнем альдостерона и его относительной автономностью от ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и отсутствием снижения при натриевой нагрузке [2]. Основные эффекты альдостерона опосредованы воздействием на минералокортикоидные рецепторы (МКР) эпителиальных клеток собирательных канальцев почек. Их активация способствует реабсорбции натрия через эпителиальный натриевый канал, экскреции калия через Na^+/K^+ -АТФазу, потере ионов водорода. Увеличение поглощения воды приводит к повышению объема циркулирующей крови и, соответственно, АД, а потеря ионов водорода и калия приводит к состоянию гипокалиемического метаболического алкалоза у пациентов [3].

ПГА характеризуется АГ от умеренной до злокачественной, резистентной к стандартной гипотензивной терапии. Гипокалиемия наблюдается только у 28% пациентов с ПГА и может привести к нарушению концентрационной способности почек и развитию полиурии и никтурии [4].

Диагностика ПГА включает три этапа: скрининг-тесты, подтверждающие тесты и дифференциальную диагностику форм ПГА для принятия решения о тактике лечения. В качестве скрининга используется определение уровня альдостерона и ренина и расчет их соотношения (АРС) [5]. Перед проведением скрининга препараты, взаимодействующие с РАС, должны быть отменены. Диуретики (включая спиронолактон) должны быть отменены за 4 нед до исследования, β-блокаторы, клонидин, метилдопа, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – за 2 нед. Тем не менее во многих случаях интерпретация АРС возможна без отмены данных препаратов. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), вазодилататоры гидралазин и α-1-блокаторы адренергических рецепторов практически не имеют влияния на АРС и могут использоваться для контроля гипертензии у пациентов. Кроме того, для подтверждения диагноза ПГА обязательным является повышение уровня альдостерона >15 нг/дл (416 пмоль/л) [3]. При получении диагностически значимого уровня АРС необходимо провести один из подтверждающих тестов:

- 1) с пероральной натриевой нагрузкой;
- 2) изотоническим раствором;
- 3) флудрокортизоном;
- 4) каптоприлом.

У пациентов с АГ и спонтанной гипокалиемией, уровнем альдостерона >20 нг/дл (550 пмоль/л) и неопределяемым уровнем ренина (или его активности) диагноз ПГА предлагается считать установленным без дальнейшего подтверждения. Подтверждающие тесты демонстрируют гиперпродукцию альдостерона в ответ на введение препаратов, которые обычно полностью подавляют или ингибируют циркулирующий ангиотензин II (в норме стимулирующий секрецию альдостерона). Тест, таким образом, подтверждает, что секреция альдостерона является автономной от РАС.

Топическая диагностика начинается с проведения компьютерной томографии (КТ) для диагностики формы ПГА и исключения альдостерон-продуцирующей карциномы. Для уточнения локализации источника гиперсекреции альдостерона проводится селективный венозный забор крови из надпочечниковых вен [6]. Молодые пациенты (<35 лет) с односторонней аденомой (>10 мм) и нормальной структурой контралатерального надпочечника на КТ могут обойтись без селективного забора при явном гиперальдостеронизме (альдостерон >30 нг/дл (831 пмоль/л) и спонтанная гипокалиемия на исходном уровне) [7]. Селективный забор выполняется утром (стимулированная адренкортикотропным гормоном (АКТГ) продукция альдостерона максимальна), пациент должен находиться в лежачем положении по меньшей мере 1 ч, чтобы избежать эффектов постуральных изменений на стимуляцию РАС. Селективный забор крови может проводиться с введением синтетических производных АКТГ (АКТГ 1-24, тетракозактид, козитропин, синактен) для стимуляции секреции альдостерона. Препарат АКТГ вводится в виде болюса (обычно 0,25 мг (10 МЕ)) или непрерывной инфузии (за 30 мин до процедуры (0,5 мг/ч)).

У пациентов с односторонним ПГА адреналэктомия способствует купированию избыточной продукции альдостерона и развитию ремиссии или клиническому улучшению течения АГ [7]. У пациентов с двусторонней ПГА, а также при отказе или невозможности хирургического лечения наиболее эффективно лечение антагонистами минералокортикоидов, как правило, спиронолактоном [6]. Неселективное действие спиронолактона может вызывать связанные с ним неблагоприятные эффекты, включая гинекомастию, эректильную дисфункцию и нарушения менструального цикла. При двусторонней гиперплазии надпочечников начальная доза спиронолактона составляет 12,5–25 мг однократно, ежедневно. Эффективная доза титруется постепенно до максимальной дозы 100 мг в день. Тиазидные диуретики (триамтерен, амилорид) в небольших дозах позволяют снизить дозу спиронолактона и таким образом уменьшить его побочные эффекты. Эплеренон представляет собой селективный антагонист МКР, что снижает частоту побочных эффектов, но он менее эффективен и более дорогостоящий по сравнению со

спиронолактоном. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 2 р/сут с учетом концентрации калия в сыворотке крови. Рекомендованная поддерживающая доза 50 мг/сут [4].

Семейные формы гиперальдостеронизма

Семейный гиперальдостеронизм I типа (СГ-I, глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм, ГЗГА) наследуется по аутосомно-доминантному типу и обуславливает <1% случаев ПГА. Мутация гена, кодирующего альдостеронсинтазу, вызывает эктопическую экспрессию активности этого фермента в пучковой зоне, в которой в норме секретруется кортизол, запуская гиперсекрецию минералокортикоидов, регулируемую АКТГ [8]. Дебют ГЗГА вариателен и представлен либо нормальным уровнем АД, незначительно повышенным уровнем альдостерона и подавленным уровнем ренина, либо ранним проявлением рефрактерной АГ. СГ-I диагностируется на основании пробы Лиддла (дексаметазон принимают по 0,5 мг каждые 6 ч в течение 48 ч) при супрессии дексаметазоном альдостерона крови до почти неопределяемых уровней (ниже 4 нг/дл) или генетическим тестированием. Генетическое тестирование на ГЗГА выполняют больным с ПГА, у которых отягощен семейный анамнез в отношении ПГА, инсульта в молодом возрасте, с дебютом АГ в молодом возрасте (например, младше 20 лет).

Семейный гиперальдостеронизм II типа (СГ-II) наследуется по аутосомно-доминантному типу. В отличие от СГ-I уровень альдостерона при СГ-II не подавляется при супрессивной пробе с дексаметазоном, генетическое тестирование мутации ГЗГА отрицательно. Ответственный ген связан с хромосомой 7p22, но еще не идентифицирован.

Семейный гиперальдостеронизм III типа (СГ-III) впервые был описан в семье с тяжелой АГ в раннем детстве, связанной с гиперальдостеронизмом, гипокалиемией и резистентностью к гипотензивной терапии, требующей двусторонней адреналэктомии.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) с избытком минералокортикоидов

Существуют различные формы ВДКН в зависимости от типа генетических мутаций и связанного с ними ферментного дефекта синтеза гормонов коры надпочечников, вызывающего эти нарушения. Два типа дефектов ферментов вызывают избыток минералокортикоидов при ВДКН: дефицит 11-β-гидроксилазы и дефицит 17α-гидроксилазы [9]. Первый вызывает снижение выработки кортизола с накоплением 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона (предшественника минералокортикоидов). Заболевание передается аутосомно-рецессивно, описано более 80 генных мутаций. Гипертония, разная степень вирилизации и преждевременное половое созревание у обоих полов являются клиническими результатами дефицита 11β-гидроксилазы [10]. Дефицит 17α-гидроксилазы приводит к снижению синтеза кортизола с перепроизводством кортикостерона и дезоксикортикостерона (минералокортикоида). Гиперто-

ния, гипокалиемия и половой инфантилизм, вторичные по отношению к гипергонадотропному гипогонадизму, являются общими клиническими признаками этого расстройства. Тип наследования является аутосомно-рецессивным, на сегодняшний день описано более 90 генных мутаций [11].

Диагноз дефицита 11-β-гидроксилазы устанавливается по повышенным исходным уровням 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола со значительным повышением их уровня после стимуляции АКТГ. Уровни ренина и альдостерона в плазме низкие. Дефицит 17α-гидроксилазы приводит к повышенным уровням 11-дезоксикортикостерона, АКТГ и гонадотропинов с подавлением уровня андрогенов и эстрогенов, уровень 17-гидроксипрогестерона низкий и не повышается при стимуляции АКТГ. Окончательный диагноз в обоих случаях подтверждается генетическим тестированием мутаций.

Основой лечения пациентов с дефицитом 11-β-гидроксилазы являются глюкокортикоиды, которые нормализуют уровень АКТГ, стимулирующего синтез 11-дезоксикортикостерона, улучшая течение гипертонии. В некоторых случаях для лечения АГ может потребоваться добавление антагонистов МКР, таких как спиронолактон или эплеренон [10]. Пациентам с дефицитом 17-α-гидроксилазы при необходимости следует назначать глюкокортикоиды и половые стероиды. Генитальные аномалии, связанные с вирилизацией, следует лечить с помощью соответствующих хирургических процедур [11].

Феохромоцитома и параганглиома

Феохромоцитома и параганглиома (ФХЦ/ПГ) – нейроэндокринные опухоли из хромаффинной ткани мозгового вещества надпочечников или паравerteбральных ганглиев симпатической цепи, секретирующей адреналин и норадреналин.

В общей популяции эти опухоли редки, ежегодная заболеваемость ФХЦ/ПГ составляет 0,5–0,8 на 100 000 человеко-лет, распространенность среди пациентов с АГ – 0,2–0,6% [12], однако она увеличивается у пациентов с опухолью надпочечников или семейным анамнезом предрасполагающих генетических состояний, таких как мутации протоонкогена RET (MEN2), нейрофиброматоз типа 1 (NF1), мутации фон Хиппеля–Линдау (VHL) и мутации фермента сукцинатдегидрогеназы [13]. У пациентов с инциденталомами надпочечников до 7% опухолей могут представлять собой ФХЦ. Наследственная причина хромаффинных опухолей выявляется более чем у 30–40% пациентов. Учитывая тяжелые заболевания, ассоциирующиеся с этими синдромами, у пациентов из группы риска необходимо проводить генетическое тестирование. Приблизительно у 15% пациентов ФХЦ клинически не проявляется.

Увеличение секреции катехоламинов приводит к вазоконстрикции, связанной с активацией α-адренорецепторов, и тахикардии благодаря раздражению β-адренорецепторов. АГ является ведущим симптомом и может иметь различное течение: устойчивая АГ с эпизодами ортостатической гипотензии и пароксизмальной гиперто-

нией; единичные эпизоды гипотонии; быстрые циклические колебания от гипертонии к гипотонии в течение нескольких минут. Тяжелая ортостатическая гипотензия с синкопальными эпизодами может иногда возникать из-за истощения внутрисосудистого объема при опухолях, секретирующих преимущественно адреналин, что обусловлено вазодилатацией, опосредованной β_2 -адренорецепторами. Пароксизмальный характер высвобождения катехоламинов объясняет эпизодический характер симптомов при ФХЦ/ПГ. Большинство пациентов имеют специфические признаки заболевания: головные боли, эпизоды тревоги, паники и учащенного сердцебиения, профузное потоотделение.

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ФХЦ/ПГ в 14 раз выше, чем у пациентов с эссенциальной АГ. Раннее выявление позволяет осуществить профилактику сердечно-сосудистых исходов или раннее лечение метастазов при высоком риске злокачественных хромаффинных опухолей (распространенность 10–17%).

Тестом выбора для исключения ФХЦ является определение свободных метанефринов плазмы (метанефрин, норметанефрин и метокситирамин), взятых в положении лежа на спине или путем 24-часовой экскреции фракционированных метанефринов с мочой. Лекарственные препараты, влияющие на результаты теста (симпатомиметические средства, клозапин и другие психотики, трициклические антидепрессанты), должны быть отменены в течение 2–3 нед до биохимического исследования. Повышение уровня метанефринов в плазме или моче по крайней мере в 4 раза выше верхнего предела нормы считается диагностическим признаком ФХЦ/ПГ. Нормальные уровни метанефринов в плазме или моче исключают наличие ФХЦ/ПГ. Повышение уровня метанефринов в плазме или в моче менее чем в 4 раза верхнего предела нормы, как правило, является ложноположительным. При сомнительных результатах возможно исследование плазменного хромогранина А или проведение пробы с клонидином. Неспособность снизить уровень норметанефрина в плазме более чем на 40% или норэпинефрина в плазме более чем на 50% через 3 ч после приема клонидина в дозе 0,3 мг/70 кг массы тела считается отклонением от нормы и предполагает автономное производство катехоламинов. В редких случаях ФХЦ/ПГ продуцирует большое количество дофамина. При определении метаболита дофамина – 3-метокситирамина плазмы необходимо придерживаться специальной диеты. Забор крови должен быть сделан сразу после ночного сна.

КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости и таза визуализируют опухоль в 95% случаев. Если плотность образования на КТ составляет ≤ 10 единиц Хаунсфилда (НУ), диагноз ФХЦ можно исключить [12]. Для ПГ головы и шеи рекомендована МРТ, т.к. ее чувствительность выше, чем КТ, и составляет 90–95%. Если опухоли не обнаруживаются с помощью КТ/МРТ у пациентов с биохимическими признаками ФХЦ/ПГ, следует провести скинтиграфию с метайодбен-

зилгуанидином (^{131}I -MIBG или ^{123}I -MIBG) или скинтиграфию с ^{111}In -октреотидом для выявления внепочечного или метастатического заболевания [14, 15].

Приблизительно 35% внепочечниковых и 10% надпочечниковых ФХЦ/ПГ являются злокачественными. Для злокачественной ФХЦ позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордопамином имеет больше преимуществ, чем скинтиграфия с метайодбензилгуанидином. Всем пациентам с ФХЦ/ПГ показано рассмотрение вопроса о проведении генетического обследования, позволяющего раньше диагностировать синдромальные формы.

Хирургическая резекция надпочечника является терапией выбора. Перед операцией проводится медикаментозная подготовка с целью нормализовать АД и частоту сердечных сокращений и предотвратить интраоперационную и послеоперационную декомпенсацию. Для снижения АД назначаются неселективные α -адреноблокаторы (феноксibenзамин) или селективные α_1 -адреноблокаторы (доксазозин), блокаторы кальциевых каналов применяются в качестве дополнительного препарата для дальнейшего улучшения контроля АД у пациентов, которым уже были назначены α -адреноблокаторы. β -Адреноблокаторы назначаются предоперационно при тахикардии и только после предварительного применения α -адреноблокаторов [15]. Для предотвращения послеоперационной гипотензии пациентам рекомендуется диета с высоким содержанием натрия в сочетании с высоким потреблением жидкости.

Стандартным лечением является эндоскопическая адреналэктомия. При лечении ПГ головы и шеи часто необходимы дополнительные методы лечения, такие как стереотаксическая радиохирургия и внешняя лучевая терапия. Для воздействия на опухолевый рост при злокачественной ФХЦ/ПГ возможно хирургическое лечение, радиотаргетная терапия, при костных метастазах – дистанционная лучевая терапия. Метастатические ФХЦ/ПГ неизлечимы, лечение направлено на смягчение симптомов, вторичных по отношению к избытку катехоламинов, локальному массовому эффекту, боли, связанной с метастазами, и общей опухолевой нагрузке. Возможно использование препаратов для лечения нейробластом, ^{131}I -метайодбензилгуанидина, радиотаргетной терапии с радиоизотопами ^{177}Lu -DOTA-octreotate и ^{90}Y -DOTA-octreotate [15].

Синдром Кушинга

Синдром Кушинга характеризуется хроническим воздействием супрафизиологических уровней глюкокортикоидов в результате гиперсекреции АКТГ или кортизола. Наиболее частая причина гиперкортицизма – экзогенный прием глюкокортикоидов. Основной причиной эндогенного гиперкортицизма являются опухоли гипофиза, секретирующие АКТГ, которые выявляются у 70% пациентов. Синдром эктопической секреции АКТГ, аденома надпочечника, карцинома надпочечника или гиперплазия надпочечников – гораздо менее частые причины, составляющие 10–15% случаев.

АГ встречается у 70–85% взрослых пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, а эндогенный гиперкортицизм обнаруживается у 0,5–1% пациентов с гипертензией. Снижение суточных колебаний уровня кортизола подавляет нормальное физиологическое снижение АД в ночное время. Избыток кортизола накапливается и связывается с МКР, что приводит к задержке натрия, выведению калия и увеличению объема крови. Кортизол действует на сосудистую систему, уменьшая уровни вазодилаторных элементов, такие как синтаза оксида азота, простаглицин, простагландины и калликреин, и увеличивая уровни эндотелина-1, пептида, вызывающего сильное сужение сосудов. Избыток кортизола может стимулировать выработку катехоламинов за счет своего воздействия на хромаффинные клетки надпочечников.

Перед началом обследования во всех случаях клинически подозреваемого синдрома Кушинга необходимо исключить прием экзогенных кортикостероидов. При обследовании проводится одно из скрининговых исследований: суточный свободный кортизол в моче (минимум 2 образца), ночной кортизол слюны, ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона. Случайное измерение кортизола в плазме неинформативно для скрининга из-за заметной вариабельности его уровня [16]. Следующим шагом в диагностике является измерение уровня АКТГ. Его подавление указывает на патологию надпочечников. При ее подозрении следует провести контрастную КТ надпочечников. Если уровень АКТГ высокий или высоко-нормальный, следует сделать МРТ гипофиза. Аденома гипофиза более 0,6 см может указывать на болезнь Кушинга, при меньшем размере аденомы или ее отсутствии рекомендовано проведение большой пробы с дексаметазоном (с использованием 2 мг дексаметазона 4 р/сут в течение 48 ч) и/или стимулирующего теста с кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ). Подавление кортизола с высокими дозами дексаметазона или повышение уровня кортизола на 20% после введения КРГ указывает на гипофизарную секрецию кортикотропина. Следующим шагом является двусторонний отбор проб крови из нижних каменистых синусов с измерением нативного или КРГ-стимулированного АКТГ [15, 16]. Если при заборе крови из нижних каменистых синусов не получено градиента концентрации АКТГ, необходимо выполнить визуализацию грудной клетки и/или брюшной полости и таза для выявления эктопического источника АКТГ. Для выявления скрытых опухолей можно использовать новейшие визуализационные исследования ядерной медицины, в том числе направленные на рецепторы соматостатина.

Хирургическая резекция новообразования является лечением 1-й линии при болезни Кушинга, включая одностороннюю адреналэктомию, транссфеноидальную аденомэктомию, резекцию АКТГ-секретирующей опухоли и рассечение лимфатических узлов. Для адекватной подготовки пациента к оперативному вмешательству используются препараты из группы блокаторов стероидогенеза кетоканазол, метирапон, митотан и этомидат. Метирапон, ингибитор фермента 11 β -гидроксилазы (диа-

пазон доз 1–4 г/сут в разделенных дозах), эффективен для краткосрочного и долгосрочного контроля избытка, однако препарат может увеличить синтез надпочечниками стероидов с минералокортикоидной активностью, которые усугубляют гипертензию [17]. Другие препараты, снижающие уровень кортизола, такие как кетоканазол, митотан и мифепристон, также оказывают благотворное влияние на гипертензию при синдроме Кушинга, хотя необходим тщательный мониторинг побочных эффектов этих препаратов [18]. Препараты, действующие на гипофиз, каберголин и пасиреотид, титруются до достижения нормального уровня свободного кортизола в моче, они эффективно снижают АД. Каберголин дополнительно снижает АД путем увеличения вазодилатации за счет дофаминовых рецепторов D1 [19]. В отдельных случаях с остаточной опухолью может потребоваться лучевая терапия гипофиза, хотя она связана с более высокой частотой долгосрочных осложнений, включая пангипопитуитаризм.

Акромегалия

Акромегалия возникает в результате длительного воздействия избытка гормона роста (СТГ – соматотропный гормон) у взрослых. СТГ оказывает эффект на организм через белковые молекулы инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), секретируемые печенью. Предполагаемая распространенность заболевания составляет 30–60 случаев на 1 млн населения, а АГ встречается в 40% случаев [20].

В более чем 95% случаев причиной акромегалии является соматотропинома гипофиза, вызывающая избыточную продукцию СТГ и ИФР-1. Менее 5% случаев представляют собой результат опухоли гипоталамуса или нейроэндокринной опухоли, секретирующей соматостатин, или, в редких случаях, гиперпродукции СТГ эктопической опухолью ткани [21]. Избыток соматотропина приводит к повышению плазменного уровня ИФР-1, продуцируемого печенью, что вызывает чрезмерный рост соматических тканей, достигая высшей точки в клинических проявлениях акромегалии. АГ наблюдается у 50% пациентов с акромегалией и является важным фактором развития сердечно-сосудистой патологии, основной из причин смертности при данной патологии. Механизмы развития АГ при акромегалии включают три возможных фактора: индуцированная резистентностью к инсулину активация РАС; увеличенный объем плазмы, вторичный по отношению к прямому действию СТГ на почки; соматотропин-индуцированная гипертрофия мягких тканей ротоглотки, приводящая к обструктивному апноэ во сне.

Пациентам с подозрением на акромегалию проводят исследование уровня ИФР-1 [22]. Биохимическим подтверждением акромегалии у пациентов с повышенным или сомнительным уровнем ИФР-1 является тест на толерантность к глюкозе (75 г глюкозы per os с исследованием уровня гормона роста каждые 30 мин в течение 2 ч), который показывает отсутствие подавления уровня СТГ во время гипергликемии. Нормальные показатели

СТГ на фоне глюкозотолерантного теста – менее 1 нг/мл после нагрузки глюкозой в любой из 5 точек, кроме базальной. При наличии СД возможно исследование ритма СТГ (5 точек в течение 2 ч с интервалом в 30 мин). В биохимически подтвержденных случаях локализацию заболевания следует проводить с помощью визуализирующего исследования. МРТ гипофиза выявляет макроаденому примерно в 77% случаев. Оценка полей зрения рекомендуется во всех случаях макроаденомы гипофиза на МРТ. Если визуализация гипофиза отрицательна, следует измерить уровень гонадолиберина, чтобы исключить редкую локализацию заболевания в гипоталамусе или других тканях, при необходимости с соответствующей визуализацией.

Все операбельные опухоли гипофиза должны быть удалены с помощью трансфеноидальной гипофизэктомии. При удалении некоторых больших опухолей может потребоваться транскраниальный или комбинированный доступы. Повторная операция может потребоваться, если первоначальная процедура не удалила всю опухоль. Через 12 нед после операции проводят оценку уровней СТГ и ИФР-1 и визуализацию гипофиза для подтверждения ремиссии заболевания. Медикаментозное лечение назначается, если опухоль неоперабельна или при рецидиве после оперативного вмешательства. Аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид, пасиреотид) и антагонист рецепторов СТГ (пэгвисомант) – это два класса препаратов с хорошей эффективностью. Могут применяться агонисты дофамина, такие как каберголин [23]. В некоторых случаях для усиления ответа на лечение требуется сочетание разных классов препаратов в разных режимах приема. Лучевая терапия также может быть необходима в случаях сохранения остаточной ткани аденомы, когда медикаментозная терапия не позволяет контролировать болезнь.

Заболевания щитовидной железы

Заболевания щитовидной железы являются второй по частоте причиной эндокринных заболеваний после сахарного диабета. Хотя они не связаны с тяжелой гипертензией, как гипотиреоз, так и гипертиреоз могут вызывать повышение АД у некоторых пациентов.

Гипотиреоз

Гипотиреоз – распространенное эндокринное заболевание, которое чаще встречается в старших возрастных группах. Субклинический гипотиреоз (без явных симптомов и признаков) поражает около 3–8% взрослого населения, к 6-му десятилетию жизни его частота достигает примерно 10%. Распространенность манифестного гипотиреоза составляет от 0,3 до 0,4% в общей популяции и до 3–6% среди пациентов с гипертензией. Наиболее частой причиной первичного гипотиреоза в странах с адекватным потреблением йода является аутоиммунный тиреоидит Хашимото. К другим, менее распространенным состояниям относятся ятрогенные причины (использование радиоактивного йода, тиреоидэктомия и внешнее облучение шеи), использование определенных лекарств,

таких как ингибиторы тирозинкиназы, и инфильтративные расстройства. Брадикардия, умеренная гипертензия, низкое пульсовое давление и приглушение тонов сердца являются наиболее частыми признаками гипотиреоза. Механизмы, лежащие в основе гипертензии, связанной с гипотиреозом, неизвестны, но предполагается, что повышение системного сосудистого сопротивления, связанное с нарушением функции эндотелия, задержкой натрия почками и повышенной жесткостью артерий, играет определенную роль. Скрининг гипотиреоза основан на измерении уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Повышенный уровень ТТГ указывает на первичный гипотиреоз и требует оценки с последующими измерениями свободного тироксина (Т4). Лечение заключается в приеме экзогенных гормонов, синтетических форм L-тироксина. Надлежащий контроль гипотиреоза с помощью заместительной терапии L-тироксином приводит к нормализации АД, как и многих других аномалий, связанных с этим заболеванием.

Тиреотоксикоз

Распространенность АГ у пациентов с тиреотоксикозом составляет от 10 до 50% в зависимости от возраста. Гипертиреоз увеличивает сердечный выброс на 50–300% из-за снижения системного сосудистого сопротивления, увеличения частоты сердечных сокращений, увеличения выброса левого желудочка и объема крови [24]. Следовательно, систолическая гипертензия с расширенным пульсовым давлением является обычным клиническим проявлением тиреотоксикоза. Пониженный уровень ТТГ в сыворотке с повышенными уровнями свободного Т4 и трийодтиронина (Т) подтверждает диагноз тиреотоксикоза. Сканирование поглощения радиоактивного йода полезно пациентам с гипертиреозом для дифференциации состояний с высоким поглощением йода, таких как болезнь Грейвса и токсический многоузловой зоб, от состояний с низким поглощением, включая подострый или вызванный амиодароном тиреоидит. Пациентам с тиреотоксикозом следует назначать блокаторы β-адренорецепторов для снижения гипердинамического состояния и гипертензии. Использование радиоактивного йода, хирургического лечения и тиреостатических препаратов зависит от конкретных причин тиреотоксикоза и выбора пациентов.

Первичный гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) возникает в результате увеличения секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) паращитовидными железами. Распространенность ПГПТ в популяции 1%, большинство составляют женщины в постменопаузе с развитием заболевания в течение первого десятилетия после наступления менопаузы. Распространенность ПГПТ может достигать 2,1% у пожилых людей.

ПГПТ чаще всего вызывается солитарной доброкачественной аденомой паращитовидных желез (80–90% случаев), реже – поражением нескольких желез, состоящим либо из множественных аденом, либо из мульти-

гланулярной гиперплазии (10–20% случаев). Карцинома паращитовидных желез – очень редкая причина ПГПТ (<1%). Бессимптомная гиперкальциемия, обнаруженная при рутинных лабораторных исследованиях, наиболее часто приводит к постановке диагноза ПГПТ. Пациенты могут иметь признаки и симптомы, связанные с повышенной секрецией ПТГ и гиперкальциемией. Проявления, непосредственно связанные с избытком ПТГ, – почечнокаменная болезнь и метаболические изменения костей. Классические симптомы гиперкальциемии включают анорексию, тошноту, запор, полидипсию и полиурию. Уровень ПТГ может быть явно повышенным или неадекватно нормальным для уровня гиперкальциемии. У некоторых пациентов может наблюдаться нормокальциемический ПТГ, при котором уровни ПТГ повышены, но уровни кальция в сыворотке в норме. Распространенность АГ у пациентов с ПГПТ колеблется от 47 до 63%. Природа поражения сердечно-сосудистой системы при гиперпаратиреозе неясна. Согласно одной из предложенных гипотез, повышенные уровни ПТГ вызывают изменения в эндотелии сосудов из-за увеличения выработки эндотелина-1, IL-6 и активных форм кислорода, которые изменяют сосудорасширяющие свойства. Другие возможные механизмы включают повышение уровня альдостерона за счет прямой стимуляции капсулы клубочков ПТГ и активации РАС, а также увеличение высвобождения катехоламинов и реактивности сосудов из-за гиперкальциемии. Уровни ионизированного кальция в плазме оказались независимым фактором риска повышенного АД.

Диагноз ПГПТ ставится при обнаружении повышенного или несоответствующего нормального уровня ПТГ у пациента с гиперкальциемией. Пациентам с ПГПТ рекомендованы измерение уровня 25-гидроксивитамина D (25[ОН]D), суточной экскреции кальция с мочой, уровня фосфора в сыворотке, тесты функции почек, расчет риска образования почечных камней по биохимическому анализу (если содержание кальция в моче >400 мг/день) и плотности кости (включая дистальную треть лучевой кости).

Хирургическая резекция паращитовидных желез – единственная радикальная терапия ПГПТ. Рекоменду-

ется всем пациентам с симптомами и бессимптомным пациентам, которые соответствуют одному из следующих критериев: возраст <50 лет, уровень кальция в сыворотке >1 мг/дл выше верхнего предела нормы, остеопороз, низкотравматичные переломы или любые признаки поражения почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин, почечные камни, нефрокальциноз или кальций в суточной моче >400 мг/сут и повышенный риск образования камней по данным биохимического анализа риска камней). Пациентам, перенесшим операцию, показана визуализация с помощью УЗИ, технеция-99m сестамиби, КТ или МРТ. Послеоперационное лечение включает коррекцию недостаточности витамина D и адекватное потребление кальция. Гипертония лечится стандартными гипотензивными препаратами. Следует избегать применения тиазидных диуретиков из-за риска обострения гиперкальциемии. Доступное фармакологическое лечение для пациентов, которые не подходят для хирургического вмешательства или предпочитают не проходить операцию, включает бисфосфонаты для улучшения минеральной плотности костной ткани и цинакальцет для лечения гиперкальциемии [25].

Заключение

Эндокринная этиология гипертонии часто требует специальных диагностических тестов и лечения, выходящего за рамки типичной антигипертензивной терапии, используемой при эссенциальной гипертонии. Отсутствие правильного диагноза может привести к развитию осложнений или необратимому специфическому повреждению органа-мишени. Выбор соответствующих скрининговых тестов на основе клинических проявлений имеет решающее значение для постановки диагноза ЭАГ. С улучшением методов диагностики, вероятно, будет расти число пациентов с ЭАГ, обнаруженной на ранних стадиях. Пациенты с подозрением на ЭАГ должны быть направлены к эндокринологу для дальнейшей диагностики и лечения эндокринных расстройств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Young WF. Endocrine hypertension. Ed. by Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook of endocrinology, 13th edn. New York: Elsevier, 2015.
2. Pappachan JM, Buch HN. Endocrine Hypertension: A Practical Approach. *Oncology Letters*. 2016; 28: 215–37. DOI: 10.1007/5584_2016_26215-37
3. Mulatero P, Stowasser M, Loh K-C et al. Increased Diagnosis of Primary Aldosteronism, Including Surgically Correctable Forms, in Centers from Five Continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (3): 1045–50. DOI: 10.1210/jc.2003-031337
4. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (11): 2293–2300. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.059
5. Young WF. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med* 2019; 285 (2): 126–48. DOI: 10.1111/joim.12831
6. Funder JW, Carey RM, Mantero F et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (5): 1889–916. DOI: 10.1210/jc.2015-4061
7. Strajina V, al-Hilli Z, Andrews JC et al. Primary aldosteronism: making sense of partial data sets from failed adrenal venous sampling-suppression of adrenal aldosterone production can be used in clinical decision making. *Surgery* 2018; 163 (4): 801–6. DOI: 10.1016/j.surg.2017.10.012
8. Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12 (1): 43–8. DOI: 10.1007/s11154-011-9163-7
9. Hinz L, Pacaud D, Kline G. Congenital adrenal hyperplasia causing hypertension: an illustrative review. *J Hum Hypertens* 2018; 32 (2): 150–7. DOI: 10.1038/s41371-017-0002-5

10. *Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. Endocrine 2017; 55 (1): 19–36. DOI: 10.1007/s12020-016-1189-x*
11. *Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. J Steroid Biochem Mol Biol 2017; 165 (Pt A): 71–8. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.002*
12. *Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. N Engl J Med 2019; 381 (6): 552–65. DOI: 10.1056/NEJMra1806651*
13. *Gruber LM, Hartman RP, Thompson GB et al. Pheochromocytoma characteristics and behavior differ depending on method of discovery. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104 (5): 1386–93. DOI: 10.1210/jc.2018-01707*
14. *Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1915–42. DOI: 10.1210/jc.2014-1498*
15. *Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R et al. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians. Curr Hypertens Rep 2014; 16: 442. DOI: 10.1007/s11906-014-0442-z*
16. *Nieman LK, Biller BM, Findling JW et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1526–40. DOI: 10.1210/jc.2008-0125*
17. *Donadille B, Groussin L, Waintrop C et al. Management of Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotropin secretion with 1, ortho-1, para'-dichlorodiphenyl-dichloro-ethane: findings in 23 patients from a single center. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 537–44.*
18. *Fleseriu M, Biller BM, Findling JW et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 (6): 2039–49. DOI: 10.1210/jc.2011-3350*
19. *Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A et al. A. The Treatment of Cushing's Disease. Endocr Rev 2015; 36 (4): 385–486. DOI: 10.1210/er.2013-1048*
20. *Capatina C, Wass JA. 60 years of neuroendocrinology: acromegaly. J Endocrinol 2015; 226: T141–60. DOI: 10.1530/JOE-15-0109*
21. *Katznelson L. Approach to the patient with persistent acromegaly after pituitary surgery. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4114–23. DOI: 10.1210/jc.2010-0670*
22. *Katznelson L, Laws ER, Melmed S et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3933–51. DOI: 10.1210/jc.2014-2700*
23. *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*
24. *Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 2001; 344: 501–9.*
25. *Jawaid I, Rajesh S. Hyperparathyroidism (primary) NICE guideline: diagnosis, assessment, and initial management. Br J Gen Pract 2020; 70 (696): 362–3. DOI: 10.3399/bjgp20X710717*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Титова Виктория Викторовна – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: meteora-vica@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLIBRARY.RU SPIN: 7864-2910

Victoria V. Titova – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: meteora-vica@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLIBRARY.RU SPIN: 7864-2910

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kisliakoa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-8748, eLIBRARY.RU SPIN: 3910-6585, Scopus Author ID: 6507148560

Oksana A. Kislyak – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kisliakoa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-8748, eLIBRARY.RU SPIN: 3910-6585, Scopus Author ID: 6507148560

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 00000001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2021

Гликемические и негликемические преимущества применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в управлении сахарным диабетом

Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова, П.О. Жаркова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
ta@uni-med.ru

Аннотация

Сахарный диабет 2 типа является серьезным кардиометаболическим заболеванием, представляющим одну из самых актуальных проблем современной медицины. Количество больных сахарным диабетом неуклонно увеличивается с каждым годом. Развитие поздних осложнений, вызывающих поражение глаз, почек, сердечно-сосудистой и нервной систем, инвалидизирует, существенно снижает качество и сокращает продолжительность жизни. Являясь многофакторным заболеванием, сахарный диабет требует назначения сахароснижающих препаратов с учетом индивидуальных особенностей пациента. В первую очередь это препараты, оказывающие плеiotропное влияние на органы-мишени. К таким препаратам относятся пиоглитазон, входящий в группу тиазолидиндионов, и алоглиптин, относящийся к ингибиторам дипептидилпептидазы 4. В последнее время обновилась доказательная база в отношении эффективности пиоглитазона в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий, в частности ишемического инсульта, в связи с чем пиоглитазон в настоящее время рассматривается как перспективный инструмент в профилактике серьезных осложнений диабета. Комбинированное и дополняющее друг друга действие пиоглитазона и алоглиптина оказывает разностороннее воздействие на звенья патогенеза сахарного диабета 2 типа. В данном обзоре рассматриваются механизмы влияния препаратов на контроль течения сахарного диабета 2 типа и его осложнений, а также данные о безопасности и эффективности комбинации алоглиптин+пиоглитазон в снижении риска развития макрососудистых диабетических осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гликированный гемоглобин, глюкозозависимая секреция инсулина, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, тиазолидиндионы, алоглиптин, пиоглитазон, макрососудистые осложнения.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О., Жаркова П.О. Гликемические и негликемические преимущества применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в управлении сахарным диабетом. FOCUS Эндокринология. 2021; 4: 39–48.
DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0048

Glycemic and non-glycemic benefits of using the fixed dose combination of alogliptin and pioglitazone in management of diabetes mellitus

Tatiana Yu. Demidova, Fatima O. Ushanova, Polina O. Zharkova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
ta@uni-med.ru

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a serious cardiometabolic disease, being one of the most urgent problems of modern medicine. The number of patients with diabetes mellitus has been increasing steadily year after year. The delayed sequelae, causing damage to the eyes, kidney, as well as to cardiovascular and nervous systems, results in disability, significantly reduced quality of life and reduced life expectancy. Diabetes mellitus, being a multifactorial disease, requires prescribing antihyperglycemic drugs, taking into account the patient's individual characteristics. First of all, these are medications, exerting pleiotropic effects on the target organs. These medications include pioglitazone, which belongs to the group of thiazolidinediones, and alogliptin, which belongs to DPP-4 inhibitors. Recently, the evidence base on pioglitazone efficacy in reducing the risk of cardiovascular events, in particular the ischemic stroke, has been updated. That is why pioglitazone is currently considered to be a promising instrument for prevention of severe diabetes complications. Synergistic and complementary action of pioglitazone and alogliptin has a multifaceted effect on the components of the type 2 diabetes mellitus pathogenesis. The review is addressing the mechanisms of the medication effects on the control of type 2 diabetes and its complications, as well as the data on the alogliptin/pioglitazone combination safety and efficacy in reducing the risk of the diabetes macrovascular complications.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, glycated hemoglobin, glucose-stimulated insulin secretion, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, thiazolidinediones, alogliptin, pioglitazone, macrovascular complications.

For citation: Demidova T.Yu., Ushanova F.O., Zharkova P.O. Glycemic and non-glycemic benefits of using the fixed dose combination of alogliptin and pioglitazone in management of diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 39–48 DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0048

Введение

Число больных сахарным диабетом (СД) увеличилось за последние годы вдвое и составило в 2019 г. более 463 млн случаев, основная часть которых приходится на СД 2 типа. По прогнозам Международной диабетической

федерации, численность больных СД продолжит прогрессивно увеличиваться и уже к 2030 г. составит около 580 млн человек [1]. Как известно, диабет имеет множество осложнений, в том числе микро- и макроангиопатии, существенно снижающие качество жизни пациен-

тов, инвалидизирующие, сокращающие продолжительность жизни и приводящие к смерти. С 2000 г. смертность от СД и его осложнений увеличилась на 70% у женщин и на 80% у мужчин [2]. При этом в структуре причин смертности у пациентов с СД лидирующие позиции по-прежнему занимают сердечно-сосудистые события. По данным Всемирной организации здравоохранения, на долю болезней сердца и инсультов сегодня приходится 16 и 11% всех случаев смерти в мире соответственно, что составляет около 9 млн ежегодно [2]. Пациенты с СД, перенесшие ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), относятся к группе наиболее повышенного риска развития повторных событий [3]. В связи с чем чрезвычайно актуально изучение различных новых превентивных инструментов, направленных, в том числе, на вторичную профилактику сосудистых событий, включая ИИ, особенно у пациентов с нарушениями углеводного обмена как одной из самых уязвимых групп. Как известно, основными факторами риска развития сердечно-сосудистых событий являются характерные для большинства пациентов с СД 2 типа артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, возраст старше 50 лет, ожирение, инсулинорезистентность (ИР). Так как преобладающая часть пациентов с СД 2 типа относится к категории высокого сердечно-сосудистого риска, в целях профилактики повторных инсультов на первый план в ведении зачастую выходят не просто удовлетворительный гликемический контроль, но и воздействие на основные факторы риска макрососудистых событий [3]. Именно поэтому управление заболеванием с использованием современных разнонаправленных препаратов должно быть основано на коррекции указанных параметров кардиометаболического риска.

В то же время, несмотря на наличие широкого арсенала современных сахароснижающих препаратов и постоянное совершенствование алгоритмов ведения пациентов с СД 2 типа, в реальной клинической практике у большого числа больных не удается достичь минимизации риска развития сосудистых событий, в том числе инсультов, сопровождающихся высокой частотой инвалидизации и смерти пациентов. Это может быть обусловлено как проблемами в выборе тактики лечения врачом, в том числе связанными с опасениями врача в отношении риска гипогликемий при интенсивной терапии, так и снижением приверженности пациента при назначении нескольких групп препаратов. Для преодоления этих сложностей многие исследовательские программы направлены на изучение и расширение возможностей внедрения фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов.

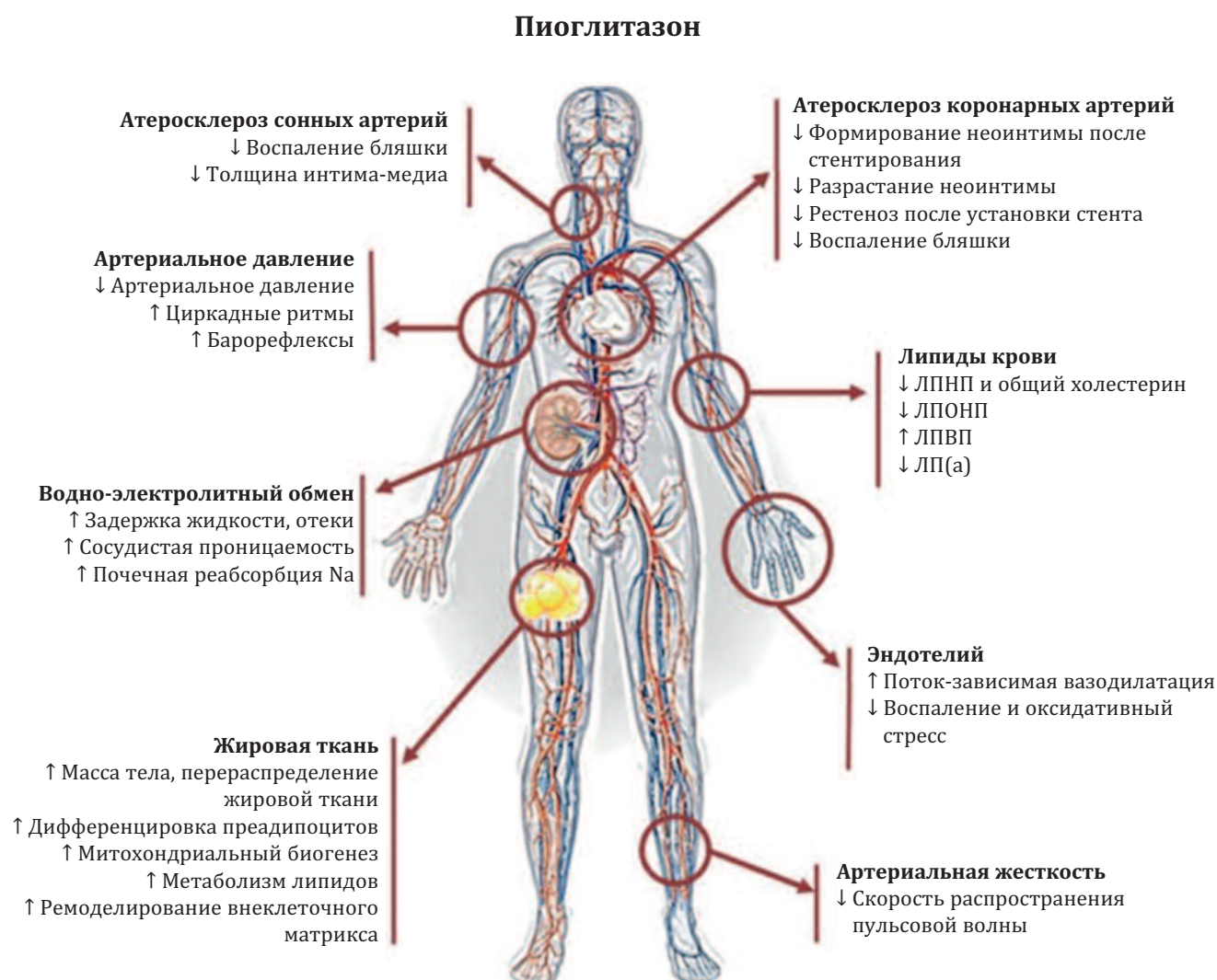
Новый взгляд на возможности пиоглитазона: вторичная профилактика инсультов при СД

Основными патофизиологическими факторами, играющими роль в прогрессировании СД 2 типа, являются инсулинорезистентность и дисфункция островковых (β - и α -) клеток. В связи с чем в лечении пациентов в большинстве случаев целесообразно применять препа-

раты, воздействующие на различные звенья патогенеза СД. Препаратами, преимущественно влияющими на инсулинорезистентность, являются бигуаниды и тиазолидиндионы (ТЗД). Основным терапевтическим эффектом ТЗД заключается в увеличении чувствительности периферических тканей к инсулину и одновременном влиянии на липидный обмен. Пиоглитазон, относящийся к классу ТЗД, является высокоаффинным агонистом рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- γ). Препараты данной группы подавляют глюконеогенез в печени и при наличии ИР улучшают утилизацию глюкозы в мышечной и жировой ткани [4]. PPAR- γ изменяет транскрипцию многочисленных генов в мышечной и жировой ткани, регулирующих углеводный и липидный обмен. Рецепторы PPAR- γ находятся в скелетных мышцах, печени и почках, но значительная их часть расположена в жировых клетках и моноцитах [5]. ТЗД проникают в клетку и образуют комплекс ТЗД-PPAR- γ , находящийся на рибосомах. Как только инсулин соединяется с рецептором, активный комплекс ТЗД-PPAR- γ усиливает функции инсулина. Известно протективное действие пиоглитазона на β -клетки поджелудочной железы, обусловленное способностью данного класса препаратов влиять на восстановление субстрата инсулинового рецептора [6]. В жировой ткани PPAR- γ оказывает влияние на дифференцировку клеток, обеспечивая формирование адипоцитов малых размеров, обладающих высокой чувствительностью к инсулину, при этом ТЗД способствуют накоплению липидов в жировой ткани с уменьшением содержания в крови свободных жирных кислот [6, 7].

С открытием новых препаратов, продемонстрировавших выраженное влияние на профилактику сердечно-сосудистых событий, парадигма в контроле СД в последнее время претерпела революционную смену фокусировки внимания на негликемических кардиопротективных свойствах препаратов. Несмотря на опасения, связанные с потенциальными нежелательными эффектами пиоглитазона, в первую очередь увеличением веса и повышением риска развития сердечной недостаточности, которые привели к устойчивому снижению частоты назначений пиоглитазона в клинической практике [8–10], в ряде исследовательских работ изучалась комплексная метаболическая и биологическая роль пиоглитазона в развитии тех или иных сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо снижения уровня глюкозы в сыворотке, пиоглитазон обладает плеiotропными эффектами, положительно модулирует многочисленные сердечно-сосудистые функции и факторы риска, такие как системное артериальное давление, уровни липидов крови, ИР, системное воспаление, что приводит к замедлению прогрессирования атеросклероза [11]. Систолические и диастолические показатели на фоне приема пиоглитазона были ниже примерно на 5 мм рт.ст. [7, 12, 13]. Пиоглитазон определяет снижение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и свободных жирных кислот в плазме; он также превращает маленькие плотные атерогенные частицы ЛПНП в более крупные и повышает уровень холестерина липопротеидов

Рис. 1. Влияние пиоглитазона на сосудистую систему и факторы риска сердечно-сосудистых событий (адаптировано из [21]).
Fig. 1. Effects of pioglitazone on the vascular system and cardiovascular risk factors (adapted from [21]).



высокой плотности (ЛПВП) [14–16]. Кроме того, активация PPAR-γ оказывает противовоспалительный эффект, воздействуя на такие биологически активные агенты, как интерлейкины (ИЛ-6, ИЛ-9), фактор некроза опухоли (ФНО), а также подавляет фактор роста эндотелия сосудов, снижает уровень протромботических цитокинов [17, 18]. В то же время необходимо отметить, что наблюдаемые преимущества пиоглитазона в кардиометаболическом континууме не относятся к классовым эффектам ТЗД, так как другой агент этого класса, росиглитазон, по данным нескольких метаанализов, был ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [19, 20]. Точные механизмы остаются неясными, по-видимому, они связаны с противовоспалительным, антиоксидантным, антифиброзным и вазодилатирующим действиями. Таким образом, наряду с устойчивым снижением ИР и сахароснижающим эффектом пиоглитазон можно рассматривать как протективный агент в отношении значимых параметров сосудистого риска (рис. 1).

Отдельного внимания заслуживает имеющаяся на сегодняшний день большая доказательная база пиоглита-

зона в отношении вторичной профилактики ИИ. В нескольких крупных исследовательских работах проанализированы возможности данного препарата в группе пациентов с факторами риска развития или перенесенными нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. Результаты этих работ стали основой для особенного фокуса внимания на вторичной профилактике инсультов при использовании пиоглитазона. В табл. 1 представлены основные характеристики наиболее значимых актуальных исследований, посвященных данной теме [22].

Совокупный анализ указанных исследований продемонстрировал, что добавление пиоглитазона к стандартной терапии было ассоциировано со снижением риска повторных инсультов на 32% и серьезных кардиоваскулярных событий на 25%. В то время как в отношении общей смертности и сердечной недостаточности значимых эффектов получено не было [2].

При детальном разборе исследований было показано, что еще в 2005 г. в исследовании PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) проведена оценка эффективности добавления пиоглитазона к

Таблица 1. Характеристика исследований, посвященных оценке возможностей пиоглитазона в профилактике инсультов.
Table 1. Characteristics of studies, focused on assessing the potential of using pioglitazone for prevention of stroke.

Исследование	IRIS	J-SPIRIT	PROactive
Год публикации	2016	2015	2007
Страна	Интернациональное	Япония	Европа
Исследуемые пациенты	Ишемический инсульт или ТИА, возраст ≥ 40 лет, ИР, исключены пациенты с уровнем глюкозы натощак ≥ 126 мг/дл или $HbA_{1c} \geq 7\%$	Ишемический инсульт или ТИА, возраст ≥ 20 лет, нарушенная толерантность к глюкозе или недавно диагностированный СД	Подгруппа людей, недавно перенесших инсульт, возраст 35–75 лет, длительность СД не менее 9 лет
Контрольная группа	Плацебо	Диета или другое лечение	Плацебо
Численность. Пиоглитазон/контрольная группа	1939/1937	63/57	486/498
Наличие инсульта. Пиоглитазон/контрольная группа	127/154	4/7	27/51
Частота повторных инсультов, %. Пиоглитазон/контрольная группа	6,5/8,0	6,3/12,3	5,6/10,2
Женщины, %	35	24	39
Возраст, лет	63,5 (10,6)	68,5 (40–89)	62,3 (7,5)
Уровень HbA_{1c} , %	5,8 (0,4)	6,0 (0,4)	8,1 (1,4)
Уровень глюкозы крови натощак, мг/дл	98,3 (10,0)	-	-
Индекс массы тела	30,0 (5,5)	24,2 (3,3)	30,8 (4,8)
Другая терапия			
Статины, %	82,5	46	32
Антиагреганты, %	92,2	84,5	83
Антикоагулянты, %	11,5	15,8	-
Среднее наблюдение, лет	4,8	2,8	2,9
Результаты			
Изменение HbA_{1c} , %. Пиоглитазон/контрольная группа	-	-0,06/0,07	-
Изменение глюкозы крови натощак, мг/дл. Пиоглитазон/контрольная группа	-3,0/1,4	-	-
Возникновение макрососудистых событий	Инфаркт миокарда + инсульт	-	Нефатальный инсульт + нефатальный инфаркт + сердечно-сосудистая смерть

основной терапии пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском. В группе, получавшей исследуемый препарат, отметили снижение общей смертности и вероятность повторного возникновения инсульта на 16% по сравнению с контрольной группой (относительный риск – ОР 0,84; 95% доверительный интервал – ДИ 0,72–0,98; $p=0,027$). Однако по первичной конечной точке (смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, ампутация ноги, острый коронарный синдром, шунтирование сердца или реваскуляризация сосудов нижних конечностей) не было достигнуто статистически значимого снижения (ОР 0,90; 95% ДИ 0,80–1,02; $p=0,095$). К тому же в этом исследовании подтверждается благоприятное воздействие пиоглитазона на липидный профиль пациентов как один из значимых факторов риска развития кардиометаболических нарушений. Длительный прием пиоглитазона на фоне диеты и пероральной сахароснижающей терапии привел к снижению уровня триглицеридов на 13% и увеличению уровня ЛПВП на 9%. Таким образом, пиоглитазон оказался эффективен в уменьше-

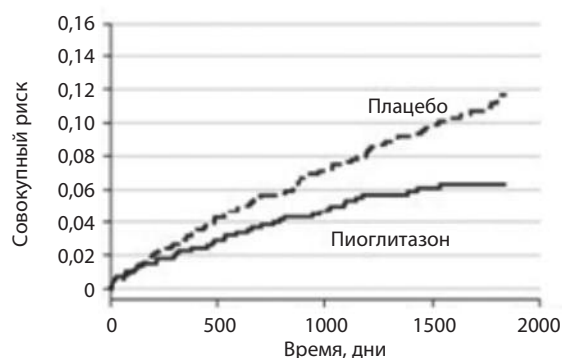
нии повторных инсультов и сердечных событий, но не снижал число периферических артериальных событий [23]. Не менее значим дополнительный ретроспективный анализ данных исследования PROactive, по результатам которого было получено значимое снижение риска повторного инсульта на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,34–0,85; $p=0,009$) и повторного ИМ – на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,52–0,99; $p=0,045$) [24, 25].

Другой немаловажной работой, посвященной возможностям пиоглитазона в профилактике сосудистых событий, является исследование IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke), в котором у пациентов с ИР, ранее перенесших инсульт, риск повторного фатального и нефатального инсульта в течение 5 лет наблюдения был ниже на 25% ($p<0,007$) [26]. В 2019 г. был выполнен дополнительный субанализ исследования IRIS, который включил участников с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) от 5,7 до 6,4% или уровнем глюкозы в плазме натощак от 5,55 до 6,94 ммоль/л и был направлен на анализ эффективности пиоглитазона в зависимости от

Рис. 2. Эффекты пиоглитазона у пациентов с предиабетом, перенесших инсульт, при удовлетворительной приверженности терапии. А – инсульт или инфаркт миокарда (ОР 0,57; 95% ДИ 0,39–0,84; $p=0,004$). В – инсульт (ОР 0,64; 95% ДИ 0,42–0,99; $p=0,04$). С – острый коронарный синдром (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26–0,85; $p=0,01$). D – инсульт/инфаркт миокарда/госпитализация по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,61; 95% ДИ 0,42–0,88; $p=0,008$). Е – впервые возникший диабет (ОР 0,18; 95% ДИ 0,10–0,33; $p<0,001$). (Адаптировано из [27].)

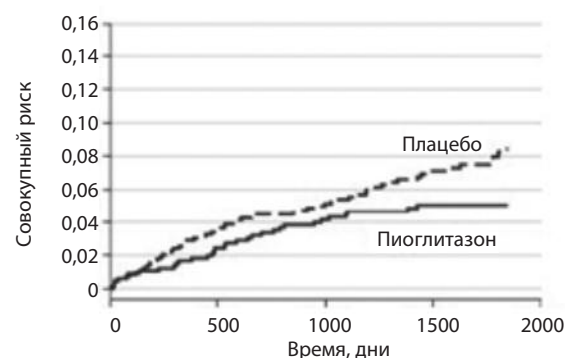
Fig. 2. Effects of pioglitazone in stroke survivors with prediabetes in case of satisfactory treatment adherence. (Adapted from [27]).

А. Инсульт или инфаркт миокарда



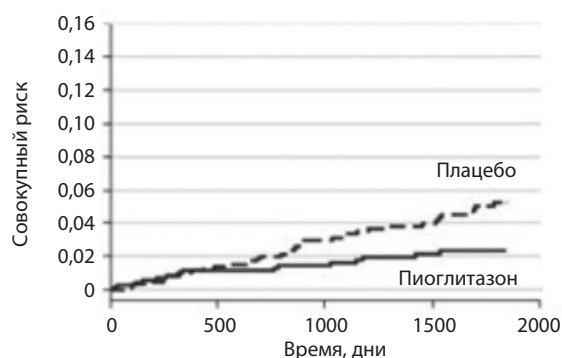
No. at risk				
Пиоглитазон	644	613	553	414
Плацебо	810	752	660	470

В. Инсульт



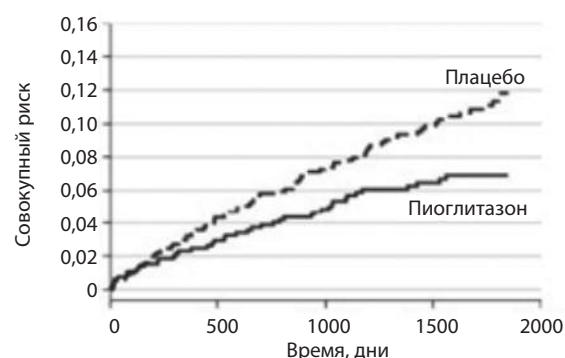
No. at risk				
Пиоглитазон	644	615	555	415
Плацебо	810	757	673	484

С. Острый коронарный синдром



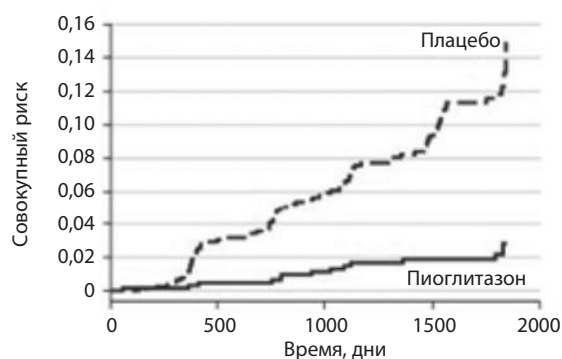
No. at risk				
Пиоглитазон	644	623	569	430
Плацебо	810	772	682	492

D. Инсульт / инфаркт миокарда / госпитализация по поводу сердечной недостаточности



No. at risk				
Пиоглитазон	644	613	553	413
Плацебо	810	752	660	470

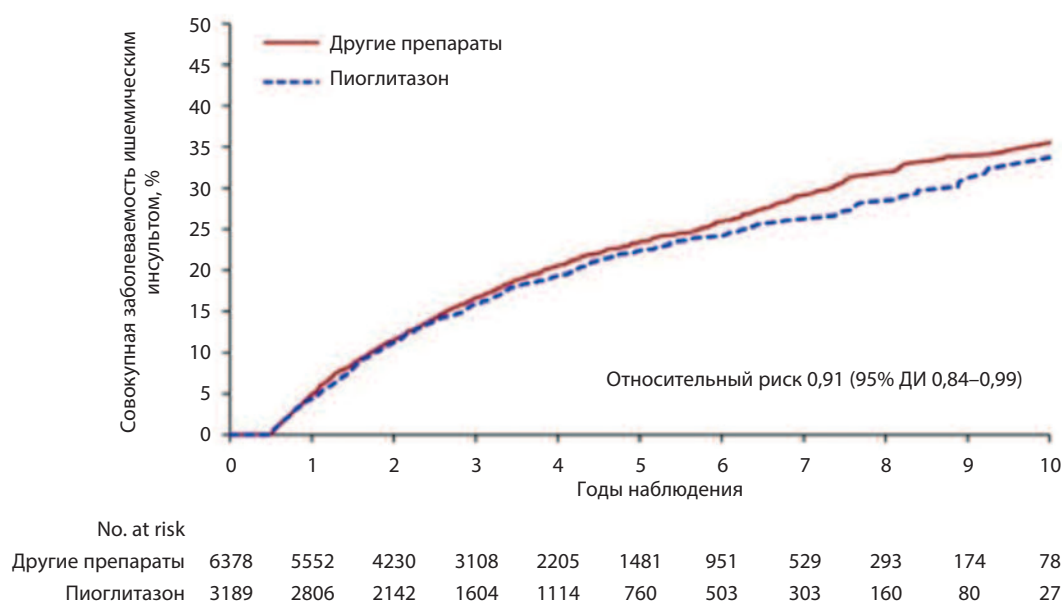
Е. Впервые возникший диабет



No. at risk				
Пиоглитазон	644	627	569	428
Плацебо	810	760	662	461

Рис. 3. Сравнение кумулятивной частоты повторного ишемического инсульта между группами пиоглитазона и других сахароснижающих препаратов в когорте с подобранной оценкой предрасположенности (адаптировано из [28]).

Fig. 3. Comparison of the recurrent ischemic stroke cumulative incidence between groups, receiving pioglitazone and other antihyperglycemic drugs, in the cohort after propensity-score matching. (adapted from [28]).



приверженности пациентов назначенному лечению. Среди пациентов с хорошей приверженностью терапии частота инсульта или ИМ снизилась на 43% за 5 лет, рецидивы инсульта сократились на 36%, а прогрессирование предиабета в СД 2 типа снизилось на 82% (рис. 2) [27].

Полученные данные согласуются с результатами одной из работ 2020 г. [28], в которой сравнивались группы пациентов с СД 2 типа с перенесенным ИИ, получающих пиоглилизон, с группой пациентов, получающих другие сахароснижающие препараты («псевдоплацебо»). По сравнению с группой пациентов, не принимавших пиоглилизон, в группе пиоглилизона был более низкий риск рецидива ИИ (пиоглилизон по сравнению с «псевдоплацебо»: 18,8% против 20,0%; ОР 0,91; 95% ДИ 0,84–0,99). График кумулятивной заболеваемости показывает более низкие тенденции к рецидивам ИИ в группе пиоглилизона по сравнению с группой пациентов, не получавших пиоглилизон (рис. 3).

Кривые показывают более низкий риск повторного ИИ в группе пиоглилизона.

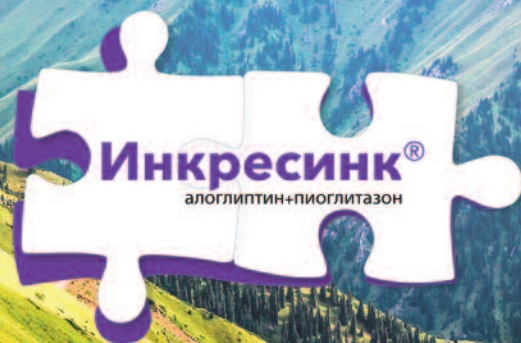
Два крупных метаанализа 2017 г. [29] и 2020 г. [30], направленных на оценку влияния пиоглилизона на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ИР, предиабетом и СД 2 типа, также продемонстрировали согласующиеся в этом отношении данные. Подтверждена ассоциация приема пиоглилизона со снижением риска развития некоторых конечных точек, таких как нефатальный ИМ (20%: ОР 0,80; 95% ДИ 0,64–0,95), нефатальный ИИ (19%: ОР 0,81; 95% ДИ 0,67–0,94) и комбинированная конечная точка МАСЕ (20%: ОР 0,80; 95% ДИ 0,71–0,89), в то же время не было получено значимого снижения показателей сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин.

Таким образом, пиоглилизон может иметь преимущества у пациентов с подтвержденной ИР и СД в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных на

разных этапах кардиометаболического континуума, прежде всего для вторичной профилактики инсультов.

Возможности применения алоглиптина в контроле СД 2 типа

Как уже было отмечено ранее, СД 2 типа является хроническим прогрессирующим заболеванием, в связи с чем большинство пациентов с течением заболевания начинают нуждаться в переходе на многокомпонентную сахароснижающую терапию. Одним из ведущих механизмов прогрессирования СД 2 типа является нарастание секреторной дисфункции островкового аппарата поджелудочной железы, в том числе связанное с нарушением инкретинового ответа в данной группе пациентов. Применение препаратов с инкретиновой активностью является важным инструментом воздействия на секрецию инсулина и глюкагона и предотвращения преждевременного истощения резервов поджелудочной железы. Одним из широко применяющихся в настоящее время классов препаратов с инкретиновой направленностью является группа ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4), мишенью приложения которых является фермент, деактивирующий инкретины. Алоглиптин является селективным препаратом из группы ДПП-4 [31], образующим ковалентные связи с ДПП-4, в результате чего время жизни инкретинов и их содержание увеличивается с 2 до 6 раз. Таким образом, проявляется множество эффектов, свойственных инкретинам, в частности глюкагоноподобному пептиду-1. Это в первую очередь глюкозозависимое повышение секреции инсулина, снижение секреции глюкагона, усиление пролиферации β -клеток и внепанкреатические эффекты – увеличение захвата глюкозы периферическими тканями, кардио- и нефропротективное действия. Глюкозозависимый эффект особенно важен в профилактике гипогликемий и является преимуществом



Новый подход к преодолению инсулинорезистентности

*Добавление Инкресинка (25 мг/30 мг) к стабильной дозе метформина ≥ 1500 , при исходном уровне HbA1c 8,5%. **Назначение Инкресинка (25 мг/30 мг) пациентам без предшествующей сахароснижающей терапии, при исходном уровне HbA1c 8,8%. ***Конечная точка MACE — большие нежелательные (неблагоприятные) сердечно-сосудистые события. Комбинированная конечная точка времени до развития всех случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода.

1. DeFronzo R.A., et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012 May; 97 (5): 1615-22. 2. Rosenstock J., et al. Diabetes Care 2010; 33: 2406-2408. 3. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E, PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROactive pioglitazone Clinical Trial in macro Vascular Events (PROactive 10). Am Heart J. 2008 Apr; 155(4): 712-7.

Показание первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России не зарегистрировано.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

Краткая инструкция по Инкресинку. Номер регистрационного удостоверения: ЛП-№(000188)-(PGRU). **Торговое название препарата:** ИНКРЕСИНК®. **Международное непатентованное наименование:** пиоглитазон и алоглиптин. **Фармакотерапевтическая группа:** комбинация гипогликемических препаратов для приема внутрь. **Код АТХ:** A10BD09. **Показания к применению:** Препарат Инкресинк показан для применения у взрослых от 18 лет во второй или третьей линии терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2): • в качестве дополнения к диете и упражнениям для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов (особенно у пациентов с избыточной массой тела), у которых не достигнут надлежащий контроль гликемии при применении максимальной переносимой дозы метформина и пиоглитазона. Кроме того, препарат Инкресинк может применяться как замена таблеток алоглиптина и пиоглитазона, принимаемых отдельно, у тех взрослых пациентов (18 лет и старше) с СД2, которые ранее получали данную комбинацию. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому вспомогательному веществу, указанному в разделе 6.1, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ингибитору дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек. Хроническая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность в анамнезе (функциональный класс I-IV по функциональной классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации). Печеночная недостаточность. Диабетический кетоацидоз. Рак мочевого пузыря или рак мочевого пузыря в анамнезе. Макрогематурия неясной этиологии. Фертильность, беременность и лактация: Нет данных о применении препарата Инкресинк у беременных женщин. Применение препарата Инкресинк во время беременности противопоказано. Режим дозирования и способ применения: Для различных режимов дозирования препарат Инкресинк доступен в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с дозировкой 25 мг + 15 мг, 25 мг + 30 мг. Взрослые (18 лет и старше). Доза препарата Инкресинк должна подбираться индивидуально на основании проводимого режима лечения пациента. Для пациентов, заменяющих отдельные таблетки алоглиптина и пиоглитазона, следует выбрать препарат с суточными дозировками алоглиптина и пиоглитазона, соответствующими уже принимаемым. Максимальная рекомендуемая суточная доза, равная 25 мг алоглиптина и 45 мг пиоглитазона, не должна превышать. Для пациентов с непереносимостью метформина или при наличии противопоказаний к приему метформина, при недостаточном контроле на фоне монотерапии пиоглитазоном рекомендуемая доза препарата Инкресинк составляет: одна таблетка 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг один раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем на фоне двойной терапии пиоглитазоном и максимальной переносимой дозой метформина доза метформина остается прежней, при этом одновременно назначается препарат Инкресинк. Рекомендуемая доза составляет: одна таблетка 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг один раз в сутки. Следует соблюдать осторожность при назначении алоглиптина

в комбинации с метформином и тиазолидиндионом, так как при данной трёхкомпонентной терапии наблюдается повышенный риск гипогликемии. В случае гипогликемии следует рассмотреть возможность уменьшения дозы тиазолидиндиона или метформина. **Особые указания и меры предосторожности при применении:** Почечная недостаточность. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК ≥ 50 мл/мин) не требуется коррекции дозы препарата Инкресинк. Препарат Инкресинк в дозировках 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести, с тяжелым нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, поскольку данным пациентам показана меньшая дозировка алоглиптина, чем представленная в фиксированной комбинации препарата Инкресинк. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить оценку функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до начала и периодически в течение лечения препаратом Инкресинк). Увеличение массы тела. В клинических исследованиях с применением пиоглитазона отмечено дозозависимое увеличение массы тела, что может быть связано с накоплением жировых масс и, в некоторых случаях, с задержкой жидкости. В некоторых случаях увеличение массы тела может быть симптомом сердечной недостаточности, поэтому массу тела следует тщательно контролировать. Пациентам с сахарным диабетом следует контролировать режим питания. Пациентам следует предупредить о необходимости строгого соблюдения низкокалорийной диеты. **Нежелательные реакции:** Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось во время лечения Инкресинком, являются: инфекции верхних дыхательных путей (синусит или назофарингит), гипогликемия, головная боль, боль в животе, диспепсия, тошнота, зуд, миалгия, периферический отек, увеличение массы тела. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Отёки. Об отёке сообщалось у 6-9% пациентов, принимавших пиоглитазон в течение одного года в ходе контролируемых клинических исследований. Частота возникновения отёка в группах, получавших препарат сравнения (сульфонилмочевина, метформин), составила 2-5%. В отчетах описывались случаи от лёгкого до умеренного отёка, как правило, не требовавшие прекращения лечения. Увеличение массы тела. В ходе исследований с контролем по активному препарату сравнения средняя прибавка веса при применении пиоглитазона в качестве монотерапии составила 2-3 кг на протяжении одного года. Эти показатели схожи с данными, полученными при анализе группы, получавшей активный препарат сравнения сульфонилмочевины. В ходе исследования комбинационной терапии, при применении пиоглитазона в качестве дополнения к метформину отмечалась средняя прибавка веса 1,5 кг на протяжении одного года, а при применении в качестве дополнения к препарату сульфонилмочевины этот показатель составил 2,8 кг. Гипогликемия. В исследовании монотерапии частота распространённости гипогликемии составила 1,5% среди пациентов, получавших алоглиптин, по сравнению с 1,6% в группе плацебо. Использование алоглиптина в качестве дополнительной терапии к глибенкламиду или инсулину не повышало частоту распространённости гипогликемии по сравнению с плацебо. В исследовании монотерапии, сравнении алоглиптина и производное сульфонилмочевины у пожилых пациентов, частота распространённости гипогликемии составила 5,4% для алоглиптина по сравнению с 26% для глипизида. В клинических исследованиях пиоглитазона нежелательные реакции в виде гипогликемии были зарегистрированы на основании клинической оценки исследователей и не требовали подтверждения с помощью определения уровня глюкозы в периферической крови.

Более полную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата.



100824

АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салгандская, 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!



данной группы препаратов, определяющим в том числе высокий профиль безопасности.

Прием препаратов группы ингибиторов ДПП-4 умеренно воздействует как на тощаковую гипергликемию, так и на постпрандиальную, темп снижения HbA_{1c} составляет 0,5–1% [32]. Алоглиптин дозозависимо ингибирует ДПП-4 и снижает гликемию в среднем на 12-й неделе приема. В одной из работ было продемонстрировано, что пациенты с СД 2 типа, получающие алоглиптин в дозе 6,25, 12,5, 25 и 50 мг 1 раз в день составляли 67,8, 73,9, 81,3 и 87,8% ингибирования ДПП-4 соответственно. После прекращения приема среднее ингибирование ДПП-4 в плазме через 24, 72 и 168 ч после последней дозы – 81,8, 66,3 и 20,5% соответственно [33].

Помимо сахароснижающего действия, алоглиптин обладает рядом негликемических, так называемых плейотропных эффектов. Известно, что гипергликемия вносит вклад в развитие макрососудистых осложнений уже начиная со стадии эндотелиальной дисфункции и продолжает влиять на других этапах сердечно-сосудистого континуума. В формировании эндотелиальной дисфункции играют роль такие механизмы, как ИР, висцеральное ожирение, гипергликемия, преимущественно постпрандиальная [34–36]. Алоглиптин, по данным некоторых авторов, уменьшает выделение воспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α в атеросклеротических бляшках. Активируя аутофагию периваскулярной жировой ткани, улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию. Эти эффекты могут способствовать замедлению процесса атеросклероза у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [37].

В исследовании S. Kato и соавт. прием 25 мг алоглиптина в сутки был ассоциирован со снижением выраженности эндотелиальной дисфункции и более высокими показателями фракции выброса левого желудочка и резерва коронарного кровотока [38]. А по результатам работы R. Pratley и соавт. было отмечено снижение уровня холестерина и ЛПНП при добавлении алоглиптина к терапии воглибозой по сравнению с группой монотерапии воглибозой. В другом исследовании оценивалось влияние добавления алоглиптина к терапии глибенкламидом, так, уровень холестерина был ниже при приеме алоглиптина и глибенкламида [39]. Кроме того, в профилактике макро- и микро-сосудистых диабетических осложнений могут иметь значение такие негликемические эффекты данного препарата, как снижение микроальбуминурии, улучшение функции эндотелия, снижение артериального давления.

Одной из наиболее значимых работ, в которой оценивался вклад ингибиторов ДПП-4 в снижение сердечно-сосудистых рисков, было рандомизированное контролируемое исследование EXAMINE [40]. В исследование были включены 5380 пациентов с СД 2 типа и недавно перенесенным острым коронарным синдромом. Группа, получающая алоглиптин, продемонстрировала безопасность в отношении возникновения неблагоприятных сосудистых исходов, сопоставимую с группой плацебо. В 2020 г. группой ученых был проведен субанализ исследования EXAMINE, в рамках которого вы-

полнена оценка влияния препарата на кардиоренометаболический профиль со стратификацией пациентов по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ). У пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², а это более 70% популяции исследования EXAMINE, было отмечено значимое снижение частоты развития первичной и вторичной конечных точек, сердечно-сосудистой смертности и нефатального ИМ в группе терапии алоглиптином [41]. Не менее значимы выводы другого субанализа, выполненного ранее W. White и соавт. (2018 г.), в котором оценивалась эффективность добавления алоглиптина к терапии метформином и производными сульфонилмочевины. В группе, получающей комбинацию препаратов с алоглиптином, HbA_{1c} был ниже на 0,4%. Более значимыми являются данные по плейотропным преимуществам комбинированной терапии. Так, сердечно-сосудистая смертность и показатели смертности от всех причин были ниже в группе применения трехкомпонентной терапии с использованием алоглиптина, метформина и производных сульфонилмочевины по сравнению с плацебо в сочетании с метформином и производными сульфонилмочевины (ОР 0,49; 95% ДИ 0,28–0,84 и ОР 0,61; 95% ДИ 0,38–0,96 соответственно) [42].

Таким образом, контроль гликемии без риска гипогликемических состояний является эффективным инструментом для предотвращения или отсрочки развития тяжелых сердечно-сосудистых событий.

Преимущества терапии СД 2 типа комбинацией алоглиптина и пиоглитазона

В связи с тем что СД 2 типа в настоящее время признан кардиометаболическим заболеванием, сопровождающимся неизбежной необходимостью интенсификации терапии при прогрессировании, в большинстве случаев появляется потребность в назначении пациентам комбинации сахароснижающих препаратов. Многокомпонентная терапия направлена на коррекцию различных патофизиологических звеньев СД 2 типа, и предпочтением при этом обладают препараты с установленным протективным воздействием, направленным на коррекцию основных факторов риска развития неблагоприятных сосудистых событий. Классическое сочетание препаратов в большинстве случаев основано на использовании метформина с различными классами сахароснижающих препаратов. Однако в условиях непереносимости метформина и других ограничений в его применении нередко в клинической практике возникает проблема подбора эффективной в контроле СД терапии. Комбинация пиоглитазона и алоглиптина может представлять интерес для сообщества эндокринологов в связи с возможностью оказывать устойчивое сахароснижающее действие в сочетании с различными негликемическими эффектами. В достижении эффектов данной комбинации терапии играет роль комплексное дополняющее друг друга воздействие препаратов, основанное на снижении ИР периферических тканей, снижении липолиза и подавлении глюконеогенеза на фоне увеличения продолжительности работы системы инкретинов, сопровождающегося уве-

личением продукции инсулина и снижением секреции глюкагона.

Эффективность и безопасность данной комбинации препаратов доказана многими клиническими исследованиями. В исследование R. De Fronzo и соавт. [43] были включены пациенты на монотерапии метформином, которые были в последующем разделены на 12 групп с добавлением к терапии пиоглитазона и алоглиптина в различных дозировках, а также комбинации этих препаратов. В группе, получавшей комбинацию алоглиптина с пиоглитазоном, было отмечено более значимое снижение уровня HbA_{1c} в сравнении с монотерапией пиоглитазоном. Был подтвержден дозозависимый эффект этих препаратов, среднее снижение HbA_{1c} на 1,4% отмечено в группе, получавшей 25 мг алоглиптина и 30 мг пиоглитазона. Кроме того, продемонстрировано более значимое улучшение секреторной функции β -клеток поджелудочной железы в модели НОМА- β и соотношения проинсулин/инсулин. При этом частота побочных эффектов значимо не увеличивалась, была сопоставимой в группе монотерапии пиоглитазоном и комбинации алоглиптин+пиоглитазон. Так, частота прибавки массы тела составила 2,8 и 2,3%, а развития отеков – 2,6 и 3,6% случаев в группах монотерапии пиоглитазоном и комбинации алоглиптин+пиоглитазон соответственно [44]. В 2018 г. B. Wang и соавт. [44] провели метаанализ 7 рандомизированных клинических исследований, в которые были включены пациенты, получавшие пиоглитазон и алоглиптин больше 12 нед. По сравнению с монотерапией пиоглитазоном комбинация ингибитора ДПП-4 и пиоглитазона достоверно снижала HbA_{1c} (средневзвешенная разница -0,64%; 0,73 до 0,55) и уровень глюкозы натощак (средневзвешенная разница -0,94; 1,12 до 0,76). В группе, получающей комбинацию препаратов, уровень HbA_{1c} был меньше 7% (отношение шансов 2,52; 2,18, 3,17), при отсутствии гипогликемий и других системных осложнений.

Учитывая фармакологические свойства и профиль действия препаратов, комбинация ингибитора ДПП-4 и пиоглитазона может применяться на всех стадиях СД 2 типа. Важным преимуществом в использовании данной комбинации в настоящее время можно считать обширную доказательную базу пиоглитазона по вторичной профилак-

тике инсультов, прежде всего за счет влияния на атеросклеротический процесс, независимо от состояния гликемического контроля. Принимая во внимание данные о благоприятном влиянии пиоглитазона и алоглиптина на основные факторы риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с различными формами нарушений углеводного обмена, применение препарата может занять важное место в профилактике сердечно-сосудистых осложнений на большинстве этапов кардиометаболического континуума. Таким образом, основной целевой группой при назначении комбинации алоглиптин+пиоглитазон могут выступить пациенты с СД любой стадии с перенесенным ранее инсультом, наличием таких факторов сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертензия и дислипидемия, при условии сохранной функции почек и отсутствия хронической сердечной недостаточности.

Заключение

Учитывая высокий интерес специалистов к снижению сосудистых рисков у пациентов с СД, требования к сахароснижающим препаратам давно перестали ограничиваться гликемическими эффектами, наряду с безопасностью в отношении гипогликемий и других нежелательных явлений они должны обладать разнонаправленными предпочтениями в отношении микро- и макрососудистых осложнений диабета. Алоглиптин оказывает достоверное сахароснижающее действие, не увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, обладает протективным действием в отношении β -клеток поджелудочной железы. В то время как пиоглитазон обладает плейотропным действием в отношении сердечно-сосудистых рисков, и, что особенно привлекает внимание, – в отношении риска развития повторных инсультов, а также потенциально положительно влияет на β -клетки на фоне снижения печеночной и периферической ИР.

Разностороннее комбинированное воздействие на факторы патогенеза СД определяет целесообразность применения алоглиптина и пиоглитазона в виде фиксированной комбинации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th ed., 2019.
2. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death-2020>
3. Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB et al. SPARCL Investigators. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. Arch Neurol 2011; 68: 1245–51. DOI: 10.1001/archneurol.2011.146
4. Waugh J, Keating GM, Plosker GL et al. Pioglitazone: A review of its use in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2006; 66(1): 85–109. DOI: 10.2165/00003495-200666010-00005
5. Ahsan W. The Journey of Thiazolidinediones as Modulators of PPARs for the Management of Diabetes: A Current Perspective. Curr Pharm Des 2019; 25 (23): 2540–54. DOI: 10.2174/1381612825666190716094852. PMID: 31333088
6. Munwar S, Ilango K. The Journey of Thiazolidinediones as Modulators of PPARs for the Management of Diabetes: A Critical Review. Med Chem (Los Angeles) 2020; 10: 5. DOI: 10.37421/mccr.2020.10.547
7. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM et al. Pioglitazone improves insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke. Stroke 2003; 34: 1431–6. DOI: 10.1161/01.STR.0000071108.00234.0E
8. Alam F, Islam MA, Mohamed M et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. Sci Rep 2019; 9 (1): 5389. DOI: 10.1038/s41598-019-41854-2
9. Davidson MB. The glycemic, cardiovascular and hepatic outcomes of pioglitazone treatment: evidence for its increased use. J Gastroenterol Sci 2020; 1 (1): 5.
10. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications. Curr Diab Rep 2019. DOI: 10.1007/s11892-019-1270-y
11. Rosmarakis ES, Falagas ME. Effect of thiazolidinedione therapy on restenosis after coronary stent implantation: A meta-analysis of randomized controlled trials. Am Heart J 2007; 154: 144–50.

12. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 127–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1001689
13. de Pablo-Velasco P. Pioglitazone: beyond glucose control. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8(8): 1057–67. DOI: 10.1586/erc.10.98
14. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A et al. Effects of 1 year of treatment with pioglitazone or rosiglitazone added to glimepiride on lipoprotein (a) and homocysteine concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin Ther* 2006; 28 (5): 679–88. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.05.012
15. Nakano K, Hasegawa G, Fukui M et al. Effect of pioglitazone on various parameters of insulin resistance including lipoprotein subclass according to particle size by a gel-permeation high-performance liquid chromatography in newly diagnosed patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2010; 57 (5): 423–30. DOI: 10.1507/endocrj.K10E-006
16. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA et al. A Comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28 (7): 1547–54. DOI: 10.2337/diacare.28.7.1547
17. Hanefeld M, Marx N, Pfützner A et al. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein: the PIOSTAT Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (3): 290–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.054
18. Miyazaki Y, DeFronzo RA. Rosiglitazone and pioglitazone similarly improve insulin sensitivity and secretion, glucose tolerance and adipocytokines in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (12): 1204–11. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00880.x
19. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–71. DOI: 10.1056/NEJMoa072761
20. Selvin E, Bolen S, Yeh HC et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2070–80. DOI: 10.1001/archinte.168.19.2070
21. Nesti L, Tricò D, Mengozzi A, Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20 (1): 109. DOI: 10.1186/s12933-021-01294-7
22. Lee M, Saver JL, Liao HW et al. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017; 48 (2): 388–93. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013977
23. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9493): 1279–89.
24. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (17): 1772–780. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.12.048
25. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspectivepioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38 (3): 865–73. DOI: 10.1161/01.STR.0000257974.06317.49
26. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 374 (14): 1321–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1506930
27. Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE et al. Pioglitazone Therapy in Patients With Stroke and Prediabetes: A Post Hoc Analysis of the IRIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2019; 76 (5): 526–35. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0079
28. Liu CH, Lee TH, Lin YS et al. Pioglitazone and PPAR-γ modulating treatment in hypertensive and type 2 diabetic patients after ischemic stroke: a national cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19 (1): 2. DOI: 10.1186/s12933-019-0979-x
29. Liao HW, Saver JL, Wu YL et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017; 7 (1): e013927. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013927
30. Zhou Y, Huang Y, Ji X et al. Pioglitazone for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with or at High Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105 (5): dgz252. DOI: 10.1210/clinem/dgz252
31. Capuano A, Sportiello L, Maiorino MI et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 989–1001. DOI: 10.2147/DDDT.S37647
32. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM221S1 [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th Edition (revised). Diabetes mellitus 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian)].
33. Keating GM. Alogliptin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015; 75 (7): 777–96. DOI: 10.1007/s40265-015-0385-y
34. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Сахарный диабет 2016; 19 (1): 24–9. [Shestakova M.V., Chazova I.E., Shestakova E.A. Russian multicentre type 2 diabetes screening program in patients with cardiovascular disease. Diabetes mellitus 2016; 19 (1): 24–29 (In Russian)]. DOI: 10.14341/DM7765
35. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract* 2014; 2014 (3): 291–308. DOI: 10.5339/gcsp.2014.43
36. Eringa EC, Serne EH, Meijer RJ et al. Endothelial dysfunction in (pre)diabetes: Characteristics, causative mechanisms and pathogenic role in type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2013; 14 (1): 39–48. doi: 10.1007/s11554-013-9239-7
37. Zhu B, Li Y, Mei W et al. Alogliptin improves endothelial function by promoting autophagy in perivascular adipose tissue of obese mice through a GLP-1-dependent mechanism. *Vascul Pharmacol* 2019; 115: 55–63. DOI: 10.1016/j.vph.2018.11.003
38. Kato S, Fukui K, Kirigaya H et al. Inhibition of DPP-4 by alogliptin improves coronary flow reserve and left ventricular systolic function evaluated by phase contrast cine magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2016; 223: 770–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.306
39. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR et al; Alogliptin Study 007 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11 (2): 167–76. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.01016.x
40. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM et al. Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011; 162: 620–6.
41. Ferreira JP, Mehta C, Sharma A et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes: a renal function stratified analysis of the EXAMINE trial. *BMC Med* 2020; 18 (1): 165. DOI: 10.1186/s12916-020-01616-8
42. White WB, Heller SR, Cannon CP et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Metformin and Sulfonylurea Therapies in the EXAMINE Trial. *Am J Med* 2018; 131 (7): 813–9.e5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.02.023
43. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P et al. Efficacy and Tolerability of the DPP-4 Inhibitor Alogliptin Combined with Pioglitazone, in Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (5): 1615–22. DOI: 10.1210/jc.2011-2243
44. Wang B, Sun Y, Sang Y. Comparison of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pioglitazone combination therapy versus pioglitazone monotherapy in type 2 diabetes: A system review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (46): e12633. DOI: 10.1097/MD.00000000000012633

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ma@uni-med.ru; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ma@uni-med.ru; ORCID: 00000001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Ушанова Фатима Омариевна – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: fati_2526@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5512-6899

Fatima O. Ushanova – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: fati_2526@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5512-6899

Жаркова Полина Олеговна – клинический ординатор каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: 6782113@mail.ru

Polina O. Zharkova – Clinical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: 6782113@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.10.2021

Нормализация массы тела и улучшение гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2-го типа на фоне терапии агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 дулаглутидом под контролем флеш-мониторинга: клинический случай

Д.В. Скуридина, Т.Ю. Демидова, А.Б. Перетятко

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
shurpesha@mail.ru

Аннотация

Управление сахарным диабетом 2-го типа является многокомпонентной задачей в клинической практике. Цели лечения не останавливаются на достижении целевого уровня гликированного гемоглобина. Адекватный гликемический контроль с приближением вариабельности глюкозы к показателям таковой у здорового человека, контроль липидного профиля и артериального давления, назначение современных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистые риски, снижение избыточной массы тела в комплексе позволяют значительно повлиять на качество и продолжительность жизни наших пациентов. Современный подход диктует нам необходимость детальной оценки гликемического профиля, которая стала возможна благодаря системам непрерывного мониторинга глюкозы. В данном клиническом случае представлены пример воздействия на факторы риска при помощи назначения препарата из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, пример коррекции терапии на основании данных флеш-мониторинга глюкозы крови.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, дулаглутид, непрерывный мониторинг глюкозы.

Для цитирования: Скуридина Д.В., Демидова Т.Ю., Перетятко А.Б. Нормализация массы тела и улучшение гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2-го типа на фоне терапии агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 дулаглутидом под контролем флеш-мониторинга: клинический случай. FOCUS Эндокринология. 2021; 4: 49–57. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0049

Normalization of body weight and improvement of glycemic control in a patient with type 2 diabetes mellitus during therapy an agonist of glucagon-like peptide-1 dulaglutide under the control of flash monitoring: clinical case

Daria V. Skuridina, Tatiana Yu. Demidova, Anastasia B. Peretyatko

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
shurpesha@mail.ru

Abstract

The management of type 2 diabetes mellitus is a multicomponent challenge in clinical practice. Treatment goals do not stop at reaching the target glycated hemoglobin level. Adequate glycemic control with the approximation of glucose variability to those in a healthy person, control of the lipid profile and blood pressure, prescription of modern drugs that affect cardiovascular risks, reduction of excess body weight in combination can significantly affect the quality and duration of life of our patients. The modern approach dictates the need for a detailed assessment of the glycemic profile, which became possible thanks to continuous glucose monitoring systems. In this clinical case, an example of the impact on risk factors by prescribing a drug from the group of GLP-1 agonists is presented, an example of correction of therapy based on data from flash monitoring of blood glucose.

Key words: type 2 diabetes mellitus, obesity, GLP-1 receptor agonists, dulaglutide, continuous glucose monitoring.

For citation: Skuridina D.V., Demidova T.Yu., Peretyatko A.B. Normalization of body weight and improvement of glycemic control in a patient with type 2 diabetes mellitus during therapy an agonist of glucagon-like peptide-1 dulaglutide under the control of flash monitoring: clinical case. FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 49–57. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0049

Введение

Дулаглутид – препарат из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) длительно-го действия. Это инновационный препарат, который зарегистрирован в России в 2016 г. под торговым названием Трулисити™. Глюкозозависимый инсулиотропный

полипептид и ГПП-1 являются наиболее важными и изученными гормонами-инкретинами, отвечающими за «инкретиновый эффект», который выражается в большем инсулиновом ответе на пероральный прием глюкозы по сравнению с введением того же количества глюкозы внутривенно. Установлено, что до 70% всей секреции

инсулина после перорального приема глюкозы обусловлено именно инкретиновым эффектом [1–3]. При сахарном диабете 2-го типа (СД 2) инкретиновый эффект снижен. Этим и объясняется терапевтический потенциал сахароснижающих средств, восстанавливающих инкретиновый эффект [1–3].

Несмотря на то что дулаглутид – новый препарат, его эффективность достаточно хорошо изучена. Среди основных эффектов – снижение уровня гликемии за счет глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина [4], уменьшение массы тела пациента при длительном применении препарата [5], положительное влияние на уровень артериального давления (АД) и профиль липидов [6], потенциальный протекторный эффект в отношении β -клеток поджелудочной железы [4].

Влияние на снижение массы тела связано с тем, что Трулисити™ восстанавливает нормальное соотношение инкретинов, одновременно подавляя центр насыщения [7]. Это приводит к снижению аппетита [8]. Также несколько тормозится моторика желудочно-кишечного тракта и замедляется опорожнение желудка, что препятствует перееданию [9]. В исследованиях терапия дулаглутидом в дозировке 1,5 мг приводила к достоверному стойкому снижению массы тела, в том числе в течение самого длительного исследования продолжительностью 104 нед [10]. Данный показатель численно составил порядка 2–3 кг в различных исследованиях и зависел от фоновой терапии. Снижение массы тела, даже на несколько килограммов, очень важно для пациентов с СД 2.

Трулисити™ показал высокую эффективность в снижении гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), лучшую не только по сравнению с препаратами метформина [11], ситаглиптина [10], эксенатида 2 раза в день [12], но и по сравнению с базальным инсулином гларгин [13, 14].

С 2016 г. несколько исследований показали, что агПП-1 могут эффективно предотвращать сердечно-сосудистые события, такие как острый инфаркт миокарда или инсульт, и связанную с этим смертность [15, 16], а также могут помочь предотвратить почечные осложнения СД 2 [17].

Дулаглутид – физиологический препарат, он действует на причины возникновения диабета, при этом характеризуется высоким уровнем безопасности [18]. Помимо клинических особенностей, основное его преимущество заключается в том, что данный препарат можно вводить инъекционно подкожно 1 раз в неделю [18]. Также производителем дулаглутида разработана инновационная и очень удобная для пациентов одноразовая предзаполненная шприц-ручка, в которой предусмотрено скрытое расположение иглы [7]. Пациент не видит иглы ни до инъекции, ни в момент укола, что для многих может быть важно психологически, пациенты не испытывают дополнительный стресс от вида подкожных инъекций. Поскольку дулаглутид очень удобен в применении, с его помощью можно повышать приверженность пациентов лечению.

HbA_{1c} в настоящее время принят за основной показатель степени гликемического контроля. В многочисленных исследованиях было установлено, что снижение

Рис. 1. Обзор первого гликемического профиля.

Fig. 1. First glucose profile overview.

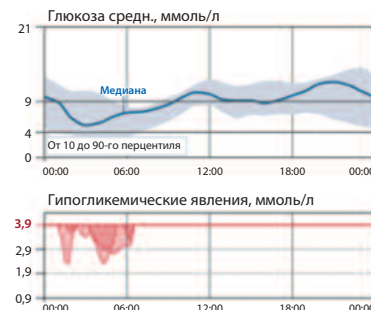
13 июля 2020 г. – 18 июля 2020 г. (6 дней)

Глюкоза

Оценка $A1c$ 7,1%, или 54 ммоль/л

Средний уровень глюкозы	8,7 ммоль/л
% выше целевого диапазона	49%
% в пределах целевого диапазона	43%
% ниже целевого диапазона	8%

Гипогликемические явления	3
Средняя длительность	216 мин



HbA_{1c} до целевого уровня снижает риск сосудистых осложнений, связанных с диабетом [19–24]. На этом основаны рекомендации по его использованию в качестве маркера гликемического контроля. Однако уровни HbA_{1c} и самоконтроля глюкозы крови посредством глюкометров не дают полного представления о степени компенсации СД. Уровень HbA_{1c} не отражает данные о периодах гипогликемии и гликемической вариабельности, которые связаны с неблагоприятными клиническими исходами [25]. Самоконтроль глюкозы крови посредством глюкометров предоставляет показатели уровня глюкозы в отдельные моменты времени. Это является недостаточным для оценки уровня контроля заболевания у некоторых пациентов, так как не позволяет определять бессимптомные проявления высоких или низких уровней глюкозы крови [26].

Непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) обеспечивает удобную комплексную оценку уровней глюкозы в крови, позволяя идентифицировать высокие и низкие уровни глюкозы в дополнение к оценке гликемической вариабельности [27]. Применение НМГ способствует оптимальной коррекции сахароснижающей терапии, вследствие чего удастся достичь оптимального контроля уровня глюкозы крови, значительно снизить риск развития осложнений СД и повысить качество жизни пациентов.

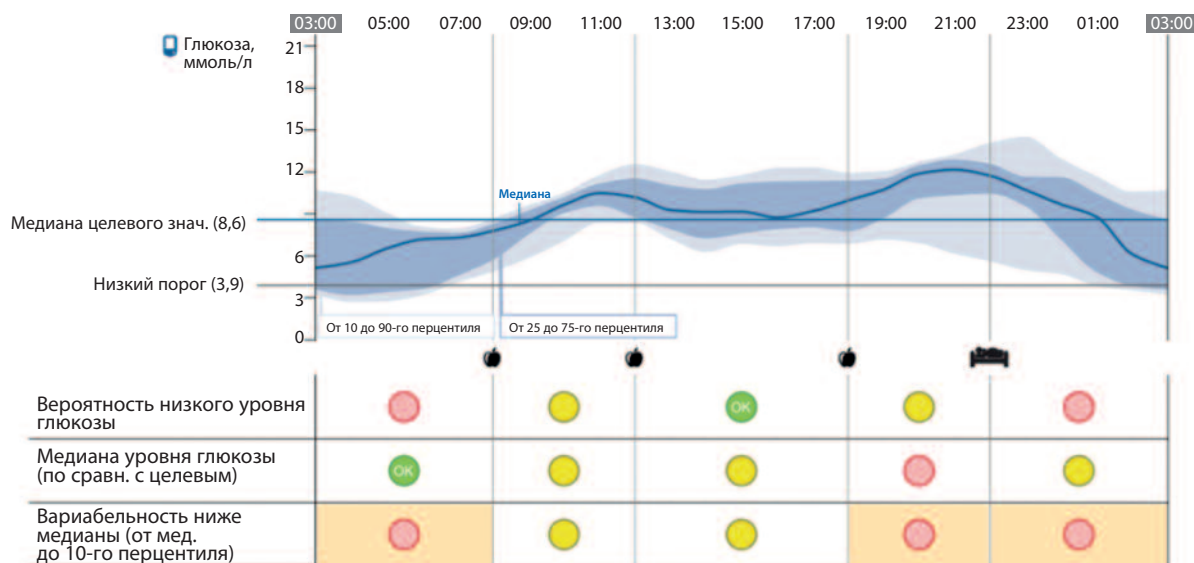
В статье представлен клинический случай назначения дулаглутида с последующим переводом пациента на ингибиторы дипептидилпептидазы (иДПП)-4 под контролем НМГ.

Описание клинического случая

В ГКБ им. В.П. Демикова в плановом порядке поступил пациент А., 62 лет, с жалобами на сухость во рту, жажду, общую слабость, боли в ногах, судороги в икроножных мышцах.

Анамнез болезни. Пациент страдает СД 2 около 10 лет. Заболевание было выявлено случайно в поликлинике по месту жительства. В дебюте были назначены пероральные сахароснижающие препараты, названия и дозы которых не помнит. Девять лет назад в связи с декомпенсацией СД больной был переведен на инсулинотерапию, в

Рис. 2. Особенности первого гликемического профиля.
Fig. 2. First glucose profile features.



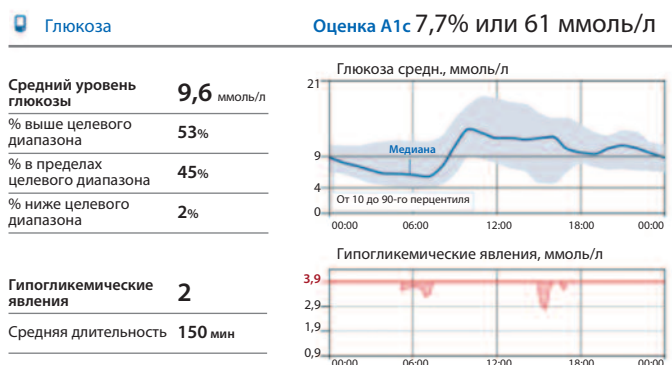
последнее время получал инсулин ультракороткого действия глутизин (09:00 – 12 ЕД, 13:00 – 12 ЕД, 18:00 – 12 ЕД), инсулин длительного действия – детемир (09:00 – 18 ЕД, 22:00 – 16 ЕД). Фиксированные дозы ультракороткого инсулина объясняются тем, что пациент не ведет подсчет хлебных единиц (ХЕ). Также из опроса стало известно о несоблюдении рекомендаций по питанию для пациентов с СД 2 и ожирением. Уровень гликемии контролирует по глюкометру: в течение дня значения колеблются от 3 до 18 ммоль/л. Отмечает частые гипогликемические состояния в течение дня (снижение уровня гликемии до 1–3 ммоль/л), связывает их с введением инсулина ультракороткого действия. За последний год масса тела пациента не менялась.

Анамнез жизни. Наследственность не отягощена. Острого нарушения мозгового кровообращения, острого инфаркта миокарда в анамнезе не было. В течение длительного времени отмечает повышение АД с максимальными цифрами до 200/110 мм рт. ст. На фоне гипотензивной терапии (комбинированный препарат антагониста рецепторов ангиотензина II типа и тиазидоподобного диуретика) достигнуты целевые значения АД менее 130–140/80 мм рт. ст. За 2 мес до госпитализации больной перенес новую коронавирусную инфекцию COVID-19, осложнившуюся внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией с дыхательной недостаточностью 3-й степени.

Данные объективного осмотра. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределена по абдоминальному типу. Рост – 180 см, масса тела – 97 кг, ИМТ – 30 кг/м², что соответствует ожирению 1-й степени. Окружность талии – 113 см.

Данные лабораторных исследований. Общий анализ крови, общий анализ мочи – без особенностей. В биохимическом анализе крови уровень креатинина – 118,3 мкмоль/л.

Рис. 3. Обзор второго гликемического профиля.
Fig. 3. Second glucose profile overview.



Скорость клубочковой фильтрации – СКФ (по формуле СКД-EPI): 56 мл/мин/1,73 м². Холестерин общий – 3,0 ммоль/л. HbA_{1c} был сдан месяцем ранее, составил 7,5%.

В отделении пациенту отменен инсулин ультракороткого действия и назначен препарат аГПП-1 – дулаглутид 1,5 мг подкожно один раз в неделю. Терапия базальным инсулином продолжена (Протафан 09:00 – 14 ЕД, 22:00 – 10 ЕД). В день 1-й инъекции дулаглутида больному была установлена система флеш-мониторинга, которой он пользовался в течение 5 дней. Полученные данные свидетельствовали о частых гипогликемиях в ночное время и стойкой гипергликемией в дневные часы, сохраняющейся вне приемов пищи. В связи с чем была снижена доза инсулина вечером до 10 ЕД, утренняя доза инсулина увеличена до 18 ЕД (рис. 1, 2).

Через 2 мес после госпитализации пациенту вновь была установлена система флеш-мониторинга, которой он пользовался в течение 1 нед (рис. 3–7).

Рис. 4. Особенности второго гликемического профиля.
Fig. 4. Second glucose profile features.

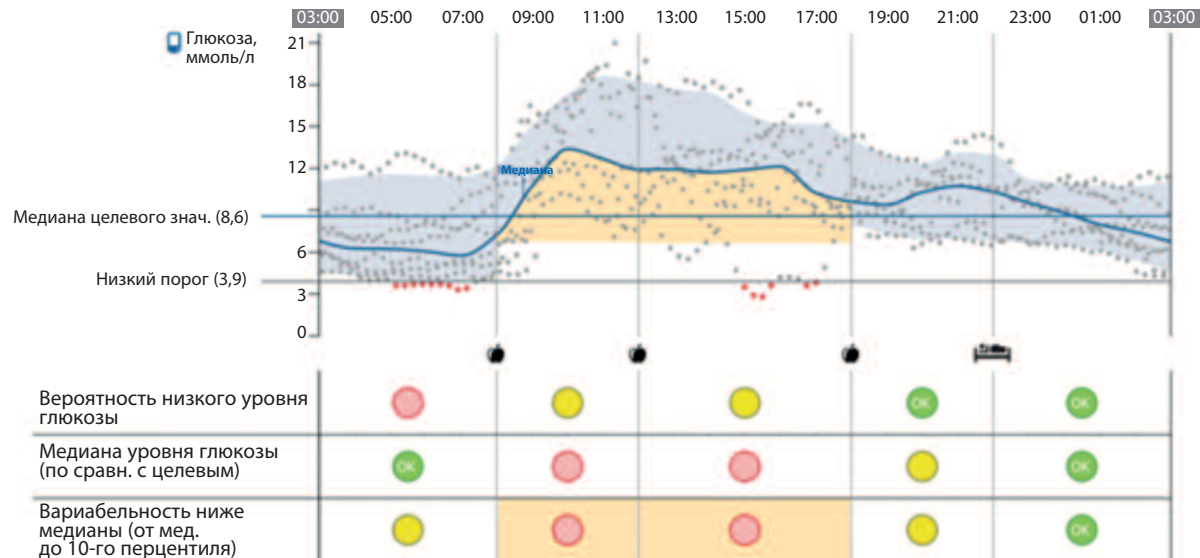


Рис. 5. Постпрандиальные пики гликемии во время второго мониторинга.
Fig. 5. Postprandial glyemic peaks during the second monitoring period.

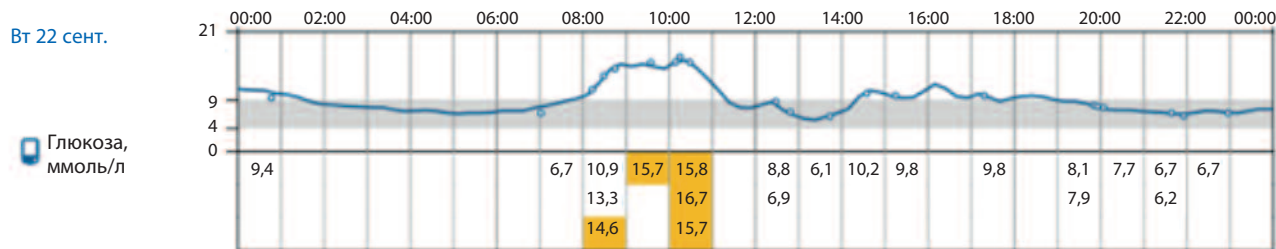


Рис. 6. Постпрандиальные пики гликемии, ночная гипогликемия во время второго мониторинга.
Fig. 6. Postprandial glyemic peaks, nocturnal hypoglycemia during the second monitoring period.

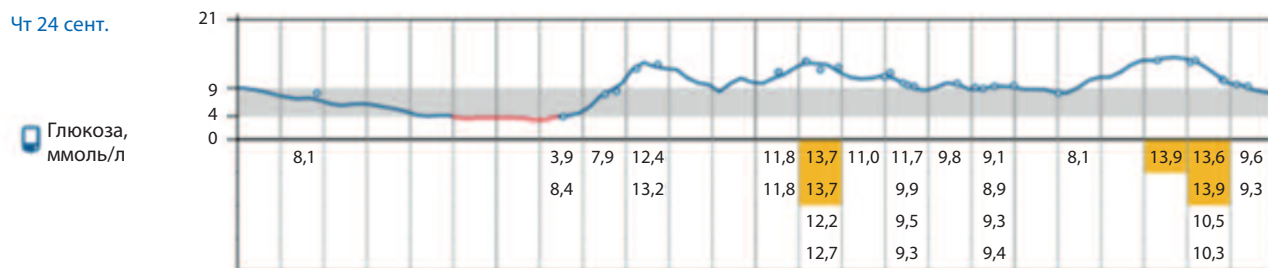


Рис. 7. Постпрандиальные пики гликемии, дневная гипогликемия при пропуске приема пищи.
Fig. 7. Postprandial glyemic peaks, daytime hypoglycemia associated with skipped meals.

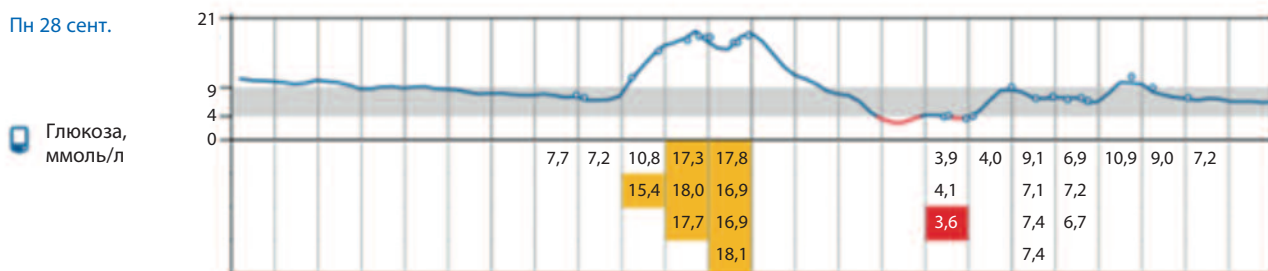
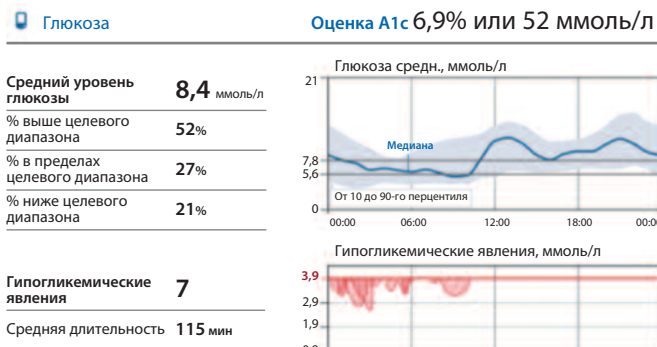


Рис. 8. Обзор третьего гликемического профиля.
Fig. 8. Third glucose profile overview.

17 декабря 2020 г. – 30 декабря 2020 г. (14 дней)



Постприанализальные пики гликемии до 13–18 ммоль/л возникали на фоне приема большого количества легкоусвояемых углеводов в объеме 4–8 ХЕ. При этом в случае пропуска приема пищи в дневное время зафиксирован эпизод гипогликемии, вероятно, обусловленный пиком действия инсулина средней продолжительности

действия. Сохранялась тенденция к гипогликемии в ночное время. В связи с чем рекомендована замена инсулина средней продолжительности действия на инсулин длительного действия – гларгин 300 ЕД/мл 20 ЕД, добавлен метформин 2000 мг/сут. С пациентом проведена подробная беседа о принципах рационального питания при СД.

Спустя 3 мес после госпитализации повторное обследование пациента А. продемонстрировало следующие результаты: масса тела снизилась на 10 кг (с 97 до 87 кг), окружность талии уменьшилась на 11 см (со 113 до 102 см). При этом уровень HbA_{1c} увеличился на 1,4% (с 7,5 до 8,9%), что обусловлено имевшимися ранее частыми эпизодами гипогликемии на фоне базис-болюсной инсулинотерапии с применением фиксированных доз инсулина ультракороткого действия без учета количества углеводов в питании. Уровень креатинина снизился на 11,3 мкмоль/л (со 118,3 до 107 мкмоль/л), СКФ увеличилась до 64 мл/мин/1,73 м². Холестерин общий – 2,77 ммоль/л (ранее 3,0 ммоль/л), уровень липопротеидов высокой плотности – 1,29 ммоль/л (N>1,55). Был исследован уровень С-пептида – 0,5 нг/мл.

Рис. 9. Особенности третьего гликемического профиля.
Fig. 9. Third glucose profile features.

17 декабря 2020 г. – 30 декабря 2020 г. (14 дней)
Настройка допустимых низк. ур. глюкозы: средний
Настройки медианы целев. значений: 8,6 ммоль/л (A1c: 7,0% или 53 ммоль/л)

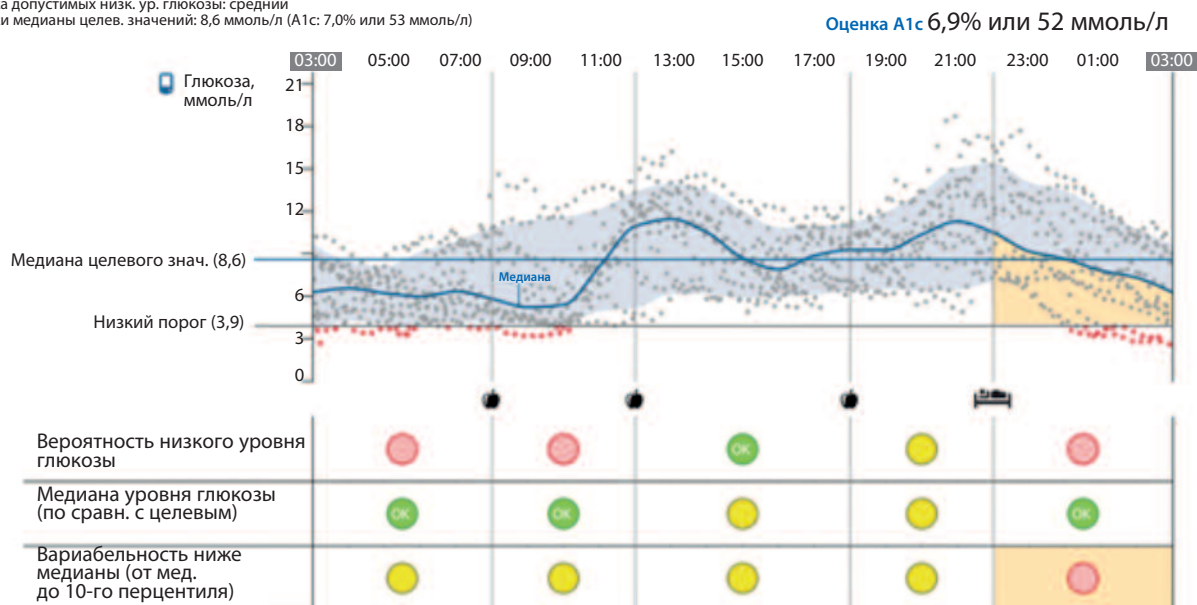


Рис. 10. Гипогликемия в ранние утренние часы и постприанализальные пики. День с самой высокой вариабельностью при несоблюдении рекомендаций по питанию.
Fig. 10. Hypoglycemia in the early morning hours and postprandial peaks. Day with maximum variability associated with non-compliance to dietary recommendations.

17 декабря 2020 г. – 30 декабря 2020 г. (14 дней)
Настройка допустимых низк. ур. глюкозы: средний
Настройки медианы целев. значений: 8,6 ммоль/л (A1c: 7,0% или 53 ммоль/л)

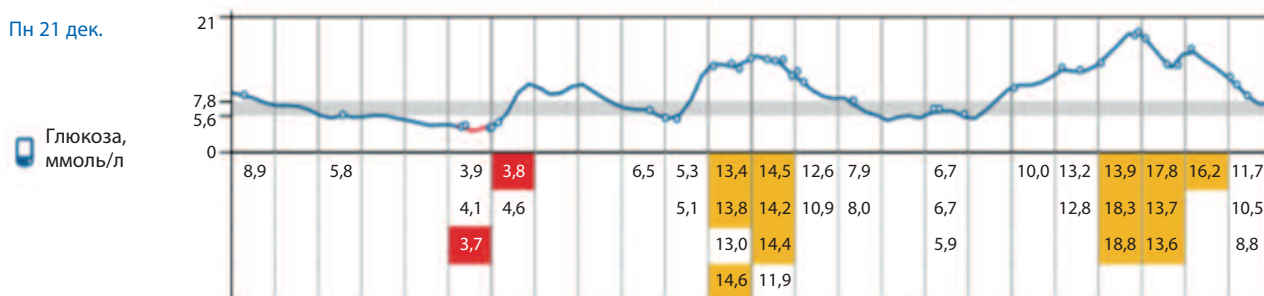


Рис. 11. День с самой низкой вариабельностью. Пациент придерживался рекомендаций по питанию.
Fig. 11. Day with minimum variability. The patient adhered to dietary recommendations.

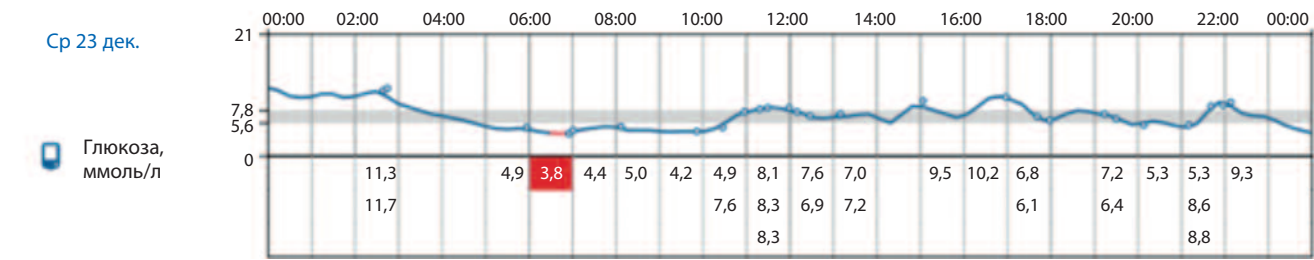
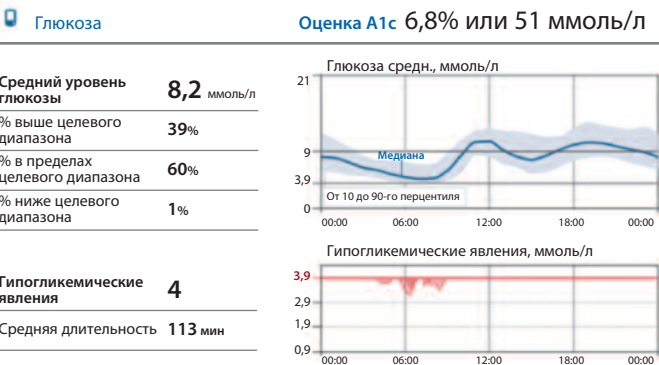


Рис. 12. Обзор четвертого гликемического профиля.
Fig. 12. Fourth glucose profile overview.

19 марта 2021 г. – 1 апреля 2021 г. (14 дней)



Спустя еще 3 мес (полгода после госпитализации) больной сообщил о снижении массы тела до 83 кг 300 г, что практически на 14 кг меньше изначального. Окружность талии составила 99 см. В общей сложности за время наблюдения вес пациента А. уменьшился на 14,1%, окружность талии на 12,4%. Также, согласно данным

биоимпедансного анализа состава тела, процент жировой массы снизился на 11% (с 28,7% до 17,7%), процент скелетно-мышечной массы увеличился на 2,4% (с 48,2% до 50,6%). Предоставлен третий результат флеш-мониторирования, впервые полные данные за 14 дней (рис. 8–11). Пациент получает – гларгин 300 ЕД/мл 20 ЕД, метформин 2000 мг, дулаглутид 1,5 мг 1 раз в неделю.

Данные о частых эпизодах гипогликемии в ночные и ранние утренние часы указывали на необходимость уменьшения количества базального инсулина. Дозировка инсулина гларгин 300 ЕД/мл была снижена до 18 ЕД. В связи с нормализацией массы тела, дулаглутид был отменен по прошествии 9 мес после госпитализации. Уровень HbA_{1c} на тот момент составил 7,2%. К терапии добавлен иДПП-4: вилдаглиптин в дозировке 50 мг 2 раза в день. После инициации терапии вилдаглиптином, пациенту был установлен флеш-монитор в четвертый раз (рис. 12, 13).

В течение первых 2 нед применения препарата из группы иДПП-4 удалось снизить вариабельность гликемического профиля, лучше контролировать прандиальные пики. Масса тела пациента не изменилась.

Рис. 13. Особенности четвертого гликемического профиля.
Fig. 13. Fourth glucose profile features.

19 марта 2021 г. – 1 апреля 2021 г. (14 дней)

Настройка допустимых низких уровней глюкозы: средний
Настройка медианы целевых значений: 8,6 ммоль/л (A1c: 7,0% или 53 ммоль/л)

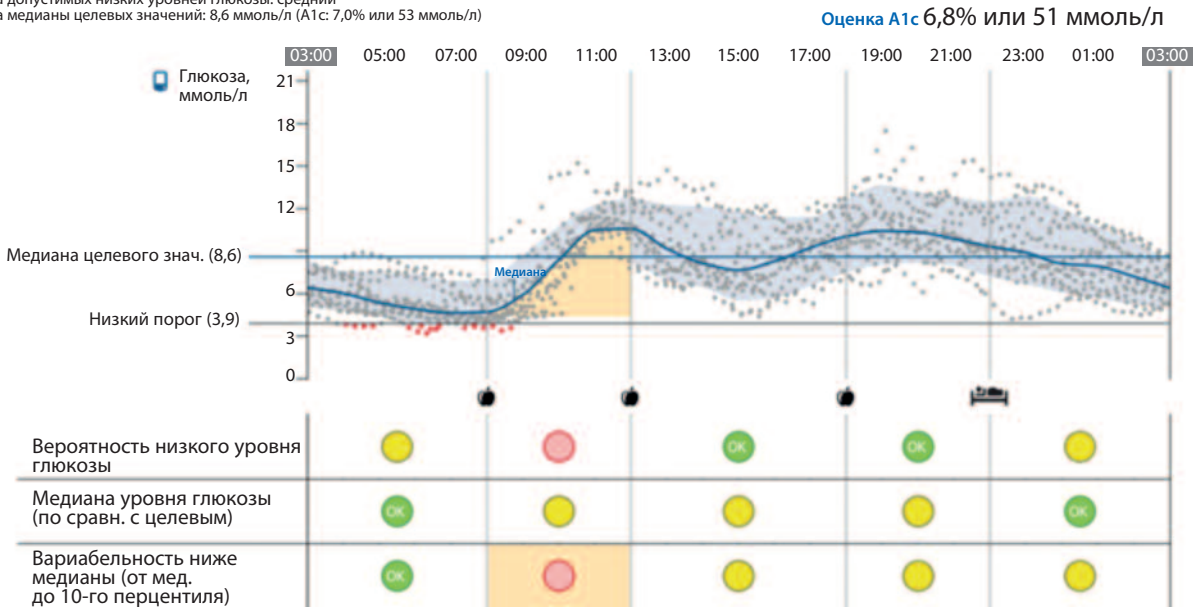


Рис. 14. Пациент до назначения дулаглутида – А.
Пациент через 9 мес после назначения дулаглутида – В.
Fig. 14. A. The patient prior to prescribing dulaglutide.
B. The patient 9 months after prescribing dulaglutide.



Обсуждение

Препарат из группы агонистов рецепторов ГПП-1, помимо необходимости достижения адекватного гликемического контроля, был назначен больному с целью снижения массы тела, учитывая наличие у пациента ожирения 1-й степени, а также с целью первичной профилактики острых сердечно-сосудистых событий и диабетической нефропатии.

За 6 мес пациент А. достиг клинически значимого снижения массы тела: вес снизился на 13 кг 700 г, что составило 14,1% от изначальной массы тела. Окружность талии уменьшилась на 14 см – на 12,4% от изначальной. Исходный ИМТ 30 кг/м², соответствующий ожирению 1-й степени, на данный момент составляет 25,7 кг/м², что является критерием избыточной массы тела, близкой к нормальной (см. таблицу; рис. 14).

Однако при мониторинге Hb1_{Ac} спустя 3 мес после добавления препарата из группы аГПП-1 мы видим увеличение показателя. Опрос пациента и анализ данных флеш-мониторинга указывают на погрешности в диете: сам пациент признается, что съедает со сладким чаем продукты с высоким гликемическим индексом (булки, круассаны, печенье) количеством до 6 ХЕ, что объясняет постпрандиальные скачки. На фоне отмены дулаглутида и назначения вилдаглиптина наблюдалась лучшая контролируемость пиков, тем не менее полностью достичь целевых значений глюкозы крови не удалось. СД является хроническим заболеванием, для компенсации которого необходимо регулярно обучать пациентов и контролировать их знания и навыки в управлении гликемией, особенно это важно при назначении базис-болюсной инсулинотерапии. Стаж диабета не всегда отражает уровень осведомленности больных о принципах диетотерапии, самоконтроле, алгоритмах действия при гипер- и гипогликемиях, угрожающих развитием осложнений. Подробные беседы с лечащим врачом, посещение школы диабета также показаны пациенту А., страдающему СД в

течение 10 лет, как и пациенту, впервые столкнувшемуся с диагнозом. Ключом к компенсации СД, наряду с повышением уровня осведомленности о своем заболевании, является мотивация. Достигнутое снижение массы тела оказалось для больного значительным повышением качества жизни, пациент отметил улучшение самочувствия, отсутствие приступов голода. В связи с этим, рекомендации по питанию и расширению физической активности, ранее игнорируемые полностью, начали находить некоторый отклик. Пациент А. предпринимает попытки изменения образа жизни. Ежедневная сводка флеш-мониторинга также указывает на наличие дней, в течение которых больной старался следить за питанием и не допускать избыточного повышения уровня глюкозы крови.

Спустя 6 мес после назначения препарата уровень HbA_{1c} (расчетный показатель по данным флеш-мониторинга) достиг 6,9%, однако показания датчика НМГ дают нам информацию о ежедневных гипогликемиях, повлиявших на средний уровень глюкозы за последние 3 мес. В отсутствие такого детального контроля уровня гликемии, можно было бы ошибочно рассудить о наличии компенсации СД у данного пациента, тогда как необходимо произвести коррекцию терапии.

Однако целевые значения постпрандиальной гликемии не были достигнуты. Коррекция постпрандиальных пиков у данного пациента возможна следующими способами.

1. Отмена препарата иДПП-4, возврат к базис-болюсной инсулинотерапии. Несомненно, введение ультракороткого инсулина в правильных дозировках перед приемами пищи может ликвидировать постпрандиальные пики. Компенсация достижима при грамотном подсчете ХЕ пациентом и регулярном самоконтроле с подробным ведением дневника. Тем не менее интенсивная инсулинотерапия, вероятно, приведет к набору сниженной ранее массы тела, так как под действием инсулина произойдут увеличение реальной калорийности пищи, повышение аппетита и стимуляция липогенеза. Повысится риск гипогликемий при введении слишком высоких доз, при недостаточном поступлении углеводов.
2. Добавление к терапии препаратов сульфонилмочевины, стимулирующих β-клетки поджелудочной железы к выработке эндогенного инсулина, имеет те же риски: набор массы тела и эпизоды гипогликемии, однако не требует подсчета ХЕ и более удобно для данного пациента.
3. Прандиальные регуляторы гликемии глиниды также стимулируют секрецию инсулина, связываясь со своими собственными рецепторами на мембране β-клеток поджелудочной железы. Особенностью их фармакокинетики является способность к очень быстрому всасыванию в желудочно-кишечном тракте: действие глинидов начинается через 5–10 мин после приема, максимальная концентрация достигается через 40–60 мин, а возвращение уровня инсулина к исходному через 2–3 ч позволяет снизить риск гипогликемий в промежутках

Пациент А., сводная таблица Patient A. Summary table				
Параметр	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 9 мес (14 дней на фоне иДПП-4)
Масса тела, кг	97,0	87,0	83,3	83,0
ИМТ, кг/м ²	30	26,9	25,7	25,6
Окружность талии, см	113	102	99	99
HbA _{1c} , %	7,5	8,9	–	7,2
A _{1c} по данным НМГ, %	7,1	7,7	6,9	6,8
- нахождение в целевом диапазоне, %	43	45	27	60
- выше целевого диапазона, %	49	53	52	39
- ниже диапазона, %	8	2	21	1
Креатинин, мкмоль/л	118,3	107,0	–	–
СКФ (по формуле СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	56	64	–	–

между приемами пищи, что подходит пациентам с нерегулярным питанием.

4. Препараты класса иНГЛТ-2 позволяют уменьшить уровень гликемии независимо от инсулина и функции β -клеток, что следует принять во внимание, так как у пациента А. наблюдается снижение уровня С-пептида до 0,5 нг/мл. Преимуществами являются минимальный риск гипогликемий и влияние на снижение массы тела. Однако при назначении иНГЛТ-2 необходимо помнить о контроле кетонных тел в плазме крови и моче, предупредить пациента о необходимости тщательной гигиены мочеиспускательных путей. Так как больной принимает антигипертензивную терапию с достижением целевых значений, существует риск гипотонии на фоне снижения объема циркулирующей крови вследствие выведения из организма жидкости, связывающейся с глюкозой.

Заключение

Наш клинический случай демонстрирует нормализацию массы тела у пациента с СД 2 и ожирением 1-й степени на фоне терапии аГПП-1 дулаглутидом с последующим переводом на терапию иДПП-4 с улучшением гликемического контроля (и при удержании массы тела). За 9 мес наблюдения удалось снизить массу тела более

чем на 13 кг, уменьшить окружность талии на 14 см, снизить уровень HbA_{1c} на 0,3%, достичь 60% времени пребывания в целевом диапазоне, свести к 1% эпизоды гипогликемии, улучшить СКФ.

Учитывая имеющуюся у нас информацию об образе жизни пациента А. (нерегулярный прием пищи, регулярные погрешности в питании, низкая комплаентность при необходимости частых инъекций инсулина и подсчета ХЕ), а также о предыдущих попытках компенсации СД (частые эпизоды гипогликемии, связанные с введением не соответствующего углеводам количества инсулина ультракороткого действия), на данный момент представляется наиболее рациональным назначение препарата из группы сульфонилмочевин или глинидов. При их недостаточной эффективности (отчасти ожидаемой из-за сниженного уровня С-пептида и многолетней привычки пациента употреблять легкоусвояемые углеводы большими порциями) стоит рекомендовать пациенту добавление иНГЛТ-2 и при необходимости введение 1 инъекции инсулина ультракороткого действия перед приемом пищи с наибольшим количеством углеводов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Ahren B. Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment. *Curr Diab Rep* 2003; 3 (5): 365–72. DOI: 10.1007/s11892-003-0079-9
2. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132 (6): 2131–57. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.054
3. Chia CW, Egan JM. Role and development of GLP-1 receptor agonists in the management of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2009; 2: 37–49. DOI: 10.2147/DMSO.S4283
4. Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Аметов А.С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (1): 70–8. DOI: 10.14341/DM9841
5. [Tsygankova O.V., Veretiuk V.V., Ametov A.S. Inkretiny segodnya: mnozhestvennyye efekty i terapevticheskiy potentsial. *Sakharnyi diabet*. 2019; 22 (1): 70–8. DOI: 10.14341/DM9841 (in Russian)].
6. Ferdinand KC, White WB, Calhoun DA et al. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2014; 64 (4): 731–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03062
7. Eli Lilly and Company. Dulaglutide (Trulicity) approved product information [Internet]. Available from: <http://uspl.lilly.com/trulicity/trulicity.html#pi>
8. Тельнова М.Э., Петунина Н.А. Оценка показателя уровня глюкагоноподобного пептида-1 при ожирении базально и в ходе теста с пищевой нагрузкой. *Медицинский вестник МВД*. 2014; 4: 41–5. [Telnova ME, Petunina NA. Evaluation of glucagon-like peptide-1 level indicator in persons with obesity basal and in the course of alimentary load. *Meditsinskiy vestnik MVD*. 2014; 4: 41–5 (in Russian)].
9. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007; 132 (6): 2131–57. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.054
10. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G et al. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17 (9): 849–58. DOI: 10.1111/dom.12479
11. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized

- controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014; 37 (8): 2168–76. DOI: 10.2337/dc13-2759
12. Wysham C, Blevins T, Arakaki R et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014; 37 (8): 2159–67. DOI: 10.2337/dc13-2760
 13. Pozzilli P, Norwood P, Jodar E et al. Improved glycemic control and weight loss with once weekly dulaglutide versus placebo, both added to titrated daily insulin glargine, in type 2 diabetes patients (AWARD-9). *Diabetes* 2016; 65 (Suppl. 1): A62. [abstract 237-OR] DOI: 10.2337/db16-1-381
 14. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6 (8): 605–17. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9
 15. ClinicalTrials.gov [Internet]. The effect of dulaglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND). (NCT01394952) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01394952>
 16. Ferdinand KC, Botros FT, Atisso CM, Sager PT. Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 38. DOI: 10.1186/s12933-016-0355-z
 17. Tuttle KR, McKinney TD, Davidson JA et al. Effects of once-weekly dulaglutide on kidney function in patients with type 2 diabetes in phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19 (3): 436–41. DOI: 10.1111/dom.12816
 18. Matfin G, Van Brunst K, Zimmermann AG et al. Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naïve Patients With Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9 (5): 1071–9. DOI: 10.1177/1932296815583059
 19. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
 20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
 21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
 22. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, Lachin JM, Genuth S, Cleary P et al. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381–9.
 23. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287: 2563–9.
 24. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30-year follow-up. *Diabetes Care* 2016; 39: 686–93.
 25. Kovatchev BP. Metrics for glycaemic control: from HbA1c to continuous glucose monitoring. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 425–36.
 26. Brazg RL, Klaff LJ, Parkin CG. Performance variability of seven commonly used self-monitoring of blood glucose systems: clinical considerations for patients and providers. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7: 144–52.
 27. Hirsch IB, Verderese CA. Professional flash continuous glucose monitoring with ambulatory glucose profile reporting to supplement A1C: rationale and practical implementation. *Endocr Pract* 2017; 23: 1333–44.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Скуридина Дарья Викторовна – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: shurpesha@mail.ru

Daria V. Skuridina – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: shurpesha@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X

Перетягко Анастасия Борисовна – ординатор каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: lalofobia@mail.ru

Anastasia B. Peretyatko – Medical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: lalofobia@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.07.2021

Вариабельность гликемии как метрика оценки качества гликемического контроля

Е.Л. Хадартцева¹, К.Г. Камалов², М.И. Асадулаева²

¹ ФГБУ «Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр» Минздрава России, Беслан, Россия;

² ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия

elena.khadartseva@yandex.ru

Аннотация

На протяжении десятилетий гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) является доминирующим показателем при оценке гликемического контроля. Уровень HbA_{1c} используется врачами и пациентами для оценки реакции на лечение и оптимизацию терапии сахарного диабета, а в клинических исследованиях – это основной результат эффективности. Тем не менее уровень HbA_{1c} имеет определенные ограничения, наиболее существенным из которых является его ограниченная чувствительность к колебаниям глюкозы в крови, известным как вариабельность гликемии. Продолжаются исследования, направленные на изучение влияния вариабельности гликемии на оксидативный стресс и сердечно-сосудистые заболевания. Самоконтроль гликемии позволяет получать информацию об уровне глюкозы крови «в реальном времени», оценивать степень отклонения от индивидуальных целевых показателей гликемии и принимать на этом основании дальнейшие тактические решения. Таким образом, самоконтроль гликемии остается важным аспектом в достижении эффективного управления заболеванием.

Ключевые слова: вариабельности гликемии, оксидативный стресс, гипогликемия, самоконтроль гликемии.

Для цитирования: Хадартцева Е.Л., Камалов К.Г., Асадулаева М.И. Вариабельность гликемии как метрика оценки качества гликемического контроля. FOCUS Эндокринология. 2021; 4: 58–61. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0050

Glycemic variability as a metric for evaluation of the glycemic control quality

Elena L. Khadartseva¹, Kamal G. Kamalov², Madina I. Asadullaeva²

¹ North-Caucasian Multidisciplinary Medical Center, Beslan, Russia;

² Dagestan State Medical University, Mahachkala, Russia

elena.khadartseva@yandex.ru

Abstract

For decades, glycated hemoglobin (HbA_{1c}) has been the dominant indicator used for assessment of glycemic control. The levels of HbA_{1c} are used by physicians and patients to evaluate the response to treatment and optimize the diabetes mellitus therapy; in clinical trials, these are considered the main result of efficacy. However, HbA_{1c} levels have certain limitations, the most significant being the limited sensitivity to blood glucose fluctuations known as glycemic variability. Research continues, focused on assessing the impact of glycemic variability on the oxidative stress and cardiovascular disorders. Self-monitoring of blood glucose provides information on blood glucose levels in the “real-time” mode, and makes it possible to assess the degree of deviation from individual glycemic targets and decide on the further tactics based on the results obtained. Thus, self-monitoring of blood glucose remains a vital aspect of achieving the effective disease management.

Keywords: glycemic variability, oxidative stress, hypoglycemia, self-monitoring of blood glucose.

For citation: Khadartseva E.L., Kamalov K.G., Asadullaeva M.I. Glycemic variability as a metric for evaluation of the glycemic control quality. FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 58–61. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0050

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) в настоящее время остается золотым стандартом для оценки гликемического контроля и ответа на терапию у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов. В течение последних десятилетий большое количество эпидемиологических исследований показало, что высокий уровень HbA_{1c} является важным индикатором риска диабетических осложнений. Кроме того, в исследованиях сообщалось, что снижение HbA_{1c} ассоциировано со значительным снижением риска микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии и нейропатии), а также сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, связанной с СД [1–3]. Тем не менее уровень HbA_{1c} имеет ограниченную чувствительность к колебаниям глюкозы в крови, или вариабельности гликемии (ВГ). Кратковременная глике-

мическая изменчивость относится к колебаниям уровня глюкозы в крови в течение дня или в разные дни. Долгосрочная гликемическая изменчивость относится к колебаниям в течение нескольких недель или месяцев и чаще всего оценивается по изменчивости HbA_{1c}. В настоящее время не существует золотого стандарта для измерения ВГ, однако она чаще всего выражается либо как стандартное отклонение (SD – standard deviation), либо как коэффициент вариабельности (CV – coefficient of variation) показателей гликемии либо HbA_{1c}. В ситуации, когда пациенты имеют аналогичные уровни HbA_{1c}, даже если показатели оптимальные, могут наблюдаться заметно разные дневные профили глюкозы крови с различиями как в количестве, так и в продолжительности колебаний уровня глюкозы [4].

Так, в исследовании R. Derr и соавт., включившем 256 пациентов с СД 1 и 2 типов, при сопоставлении уровня HbA_{1c} среднего уровня гликемии и SD показателей гликемии, полученных по данным самоконтроля за 3-месячный период, было продемонстрировано, что на уровень HbA_{1c} оказывает влияние средний уровень гликемии, но не ее вариабельность [5]. Несмотря на прямую ассоциацию между HbA_{1c} и средней гликемией, уровень HbA_{1c} не отражает уровни глюкозы крови в равной степени за предыдущие 120 дней: около 50% HbA_{1c} определяется гликемией в течение 1 мес до измерения, 25% – за 30–60 дней до измерения и 25% – за 60–120 дней до измерения [6].

В последние годы важность учета ВГ при назначении и коррекции схем сахароснижающей терапии вызывает все больший интерес со стороны исследователей. Высокая ВГ может увеличить как риск гипогликемии (особенно при целевом уровне HbA_{1c} или ниже), так и гликемические подъемы в гипергликемическом диапазоне (особенно при более высоких уровнях HbA_{1c}) [7].

ВГ в прогнозировании гипогликемических событий

Гликемические цели, поставленные только для снижения HbA_{1c} могут привести к значительным перепадам концентрации глюкозы в крови, потенциально увеличивая риск гипогликемии. Связь между ВГ и гипогликемией была выяснена в ряде исследований, при этом гипогликемия чаще встречается у пациентов с высокой ВГ [8, 9]. Риск гипогликемии увеличивается по мере интенсификации терапии СД. В объединенном анализе 6 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1699 пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапии все показатели ВГ были достоверно связаны с развитием гипогликемии в ходе исследования [10]. Ночная гипогликемия была обнаружена в 39% 24-часовых показаний непрерывного мониторинга гликемии, проанализированных у 83 получающих инсулин пожилых людей (65–80 лет) в течение 6-месячного периода [11]. У пациентов с СД 2 типа частота гипогликемических событий была в 3–6 раз выше у пациентов с суточным CV более 36% по сравнению с CV менее 36% независимо от типа лечения – пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином [12].

ВГ и повреждение тканей

Вызванное гипергликемией образование активных форм кислорода (АФК) усиливает 4 механизма повреждения тканей: путь полиола, путь гексозамина, активацию протеинкиназы С и образование конечных продуктов гликирования [13].

Исследования *in vitro* неизменно сообщают о пагубном влиянии периодически высокого уровня глюкозы, превышающего или равного постоянно высокому уровню глюкозы, несмотря на меньшую общую продолжительность воздействия гипергликемии. L. Quagliaro и соавт. [14] и L. Piconi и соавт. [15] продемонстрировали, что периодически высокие уровни глюкозы стимулируют гиперпродукцию АФК, что приводит к усилению клеточного апоптоза в эндотелиальных клетках пупочной вены

по сравнению со стабильной средой с высоким содержанием глюкозы. В этих исследованиях сравнивали 3 группы клеток, каждая группа получала различную свежую среду каждые 24 ч в течение 14 дней: постоянно нормальная среда с глюкозой (5 ммоль/л), среда с постоянно высоким содержанием глюкозы (20 ммоль/л) и чередование сред с нормальным и высоким содержанием глюкозы каждые 24 ч (5 и 20 ммоль/л соответственно).

Гипергликемия и индуцированная активацией протеинкиназы С продукция АФК приводит к воспалительным изменениям в эндотелии сосудов, включая адгезию моноцитов, образование пенистых клеток и активацию основных биохимических путей [16]. Хроническая гипергликемия и воздействие на эндотелиальные клетки периодически высокого уровня глюкозы запускают каскад атерогенных событий: повышенное производство коллагена, активацию свертывания крови, повышение артериального давления, повышение уровня циркулирующей молекулы внутриклеточной адгезии, молекулы адгезии сосудистых клеток-1 и Е-селектина, усиление выработки в плазме интерлейкина-6, интерлейкина-18 и фактора некроза опухоли α , что подтверждает концепцию атеросклероза как воспалительного заболевания [17, 18]. Высокие колебания уровня глюкозы также увеличивают окислительный стресс в сердечной ткани и могут вызывать апоптоз кардиомиоцитов. С. Ying и соавт. изучали влияние ВГ в крови на механизмы миокардиального фиброза модели диабетической кардиомиопатии, оценили маркеры окислительного стресса в желудочках сердца крыс и обнаружили, что колебания глюкозы в крови ускоряют повреждение миокарда и высокая ВГ ускоряет повреждение сердца за счет внутриклеточных путей передачи сигнала, включая протеинкиназу В [19].

ВГ и сердечно-сосудистые заболевания

Важным аспектом эффективного управления СД является снижение амплитуды колебаний глюкозы. Большинство факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые увеличиваются в постпрандиальной фазе у здоровых людей, значительно увеличиваются у пациентов с диабетом и, по-видимому, напрямую связаны с выраженностью пика постпрандиальной гликемии [20]. В проспективном наблюдательном исследовании Verona Diabetes Study, включавшем 1409 пациентов с СД 2 типа, ВГ (CV) оказалась независимым предиктором смерти от СД, сердечно-сосудистых осложнений и рака в течение 10 лет наблюдения [21]. Говоря о долгосрочной изменчивости гликемии, в метаанализе, проведенном С. Gorst и соавт. [22], сообщается о связи между вариабельностью HbA_{1c} , микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями и смертностью. Высокая вариабельность HbA_{1c} у пациентов с СД 1 типа была связана с повышенным риском почечной недостаточности (отношение рисков – ОР 1,56; 95% доверительный интервал – ДИ 1,08–2,25), сердечно-сосудистых событий (ОР 1,98; 95% ДИ 1,39–2,82) и ретинопатии (ОР 2,11; 95% ДИ 1,54–2,89). В тот же метаанализ были включены 13 исследований пациентов

с СД 2 типа, где более высокая вариабельность HbA_{1c} была связана с более высоким риском почечной недостаточности (ОР 1,34; 95% ДИ 1,15–1,57), макрососудистыми событиями (ОР 1,21; 95% ДИ 1,06–1,38) [22].

В апостериорном анализе исследования ADVANCE сообщалось о влиянии вариабельности HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД 2 типа на основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE) – смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт. Было обнаружено, что вариабельность HbA_{1c} была положительно ассоциирована с риском макрососудистых событий [23]. Также изучалось влияние ВГ на прогноз ССЗ у пациентов с острым коронарным синдромом. Н. Takahashi и соавт. исследовали влияние ВГ на частоту серьезных ССЗ у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Пациенты носили систему непрерывного мониторинга гликемии с момента поступления в стационар, средний срок наблюдения составил 39 мес. Исследователи сообщили, что ВГ была независимым прогностическим фактором плохого прогноза, при этом группа с высоким ВГ имела значительно более низкие показатели выживаемости [24].

ВГ и качество жизни

Есть данные, позволяющие предположить, что ВГ может влиять на психологическое благополучие и качество жизни. У пациентов на инсулинотерапии высокая ВГ была ассоциирована с более низким качеством жизни (QoL) [25]. Кроме того, было показано, что нарушения сна (количество ночных пробуждений) и ночного дыхания (оценка респираторного индекса синдрома обструктивного апноэ сна) имеют высокую степень корреляции с коэффициентом ВГ [26].

Самоконтроль гликемии – инструмент управления СД

Самоконтроль гликемии признан ценным инструментом для эффективного управления СД, позволяющим повысить осведомленность пациентов о болезни и оптимизировать стратегии ведения СД как на клиническом уровне, так и на уровне образа жизни. Глюкометрия предоставляет информацию об уровне глюкозы в крови «в реальном времени», которая дает пациентам возможность понимать влияние еды, физических упражнений и лекарственных средств на гликемическую динамику и тем самым отслеживать «профиль гликемии». Глюкометрия полезна для выявления бессимптомной гипогликемии перед сном, гипергликемии после приема пищи, известного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, и снижения гликемической изменчивости в целом [27]. В процессе внесения коррективов в поведение и терапию СД на основании данных самоконтроля гликемии пациенты ощущают контроль над своим заболеванием. Исследования подтверждают, что самоконтроль гликемии может улучшить приверженность лечению, что, в свою очередь, способствует лучшему гликемическому контролю [28, 29]. Таким обра-

зом, самоконтроль гликемии сместил фокус управления СД из «кабинета врача в руки пациента» [6].

Глюкометр Contour Plus One (Контур Плюс Уан) – актуальная разработка, расширяющая возможности самоконтроля гликемии и соответствующая современным реалиям цифровой медицины. Единая умная система состоит из четырех компонентов: глюкометра Контур Плюс Уан, приложения Contour Diabetes (Контур Диабитис), облака Contour и тест-полосок Contour Plus. Глюкометр интегрируется с русскоязычным мобильным приложением Contour Diabetes (Контур Диабитис), которое напрямую регистрирует данные глюкометрии, используя технологию Bluetooth. В глюкометре можно хранить до 800 результатов измерений уровня глюкозы в крови между синхронизациями без потери данных. Приложение Контур Диабитис – интуитивно понятный инструмент, который позволяет просматривать результаты, добавлять события и показатели, имеет функцию напоминания об измерениях. Пользователи могут редактировать метки приема пищи, тип еды, и, что очень важно, приложение организует показания гликемии в персонализированный профиль. Это позволяет пациентам анализировать причинно-следственные связи между повседневными событиями и гликемическими результатами. Кроме того, функция «Мои тенденции» определяет тренды уровня глюкозы в крови и уведомляет пациентов о возможных причинах, благодаря чему пациенты имеют возможность своевременно принимать тактические решения о модификации образа жизни или коррекции сахароснижающей терапии, что дополнительно мотивирует пациентов повышать уровень знаний о своем заболевании.

Пациент может формировать в Приложении отчеты, содержащие результаты измерений с внесенной дополнительной информацией, а также ряд аналитических показателей: процент результатов в целевом диапазоне, средние значения, изменчивость (вариабельность) гликемии, позволяющие оценивать эффективность терапии. Отчет может быть направлен врачу по электронной почте или через мессенджеры.

Функция глюкометра «Умная подсветка» дает возможность информировать пользователей с помощью цветового индикатора: измеренные значения глюкозы в крови находятся в пределах (зеленый), ниже (красный) или выше (желтый) их целевого диапазона. Глюкометр предоставляет простые для понимания результаты измерений, немедленное подтверждение гипогликемии или гипергликемии, повышая осведомленность пациентов, что позволяет лучше контролировать СД.

Представляет интерес технология «Второй шанс», с помощью которой появилась возможность в течение 60 с дополнительно нанести образец крови и повторно измерить уровень глюкозы, не меняя тест-полоску, если первого образца оказалось недостаточно, что позволяет контролировать расход тест-полосок. Глюкометр демонстрирует высокую точность в лабораторных и клинических условиях (превосходит минимальные требования стандарта ISO 15197: 2013) [30].

Заключение

Сведение к минимуму ВГ является важным аспектом оптимального контроля СД. Пренебрежение высокой ВГ может означать недооценку риска осложнений, даже если общий метаболический контроль оказывается адекватным при оценке уровня HbA_{1c}. Таким образом, оптимизация

гликемического контроля требует соблюдения тщательного баланса, который позволяет пациентам достичь целевого уровня HbA_{1c}, избегая при этом высокой ВГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2560-2572. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360 (2): 129-139. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431
- ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364 (9): 818-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1006524
- Chon S, Lee YJ, Fraterrigo G et al. Evaluation of glycemic variability in well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15 (6): 455-60. DOI: 10.1089/dia.2012.0315
- Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA_{1c} affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 2003; 26 (10): 2728-33. DOI: 10.2337/diacare.26.10.2728
- Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A_{1c}. *JAMA* 2006; 295 (14): 1688-97. DOI: 10.1001/jama.295.14.168839
- Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2 (6): 1094-100. DOI: 10.1177/193229680800200618
- Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L et al. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1370-73. DOI: 10.2337/dc06-1386
- Tschöpe D, Bramlage P, Schneider S, Gitt AK. Incidence, characteristics and impact of hypoglycaemia in patients receiving intensified treatment for inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2016; 13 (1): 2-12. DOI: 10.1177/1479164115610470
- Kovatchev B, Umpierrez G, DiGenio A et al. Sensitivity of Traditional and Risk-Based Glycemic Variability Measures to the Effect of Glucose-Lowering Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9 (6): 1227-35. DOI: 10.1177/1932296815587014
- Klimontov VV, Myakina NE. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11 (2): 119-24. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.08.023
- Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40 (7): 83-8. DOI: 10.2337/dc16-1769
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414 (6865): 813-20. DOI: 10.1038/414813a
- Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes* 2003; 52 (11): 2795-804. DOI: 10.2337/diabetes.52.11.2795
- Piconi L, Quagliaro L, Assaloni R et al. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22 (3): 198-203. DOI: 10.1002/dmrr.613
- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107 (9): 10-70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545
- Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013; 34 (31): 2436-43. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd149
- Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: the distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production. *Atherosclerosis* 2005; 183 (2): 259-67. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.015
- Ying C, Liu T, Ling H et al. Glucose variability aggravates cardiac fibrosis by altering AKT signalling path. *Diab Vasc Dis Res* 2017; 14 (4): 327-35. DOI: 10.1177/1479164117698917
- Ceriello A, Bortolotti N, Motz E et al. Meal-induced oxidative stress and low-density lipoprotein oxidation in diabetes: the possible role of hyperglycemia. *Metabolism* 1999; 48 (12): 1503-8. DOI: 10.1016/s0026-0495(99)90237-8
- Muggeo M, Zoppini G, Bonora E et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000; 23 (1): 45-50. DOI: 10.2337/diacare.23.1.45
- Gorst C, Kwok CS, Aslam S et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2015; 38 (12): 2354-69. DOI: 10.2337/dc15-1188
- Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2014; 37 (8): 2359-65. DOI: 10.2337/dc14-0199
- Takahashi H, Iwahashi N, Kirigaya J et al. Glycemic variability determined with a continuous glucose monitoring system can predict prognosis after acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17 (1): 116. DOI: 10.1186/s12933-018-0761-5
- Cox DJ, McCall A, Kovatchev B et al. Effects of blood glucose rate of changes on perceived mood and cognitive symptoms in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (8): 2001-2. DOI: 10.2337/dc06-2480
- Tatti P, Strollo F, Passali D. Sleep apnea, sleep disturbance, and fasting glucose variability: a pilot study. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7 (3): 743-8. DOI: 10.1177/193229681300700320
- Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54 (1): 1-7. DOI: 10.2337/diabetes.54.1.1
- Gilden JL, Casia C, Hendryx M, Singh SP. Effects of self-monitoring of blood glucose on quality of life in elderly diabetic patients. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38 (5): 511-5. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1990.tb02399.x
- Soumerai SB, Mah C, Zhang F et al. Effects of health maintenance organization coverage of self-monitoring devices on diabetes self-care and glycemic control. *Arch Intern Med* 2004; 164 (6): 645-52. DOI: 10.1001/archinte.164.6.645
- Bailey TS, Wallace JF, Pardo S et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11 (4): 736-43. DOI: 10.1177/1932296816680829

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Хадарцева Елена Леонидовна – главный внештатный эндокринолог РСО-Алания и СКФО, зав. эндокринологическим отд-нием, ФГБУ СК ММЦ. E-mail: elena.khadartseva@yandex.ru

Elena L. Khadartseva – Chief Visiting Endocrinologist of the Republic of North Ossetia-Alania and North Caucasian Federal District, Chief of the Department of Endocrinology, North-Caucasian Multidisciplinary Medical Center. E-mail: elena.khadartseva@yandex.ru

Камалов Камал Гаджиевич – главный внештатный эндокринолог Республики Дагестан, канд. мед. наук, зав. каф. эндокринологии, ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: kamalovkam@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9432-6292

Kamal G. Kamalov – Cand. Sci. (Med.) Chief Visiting Endocrinologist of the Republic of Dagestan, PhD, Chief of the Department of Endocrinology, Dagestan State Medical University. E-mail: kamalovkam@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9432-6292

Асадулаева Мадина Исадибировна – аспирант каф. эндокринологии, ФГБОУ ВО ДГМУ, врач-эндокринолог, ГБУ РД «Городская клиническая больница» г. Махачкала. E-mail: asad_dag@mail.ru

Madina I. Asadulaeva – Graduate Student at the Department of Endocrinology, Dagestan State Medical University, endocrinologist at the City Clinical Hospital, Makhachkala, Republic of Dagestan. E-mail: asad_dag@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.11.2021

Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты экспериментальной модели BRAVO

Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
t.y.demidova@gmail.com

Аннотация

Сердечно-сосудистые осложнения на сегодняшний день являются основной причиной смерти пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Хроническая гипергликемия запускает цепь событий, которые приводят к нарушению функции эндотелия и, как следствие, к развитию атеросклероза с последующим формированием клинических проявлений ишемической болезни сердца. Глюкозозависимые механизмы, лежащие в основе сосудистой патологии при сахарном диабете 2 типа, нарушают электролитный баланс в клетке, запускают оксидативный стресс, тем самым изменяя структуру и функцию магистральных сосудов. В связи с этим возникает потребность в прогнозе и долгосрочном управлении сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, инсулинорезистентность, инсулин гларгин/ликсисенатид, экспериментальная модель BRAVO.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты экспериментальной модели BRAVO. FOCUS Эндокринология. 2021; 62–66. 4: DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0051

Reducing the risk of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: results obtained using the BRAVO experimental model

Tatiana Yu. Demidova, Mar'yam Ya. Izmaylova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
t.y.demidova@gmail.com

Abstract

Nowadays, cardiovascular complications are the leading cause of death in patients with type 2 diabetes mellitus. Chronic hyperglycemia triggers the chain of events, which results in endothelial dysfunction, and, therefore, in atherosclerosis with subsequent formation of the CAD clinical manifestations. The glucose-dependent mechanisms, underlying vascular disease in type 2 diabetes mellitus, disturb electrolyte balance in the cell, and induce oxidative stress, thereby altering the structure and function of major vessels. In this regard, there is a need for prediction and long-term management of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, cardiovascular complications, insulin resistance, insulin glargine/lixisenatide, BRAVO experimental model.

For citation: Demidova T. Yu., Izmaylova M. Ya. Reducing the risk of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: results obtained using the BRAVO experimental model. FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 62–66. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0051

Сахарный диабет (СД) – серьезный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Гипергликемия, инсулинорезистентность (ИР), повышенный уровень жирных кислот усиливают оксидативный стресс, нарушают передачу сигналов протеинкиназы C и увеличивают образование конечных продуктов гликирования, что приводит к воспалению, сужению просвета сосудов, тромбозу и атерогенезу [1].

Распространенность СД неуклонно растет с каждым годом. С другой стороны, ССЗ являются частым спутником и основной причиной смертности у пациентов с СД. По данным последних исследований, пациенты с СД 2 типа (СД 2) имеют в 2–3 раза более высокий риск развития ССЗ и смерти от них. Более того, ученые сделали вывод, что у пациентов с СД 2 в возрасте 40 лет ожидаемая продолжительность жизни на 8 лет короче, чем у людей без СД. От 24 до 30% госпитализаций и около 1/3 смертей у пациентов с СД происходят по причине осложнений ССЗ [3].

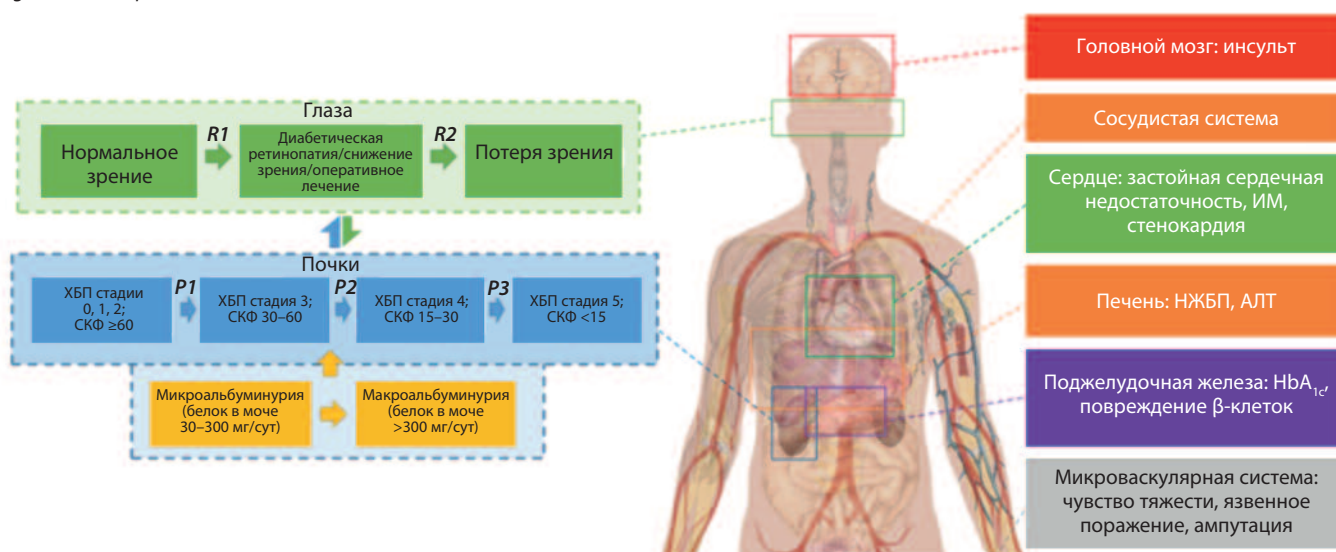
Крупномасштабные клинические исследования по оценке кардиопротективного действия сахароснижающих препаратов продолжаются. Однако теперь ученых интересуют не только наличие протективного действия, но и эффективность комбинированных препаратов для терапии СД 2 в отношении многолетнего управления риска осложнений, связанных с СД, поскольку долгосрочная эффективность и безопасность монотерапии уже хорошо изучены, а вот комбинированные препараты требуют более тщательного изучения.

Цель

Эффективность краткосрочного снижения уровня гликемии на фоне иГларЛикси (фиксированной комбинации инсулина гларгина 100 ед/мл и ликсисенатида) оценивалась в ходе 6-месячного клинического исследования у пациентов с СД 2.

Рис. 1. Экспериментальная модель BRAVO.

Fig. 1. BRAVO experimental model.



Примечание. *BRAVO – Building, Relating, Assessing, and Validating Outcomes; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИМ – инфаркт миокарда; НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; АЛТ – аланинаминотрансфераза; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

В данном исследовании на фоне терапии ГларЛикси с помощью имитационной модели оценивался 5-летний риск развития осложнений у пациентов с СД2.

Методы

Данные об эффективности и ГларЛикси были взяты из исследования LixiLan-O, в котором оценивались эффективность и безопасность и ГларЛикси по сравнению с обоими компонентами – и Глар (инсулин гларгин) и Ликси (ликсисенатид) в отдельности у пациентов с СД 2, декомпенсированных на фоне приема метформина с или без второго перорального сахароснижающего препарата (ПССП) в течение 6 мес [4].

Данные об эффективности стандартной терапии (СТ) были взяты из результатов СТ клинического исследования ORIGIN, в котором оценивалось влияние базального инсулина гларгин на сердечно-сосудистые исходы по сравнению с СТ в течение 6 мес [5].

В данной модели стандартизировали исходные характеристики группы и ГларЛикси и СТ по данным клинического исследования ACCORD, участниками которого были пациенты из США с СД, высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [6], средним возрастом 62 года и средней продолжительностью СД 10 лет.

Экспериментальная модель BRAVO* [7–9]

BRAVO представляет собой глобально откалиброванную модель микросимуляции профиля пациента с дискретным временем.

Модель анализирует профиль риска пациента (например, демографические данные, биомаркеры, терапию, историю болезни) для прогнозирования широкого спектра осложнений (рис. 1).

Модель прошла внешнюю валидацию и калибровку.

На основании имитационной модели СД BRAVO было спрогнозировано развитие 5-летних осложнений с уче-

том исходных характеристик пациентов и эффективности терапии.

Моделирование проводилось для двух альтернативных сценариев:

- 1) оптимистичный сценарий: шестимесячная относительная эффективность и ГларЛикси (т.е. и ГларЛикси-СТ), длительность – 5 лет;
- 2) консервативный сценарий: снижение относительной эффективности и ГларЛикси до нуля в течение 5 лет.

Таблица 1. Базовые демографические и клинические характеристики пациентов в группе и ГларЛикси

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients in the iGlarLixi group

	Группа терапии и ГларЛикси
Возраст, лет	64,79
Пол – женский, %	45
Расовая принадлежность, %	
Кавказская	72
Другая	28
Продолжительность СД, годы	10,53
HbA _{1c} , %	8,07
ИМТ, кг/м ²	32,28
Курение, %	10
Инсульт, %	07
ХСН, %	04
Инфаркт миокарда	13
Стенокардия	09
Артериальное давление, мм рт. ст.	136/94
ЛПНП, мг/дл	104,47

Примечание. HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ИМТ – индекс массы тела; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Результаты

Базовые демографические и клинические характеристики пациентов в группе иГларЛикси представлены в табл. 1.

Клинические результаты с иГларЛикси по сравнению со СТ

Результаты экспериментальной модели BRAVO продемонстрировали, что иГларЛикси по сравнению с СТ снижает HbA_{1c} (-1,4%), САД (-3,4 мм рт. ст.) и ИМТ (-0,6 кг/м²) в течение 6 мес терапии.

Результаты оптимистичного сценария относительной эффективности терапии иГларЛикси длительностью 6 мес с прогнозом в течение 5 лет представлены на рисунке 2.

Ключевые выводы

- Терапия иГларЛикси продемонстрировала снижение 5-летнего риска макрососудистых осложнений, микрососудистых осложнений и смертности.
- На рис. 2 представлены 95% доверительные интервалы (ДИ) относительных рисков для различных осложнений.

- Относительный риск серьезных сердечно-сосудистых событий (MACE) составил 0,77 (95% ДИ 0,67–0,88).

- Относительный риск смертности от всех причин составил 0,94 (95% ДИ 0,92–0,96).

Результаты консервативного сценария по снижению относительной эффективности иГларЛикси до нуля в течение 5 лет представлены на рисунке 3.

Ключевые выводы

В консервативном сценарии экспериментальной модели прогнозирования на фоне терапии иГларЛикси риск развития осложнений вследствие СД было ниже, чем в оптимистичном сценарии, однако снижение риска было статистически значимым.

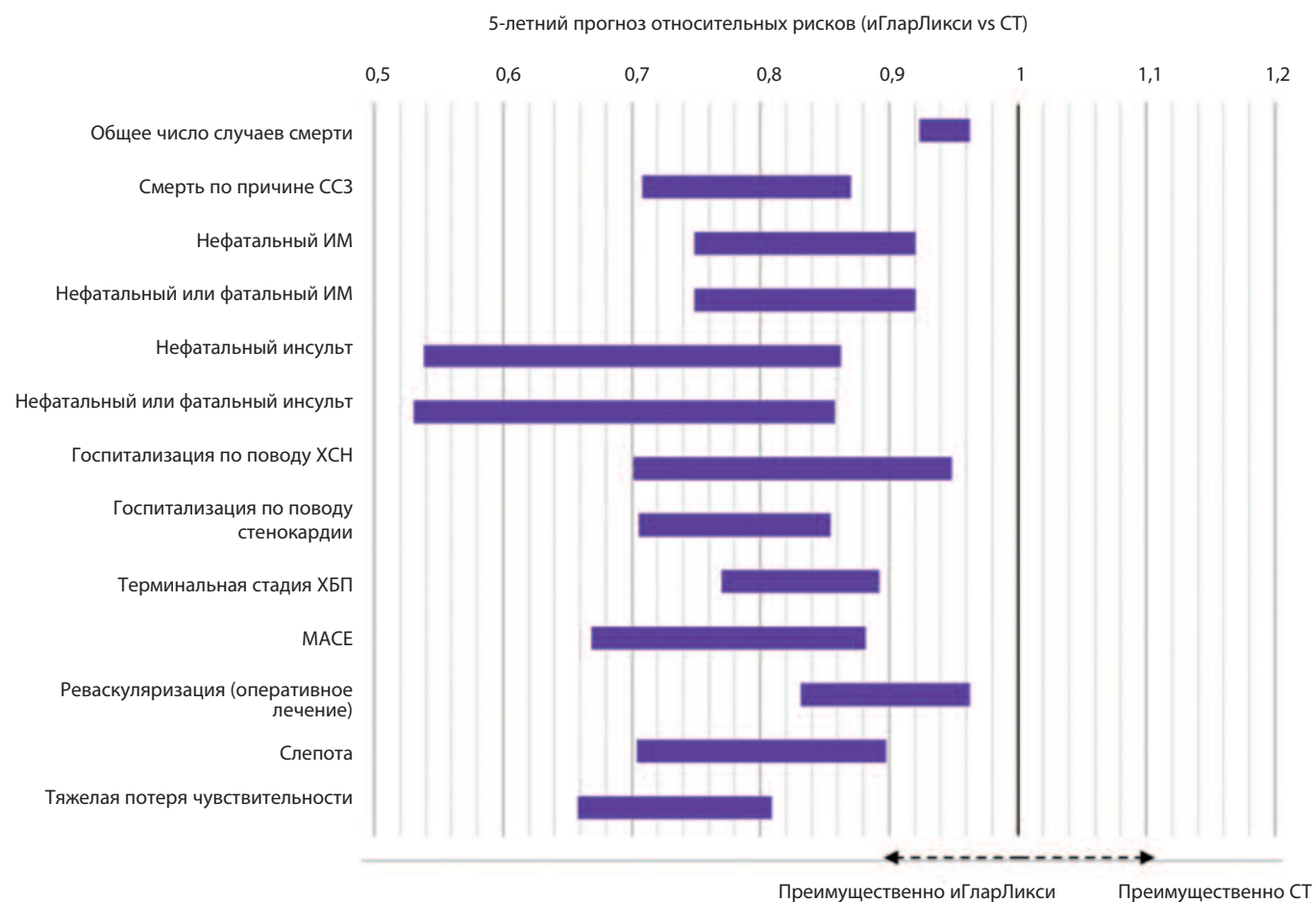
На рис. 3 представлены 95% доверительные интервалы (ДИ) относительных рисков для различных осложнений.

Относительный риск серьезных сердечно-сосудистых событий (MACE) составлял 0,86 (95% ДИ 0,75–0,96).

Относительный риск смертности от всех причин составил 0,96 (95% ДИ 0,92–0,98).

Рис. 2. Результаты оптимистичного сценария относительной эффективности терапии иГларЛикси длительностью 6 мес. Пятилетний прогноз относительных рисков (иГларЛикси vs СТ).

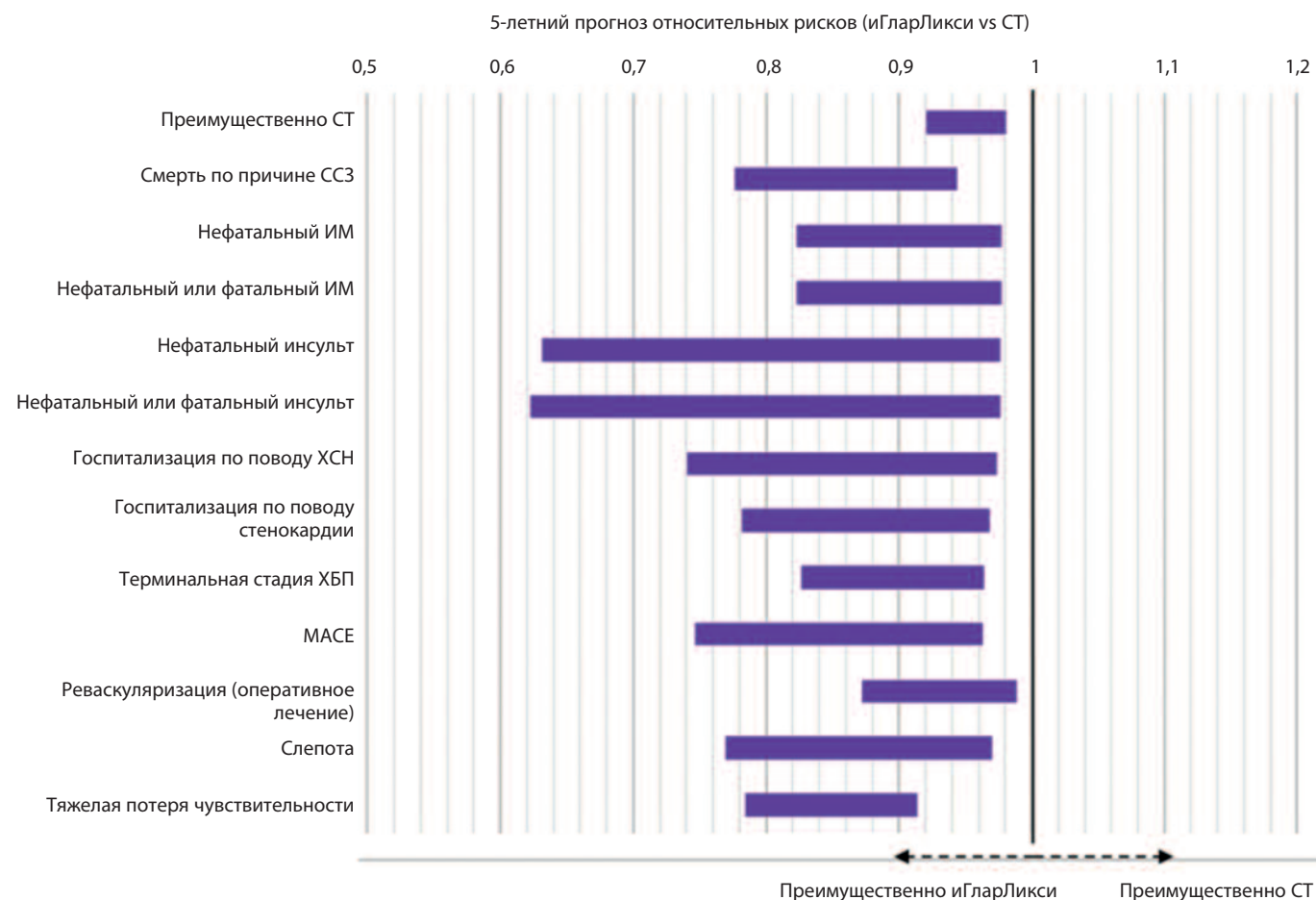
Fig. 2. Results obtained under the high scenario of the 6-month iGlarLixi therapy relative efficacy. Five-year forecast of relative risk (iGlarLixi vs ST).



Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; MACE – major adverse cardiac events (основные сердечно-сосудистые события).

Рис. 3. Результаты консервативного сценария по снижению относительной эффективности иГларЛикси до нуля в течение 5 лет. Пятилетний прогноз относительных рисков (иГларЛикси vs СТ).

Fig. 3. Results obtained under the conservative scenario of reducing the iGlarLixi relative efficacy to zero in 5 years. Five-year forecast of relative risk (iGlarLixi vs ST).



Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; MACE – major adverse cardiac events (основные сердечно-сосудистые события).

Выводы

Экспериментальная модель прогнозирования рисков BRAVO продемонстрировала, что долгосрочная терапия иГларЛикси, фиксированной комбинации инсулина гларгина 100 ЕД/мл и ликсисенатида, может привести к значительному снижению развития осложнений у пациентов с СД2 и повышенным риском развития ССЗ.

Данная модель требует дальнейшего изучения с точки зрения установления дополнительной клинической пользы.

Ограничение. Популяция участников исследования ACCORD представляет собой пациентов с повышенным риском ССЗ и длительным течением СД. Результаты, полученные на основе данной модели, не представляется возможным экстраполировать на пациентов с более низким риском ССЗ и более короткой продолжительностью течения СД2.

Заключение

Управление рисками развития осложнений – один из ключевых факторов в стратегии терапии пациентов с СД 2.

Экспериментальная модель BRAVO представляет особый интерес для клиницистов с точки зрения прогнозности таких осложнений и оценки усилий, которые потребуются для предотвращения развития таких осложнений.

Назначение перспективных препаратов в фиксированной комбинации, таких как иГларЛикси, с доказанным благоприятным профилем эффективности и безопасности [10] позволяет воздействовать на ключевые точки патогенеза СД2, а также значительно повышает приверженность пациентов к терапии.

Синергия в использовании новых научно-математических моделей для точного прогнозирования осложнений, клинический опыт врачей-эндокринологов может представлять собой успешную стратегию по борьбе с осложнениями СД, а также выявить «болевые точки», на которые врачу стоит обратить внимание, что в совокупности направлено на улучшение качества жизни пациентов с СД2.

Литература / References

1. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol* 2018; 14 (6): 491–509. DOI: 10.2217/fca-2018-0045
2. Vetrone LM, Zaccardi F, Webb DR et al. Cardiovascular and mortality events in type 2 diabetes cardiovascular outcomes trials: a systematic review with trend analysis. *Acta Diabetol* 2019; 56 (3): 331–339. DOI: 10.1007/s00592-018-1253-5
3. Al-Salameh A, Chanson P, Bucher S et al. Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Review of Sex-Related Differences in Predisposition and Prevention. *Mayo Clin Proc* 2019; 94 (2): 287–308. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.08.007
4. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39 (11): 2026–2035. DOI: 10.2337/dc16-0917
5. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367 (4): 319–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1203858
6. ACCORD Study Group, Buse JB, Bigger JT, Byington RP et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99 (12A): 21i–33i. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.03.003
7. Shao H, Fonseca V, Stoecker C et al. Novel Risk Engine for Diabetes Progression and Mortality in USA: Building, Relating, Assessing, and Validating Outcomes (BRAVO). *Pharmacoeconomics* 2018; 36 (9): 1125–1134. DOI: 10.1007/s40273-018-0662-1
8. Shao H, Yang S, Stoecker C et al. Addressing Regional Differences in Diabetes Progression: Global Calibration for Diabetes Simulation Model. *Value Health* 2019; 22 (12): 1402–1409. DOI: 10.1016/j.jval.2019.08.007
9. Shao H, Shi L, Fonseca VA. Using the BRAVO Risk Engine to Predict Cardiovascular Outcomes in Clinical Trials With Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors. *Diabetes Care* 2020; 43 (7): 1530–1536. DOI: 10.2337/dc20-0227
10. Goldman J, Trujillo JM. iGlarLixi: A Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine 100 U/mL and Lixisenatide for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother* 2017; 51 (11): 990–999. DOI: 10.1177/1060028017717281

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ma@uni-med.ru; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLibrary SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ma@uni-med.ru; ORCID: 00000001-6385-540X; eLibrary SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Измайлова Марьям Ярагиевна – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: maremizm@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1385-0245

Mar'yam Ya. Izmaylova – assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: maremizm@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1385-0245

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.11.2021

История создания, разработки и применения в клинической практике отечественных инсулиновых помп и паракорпоральных дозаторов

К.И. Баирова, Н.В. Теплова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
teplova.nv@yandex.ru

Аннотация

В статье представлена история разработки и клинического применения носимых и вживляемых дозаторов лекарственных веществ и первой инсулиновой помпы в СССР и в России. Разработка отечественных дозаторов лекарственных веществ была начата в СССР в 1970 г. и продолжается до настоящего времени. Материалы для статьи предоставлены доктором медицинских наук, профессором, научным руководителем ООО «Континенталь-МЕД» Сеид-Гусейновым А.А.

Ключевые слова: инсулиновая помпа, дозатор лекарственных средств, дозатор инсулина, сахарный диабет.

Для цитирования: Баирова К.И., Теплова Н.В. История создания, разработки и применения в клинической практике отечественных инсулиновых помп и паракорпоральных дозаторов. FOCUS Эндокринология. 2021; 4: 67–74. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0052

History of creation, development and application in clinical practice of domestic insulin pumps and paracorporal dispensers

Kermen I. Bairova, Natalia V. Teplova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
teplova.nv@yandex.ru

Abstract

The article presents the history of the development and clinical use of wearable and implantable dispensers of medicinal substances and the first insulin pump in the USSR and in Russia. The development of domestic dispensers of medicinal substances was started in the USSR in 1970 and continues to the present day. Materials for the book were provided by the Doctor of Medical Sciences, professor, Scientific director of Continental-MED LLC, A.A. Seid-Huseynov.

Keywords: insulin pump, medicine dispenser, insulin dispenser, diabetes mellitus.

For citation: Bairova K.I., Teplova N.V. History of creation, development and application in clinical practice of domestic insulin pumps and paracorporal dispensers. FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 67–74. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0052

Помповая инсулиноterapia впервые стала применяться в клинической практике еще в прошлом столетии и в последние годы стремительно внедряется благодаря новым технологиям, которые сделали этот метод инсулинотерапии более эффективным по сравнению с традиционной инъекционной терапией. На сегодняшний день отсутствуют отечественные аналоги на рынке медицинских изделий, хотя имеются научные исследования и богатая история.

Первые попытки создания «дозатора инсулина» относятся еще к советскому периоду, 70–80-м годам прошлого столетия.

Разработка отечественной инсулиновой помпы осуществлялась в несколько этапов.

Первый этап – 1970–1982 гг.

Разработка паракорпоральных дозаторов и российской инсулиновой помпы была начата еще в СССР при поддержке академика Б.В. Петровского в 1970 г. в Отделе трансплантологии и искусственных органов Всесоюзного научно-исследовательского института клинической и экспериментальной хирургии Минздрава СССР, а с 1975 г. – в От-

деле искусственной эндокринной поджелудочной железы и имплантируемых приборов НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздрава СССР под руководством А.А. Сеид-Гусейнова, автора и основоположника этого направления исследований в СССР и современной России.

В этот период советскими учеными-исследователями были изготовлены первые опытные образцы и осуществлено их первое клиническое применение (рис. 1).

Основные типы носимых дозаторов были выполнены на принципах электромеханических конструкций и дозаторов на принципах газовой пружины. Разработанные паракорпоральные имплантируемые дозаторы были предназначены в основном для лечения больных сахарным диабетом.

Имплантируемая искусственная поджелудочная железа (рис. 2) имела резервуар с запасом инсулина на срок до нескольких месяцев, источники питания, микродирижающее программное устройство, приспособление для заправки инсулина путем чрескожного прокола. Все эти элементы располагались интракорпорально. Габариты такого аппарата были ограничены возможностями хи-

Рис. 1. Первые опытные образцы отечественных дозаторов лекарственных средств.
Fig. 1. First engineering samples of the domestic medication dispensers.



Рис. 2. Общий вид имплантируемой искусственной поджелудочной железы.
Fig. 2. Overview of the implantable artificial pancreas.



рургического вживления и в последующем не должны были снижать жизненную активность больного. Кроме этого, имелись системы дистанционного управления, контроля и энергоподзаряда.

Первоначально такие автоматические системы разрабатывались для лечения больных сахарным диабетом под несколькими названиями: «Искусственная эндокринная поджелудочная железа», «Искусственная В-клетка» и другие. Естественно, они таковыми не являлись, а моделировали лишь одну из инкреторных функций природной поджелудочной железы – выработку и дозированное введение в кровоток инсулина. Кроме того, инфузия инсулина автоматической системой не соответствовала месту поступления инсулина в кровоток в естественных условиях из природной поджелудочной железы.

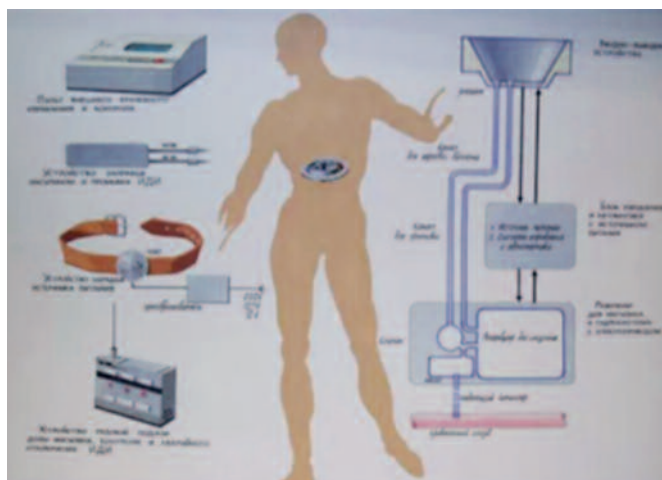
В 1975 г. В.В. Шумаковым и А.А. Сеид-Гусейновым была выполнена первая в мире и в СССР операция имплантации искусственной поджелудочной железы (рис. 3).

Это была первая имплантированная инсулиновая помпа отечественной разработки, не имевшая на тот момент

Рис. 3. На фото в 1975 г. показан первый в мире отечественный дозатор инсулина, имплантированный больному диабетом.
Fig. 3. The image taken in 1975 shows the world's first insulin dispenser, implanted in patient with diabetes.



Рис. 4. Блок-схема 1970-х гг. дозаторов лекарственных средств.
Fig. 4. Flow chart of the medication dispensers, 1970s.



аналогов в мире и названная искусственной эндокринной поджелудочной железой. В последующем ими же были проведены операции одновременной пересадки почки и имплантации искусственной поджелудочной железы больному с терминальной стадией диабетической нефропатии и одновременная имплантация искусственной поджелудочной железы и водителя ритма больному, страдающему сахарным диабетом и полной поперечной блокадой сердца.

Паракорпоральные, или носимые дозаторы, предназначались для длительного лечения в стационаре и амбулаторных условиях.

Первые разработки носимых дозаторов лекарственных веществ были начаты в СССР в 1972 г. (рис. 4) с целью переноса длительного процесса лечения из стационара в условия естественного пребывания больного, без ограничений и сохранения его привычного образа жизни, трудовой деятельности и привычных бытовых условий. Речь идет, в частности, об освобождении больного от ограничений, связанных с обязательным пребывани-

ем в больнице для лечения в течение длительного времени.

Основные разработки и клиническое применение были выполнены в рамках Программы ГКНТ СССР № 0.69.03.03 по «Трансплантации органов и тканей и искусственным органам». Основной частью этой программы в 1975г. было «Советско-американское сотрудничество по созданию искусственного сердца».

Инициатором всей программы являлся академик Б.В. Петровский. Исполнителем по программе «Искусственное сердце» выступал профессор В.И. Шумаков, а по программе систем электронного дозирования – автор российских инсулиновых помп, профессор, д.м.н. А.А. Сеид-Гусейнов.

С практической точки зрения разработанные дозаторы инсулина призваны были обеспечивать:

1. высокое качество требуемого длительного лечения, превосходящего для достижения эффективности сроки пребывания в стационарах, его высокую эффективность и результативность, а также экономическую доступность в первую очередь для больных с онкологическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом, составляющими на сегодня основной пул заболеваний человечества, связанный с продолжительностью жизни, и целым рядом других распространенных болезней;
2. освобождение пациентов от ограничений подвижности, от строгого количественного соблюдения химического состава диеты, от режимов психоэмоциональной и физической нагрузок и других условий жизнедеятельности и проводимого лечения, требующего постоянного и длительного лечения;
3. в перспективе для повышения качества лечения носимыми или паракорпоральными дозаторами электронные дозаторы должны быть многокомпонентными, т.е. осуществляющими нормализацию многих (как правило, взаимосвязанных) патологических процессов. Примером двухкомпонентного дозатора может, например, служить дозатор для нормализации углеводного и жирового обмена веществ. По этой причине носимые электронные дозаторы желательно должны быть с обратной связью и с адаптацией к условиям внешней среды;
4. паракорпоральные и имплантируемые дозаторы должны фактически на качественно новом уровне, с лечебной точки зрения, повторять концепцию стационарных электронных дозаторов. То есть использовать системы различных датчиков для автоматической коррекции разнообразных форм патологии. При этом их техническая и электронная реализация существенно сложнее. Наиболее сложными являются имплантируемые дозаторы.

В период с 1975 по 1983 гг. в Клинико-экспериментальном отделении искусственной поджелудочной железы и имплантируемых приборов НИИТИиО МЗ СССР были разработаны и применялись новые терапевтические и хирургические методы лечения сахарного диабета с применением первых отечественных паракорпоральных доза-

торов инсулина типа НДЛ-3 и паракорпоральных дозаторов на основе газовой пружины (первые российские инсулиновые помпы).

В клиническом применении отечественных паракорпоральных дозаторов для коррекции гликемии использовался аппарат системы «Биостатор» (ФРГ-США), который являлся единственной системой того времени, позволявшей отслеживать в онлайн-режиме с высокой точностью и частотой уровень глюкозы крови. Благодаря одновременному использованию паракорпоральных дозаторов инсулина и системы «Биостатор» были получены качественно новые методы лечения сахарного диабета в то время.

- Метод лечения острого диабетического кетоацидоза с применением системы «Биостатор».
- Метод комплексного лечения больных сахарным диабетом с применением системы «Биостатор» и трансплантации культуры В-клеток.
- Метод курсового применения системы «Биостатор» при лечении недавно развившегося инсулинозависимого сахарного диабета ювенильного типа.
- Метод лечения гиперосмолярной комы с использованием отечественных паракорпоральных дозаторов инсулина и системы «Биостатор».
- Метод применения у больных с неосложненным диабетом паракорпоральных дозаторов типа «искусственная эндокринная поджелудочная железа» и системы «Биостатор».
- Метод применения системы «Биостатор» у хирургических больных, не осложненных сахарным диабетом.
- Метод применения системы «Биостатор» у хирургических больных с заболеванием сахарным диабетом.
- Метод лечения больных сахарным диабетом в комплексном применении пересадки плодной поджелудочной железы и системы «Биостатор».
- Метод комплексного лечения сахарного диабета трансплантацией культуры В-клеток под капсулу селезенки под контролем системы «Биостатор».
- Метод комплексного лечения сахарного диабета с применением системы «Биостатор» у хирургических больных с имплантацией В-клеток в мышцы брюшной стенки.
- Метод применения системы «Биостатор» в качестве системы парентерального питания у тяжелых хирургических больных с осложненным сахарным диабетом до и после операционного периода.
- Метод комплексного лечения больных сахарным диабетом с применением системы «Биостатор» для стабилизации гликемического профиля при трансплантации почки.
- Метод проведения сеансов программного гемодиализа у больных сахарным диабетом, осложненным терминальной нефропатией, с использованием системы «Биостатор» (рис. 5).
- Метод коррекции гликемического профиля системой «Биостатор» при гемосорбции.
- Метод оценки функции плодной поджелудочной железы при ее трансплантации больным сахарным диабе-

Рис. 5. На фото – проведение сеанса программного гемодиализа у больной сахарным диабетом, осложненным терминальной нефропатией, с использованием системы «Биостатор».

Fig. 5. The image shows the program hemodialysis session, carried out using the Biostator system in the female patient with diabetes mellitus, complicated by the terminal stage nephropathy.



том с использованием системы «Биостатор» для эффективной корреляции гликемических колебаний в условиях полноценного парентерального питания с использованием автоматической дозирующей системы.

Таким образом, в 70–80-е гг. прошлого столетия самыми передовыми технологиями в лечении осложненных и терминальных форм сахарного диабета не только в СССР, но и в мире располагало Отделение искусственной эндокринной поджелудочной железы и имплантируемых приборов НИИТИО МЗ СССР.

Второй этап – 1984–1987 гг.

В этот период разработка дозаторов лекарственных веществ была продолжена А.А. Сеид-Гусейновым в Курганском НИИ ортопедии и травматологии в Клинико-экспериментальном отделении ангиологии и была связана с возможным их использованием для применения с компрессионно-дистракционными аппаратами Г.А. Илизарова.

В данной лаборатории ангиологии в КНИИЭКТОТ МЗ РСФСР были выполнены исследования гликемического профиля у ортопедотравматологических больных в условиях применения у них компрессионно-дистракционных аппаратов. Были разработаны две новые конструкции паракорпоральных дозаторов и выпущена техническая документация на производство:

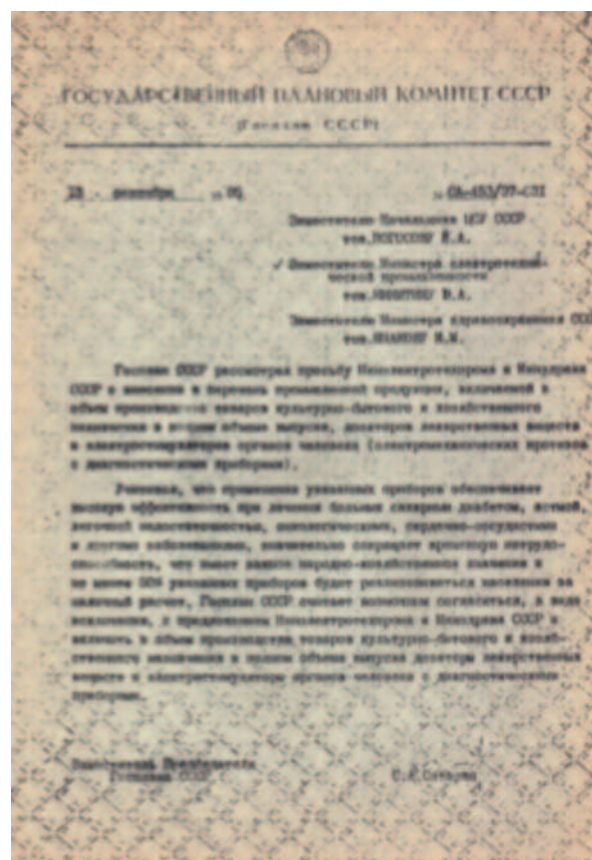
- паракорпорального дозатора с использованием электролизера (авторы Сеид-Гусейнов А.А., Филимонов А.Л.);
- паракорпорального дозатора на принципе шнека, на котором была закреплена мягкая трубка-резервуар с лекарством, а вращательное движение шнека от мотора обеспечивало вытеснение из трубки управляемой дозы лекарства (авторы Сеид-Гусейнов А.А., Филимонов А.Л.).

Третий этап – 1987–1990 гг.

В соответствии с Постановлением Госплана СССР дозаторы лекарственных веществ были включены в перечень промышленной продукции, что позволило впервые наладить их серийный выпуск в СССР (рис. 6).

Рис. 6. На фото – архивная копия письма Госплана СССР от 13.10.1985 г.

Fig. 6. The image shows the archive copy of the letter issued by the State Planning Commission of the USSR dated October 13, 1985.



В дальнейшем направления разработок и исследований формировались совместно с Министерством электротехнической промышленности СССР. Разработка осуществлялась филиалом ВНИИМ в городе Истре Московской области, где был создан специальный отдел медицинской техники по этому направлению.

В соответствии с Приказом №884 МЗ СССР от 13 июля 1987 г. была создана Проблемная научно-исследовательская клиничко-экспериментальная лаборатория электронных дозаторов лекарственных веществ ВНИИМТ МЗ СССР. Руководителем лаборатории был назначен д.м.н., профессор А.А. Сеид-Гусейнов, с клинической базой в отделениях травматологии и хирургии Истринской районной больницы.

Основными задачами созданной проблемной Клинико-экспериментальной лаборатории были обеспечение реализации серийного выпуска НДЛ-3, начатого Саранским заводом-изготовителем по разработкам Истринского отделения ВНИИЭМ, и разработка клинических методик для последующего широкого клинического применения серийных отечественных инсулиновых помп и паракорпоральных дозаторов в практическом здравоохранении СССР.

Серийному производству НДЛ-3 предшествовал длительный период клиничко-экспериментального и технического сотрудничества с Министерством электротехни-



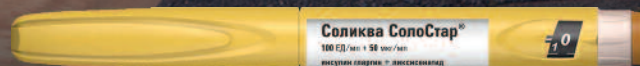
СОЛИКВА

инсулин гларгин (100 ЕД/мл) и ликсисенатид

СОВРЕМЕННЫЙ КОНТРОЛЬ HbA1c



СОЛИКВА СОЛОСТАР®



- Значимое снижение HbA1c — 74% пациентов, достигших уровня менее 7%¹
- Без дополнительного риска гипогликемии и увеличения массы тела в сравнении с базальным инсулином¹
- Ниже риск нежелательных явлений со стороны ЖКТ в сравнении с арГПП-1¹
- Простой старт и титрация по базальному инсулину²
- Всего 1 инъекция в сутки²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СОЛИКВА СОЛОСТАР®. Регистрационный номер: ЛП-004874. 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 метформином в сочетании или без сочетания с ингибиторами НГЛТ-2 (натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа) с целью улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 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 50 мкг/мл — шприц-ручка 10–40 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0,5 мкг ликсисенатида); 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). Максимальная суточная доза препарата 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 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, реакции в месте инъекции. Нечастые 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 усиливать гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы АПФ, салицилаты, дизопирамид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы МАО, пентоксифиллин, пропранолол, пропранолол, диуретики, симпатомиметические препараты (такие как эпинефрин, салбутамол, тербуталин), глюкагон, изониазид, производные фенитоина, соматостатин, гормоны щитовидной железы, эстрогены, прогестагены (например, в составе пероральных контрацептивов), ингибиторы протеза и атипичные нейролептики (например, оланзапин и клозапин). Бета-адреноблокаторы, клонидин, соли лития и этанол могут как усиливать, так и ослаблять гипогликемический эффект инсулина. Пентамидин может вызывать гипогликемию, после которой в некоторых случаях может развиваться гипергликемия. Ликсисенатид. Задержка опорожнения желудка при применении ликсисенатида может уменьшить 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:** A10AE54. **Срок годности:** 2 года. Условия хранения: хранить при температуре от 0 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. **Перед выпиской смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.**

MAT-RU-2001858-1.0-09.2020 Реклама

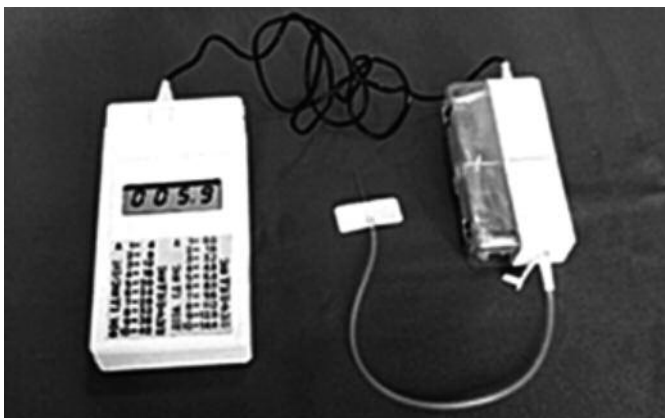
Rosenstock J. et al. // Diabetes Care. — 2016. — Vol. 39. — P. 2026–2035.
Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Соликва СолоСтар®, ЛП-004874-100620.
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт. арГПП-1 — агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. HbA1c — гликированный гемоглобин.

Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: +7-495-721-14-00, +7-495-721-14-11.

SANOFI

Рис. 7. Дозатор инсулина НДЛ-3.
Fig. 7. NDL-3 insulin dispenser.



ческой промышленности СССР, сначала во ВНИИКиЭХ МЗ СССР, в отделе «Трансплантации и искусственных органов», а затем в НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ СССР, в отделе «Искусственной поджелудочной железы и имплантируемых приборов».

Разработки велись совместно с Филиалом ВНИИЭМ Минэлектротехпрома СССР (директор Ададько В.И.) в г. Истре Московской области.

Здесь по инициативе зам. министра МЭТП СССР Ю.А. Никитина был создан специализированный отдел медицинской техники (зав. отд. Галицкий А.Б.), основным направлением деятельности которого стала разработка носимых (паракорпоральных) и вживляемых (имплантируемых) дозаторов лекарственных веществ и первой советской инсулиновой помпы, конструктивно представленной отечественным дозатором НДЛ-3 с функцией инсулиновой помпы (рис. 7). Фактически это была первая серийно производившаяся в СССР отечественная инсулиновая помпа.

Выпуск НДЛ-3 проводился в г. Саранске с 1988 по 1991 гг. Всего за три года паракорпоральных (носимых) дозаторов НДЛ-3 было выпущено более 30 000 штук. В то время все помпы, которые поставлялись в Россию из-за рубежа, работали по принципу шприцевого насоса. Отечественный НДЛ-3 работал по другому принципу. Поскольку ВНИИЭМ Минэлектротехпрома СССР имел опыт производства высокоточных микронасосов, то в нашей помпе была использована эта технология. Инсулин из пластикового гибкого резервуара поступал в насос, который прокачивал его в пластиковый катетер, соединенный с большим и подающий инсулин больному подкожно через специальную иглу, тогда так называемую бабочку. Специальных систем еще не было разработано.

В 1990-е годы выпуск был вынужденно прекращен из-за происходивших на тот момент в стране кардинальных изменений.

По клиническому применению отечественной инсулиновой помпы было защищено несколько кандидатских диссертаций (Лившиц А.Л., 1980 г.; Ремпель Г.Д., 1991 г.; Дашенко Н.П., 1991 г.), которым предшествовала докторская диссертация А.А. Сеид-Гусейнова «Искусственная эндокринная поджелудочная железа (первый отечественный опыт разработки и применения)».

Рис. 8. На фото – библиографическая редкость на сегодня, 12-й сборник «Труды института» «Серийные отечественные электронные дозаторы лекарственных средств НДЛ-3». М.: ВНИИМТ, 1989.

Fig. 8. The image shows a rare book, the digest "Proceedings of the Institute" Vol.12 "Serial Domestic Electronic Medication Dispensers NDL-3", M., VNIIMT, 1989.



По итогам клинического внедрения серийных паракорпоральных дозаторов НДЛ-3 в 1989 г. во ВНИИМТ был выпущен 12-й сборник трудов института «Серийные отечественные электронные дозаторы лекарственных средств НДЛ-3. Опыт клинического применения» (рис. 8). В сборнике нашли отражение первые в мировой практике и первые в СССР возможности клинического использования дозатора НДЛ-3, прототипа нынешнего нового паракорпорального дозатора НДЛ-4, созданного сегодня на качественно новом уровне ООО «Континенталь-МЕД».

В СССР в тот период были предприняты попытки производства еще двух конструкций инсулиновых помп. Одна из них была создана в г. Куйбышеве с участием профессора Н.И. Вербовой и А.А. Сеид-Гусейнова

Другая инсулиновая помпа была выполнена в нескольких экземплярах при участии профессора А.В. Древалю и академика И.И. Дедова.

Четвертый этап – 2002 г. по настоящее время

Научные исследования и разработки российских паракорпоральных дозаторов лекарственных веществ с функцией «инсулиновой помпы» были возобновлены в 2002 г. в Медицинском центре Российского государственного медицинского университета, где были начаты клинические исследования кардиологических осложнений у больных сахарным диабетом.

Исследования в этот период проводились на базе научно-производственной фирмы «АРТИФОР» (ген. директор Степанов Д.Н.) и тогда еще сохранившегося отделения «Искусственные органы» АМТН, НПО «Экран», под научным руководством А.А. Сеид-Гусейнова.

«АРТИФОР» предназначался для введения инсулина и мог стать первой, уже российской, инсулиновой помпой. К сожалению, эту разработку не удалось внедрить из-за прекращения финансирования и отъезда генерального директора на постоянное место жительства в Германию.

За последние годы в России, как и в СССР, было предпринято несколько незавершенных попыток по созда-

Рис. 9. Патент РФ №174832 от 03.11.2017 г. «Паракорпоральный портативный дозатор лекарственных растворов»; Регистрационное удостоверение № РЗН 2019/8259, Руководство по эксплуатации НДЛ-4.

Fig. 9. Patent of the Russian Federation No. 174832 dated November 3, 2017. Paracorporal Portable Dispenser of Medicinal Solutions; Product License No. RZN 2019/8259, NDL-4 User Manual.



нию отечественных инсулиновых помп с использованием швейцарских электроприводов и редукторов: инсулиновая помпа (производитель «Медсинтез»), инсулиновая помпа (разработчик ООО «Бета-Тех Медицина»). Последняя получила регистрационное удостоверение, но данных о начале серийного производства пока нет. Недостаток – отсутствие российских инфузионных систем.

В настоящее время подготовлены и разрешены для серийного производства и клинического применения первый российский паракорпоральный дозатор НДЛ-4 и первая российская инсулиновая помпа на его основе (рис. 9). На серийное производство в настоящее время нет средств.

Для российской инсулиновой помпы и всех других импортных инсулиновых помп, применяющихся в настоящее время на территории РФ, были созданы собственные запатентованные в России и Вьетнаме инфузионные системы (рис. 10), серийный выпуск которых подготовлен во Вьетнаме, но работы приостановлены в фазе сертификации и договоров на поставку в Россию также из-за отсутствия финансирования.

Предлагаемая инфузионная система в основном предназначена для использования с разработанным авторами дозатором НДЛ-4. Однако конструктивные особенно-

Рис. 10. Патент Вьетнам №2189 от 23.05.2017 г. «Система для подкожного введения лекарственных средств»; Патент РФ №96005 от 20.07.2010 г. «Система для подкожного введения лекарственных средств».

Fig. 10. Patent of Vietnam No. 2189 dated May 23, 2017. Subcutaneous Drug Administration System; Patent of the Russian Federation No. 96005 dated July 20, 2010. Drug System (System for Subcutaneous Administration of a Medicine).



сти позволяют использовать ее с другими конструкциями отечественных и зарубежных паракорпоральных систем, что значительно расширяет ее функциональные возможности в области медицины и нагрузку по импортозамещению для инсулиновых помп.

Заключение

Сегодня такая помпа была бы крайне полезна для практического применения в лечении сахарного диабета в России, так как это единственная импортонезависимая, полностью российская по всем компонентам инсулиновая помпа на основе паракорпорального дозатора НДЛ-4.

Однако на сегодняшний день остается открытым вопрос финансирования серийного производства российской инсулиновой помпы НДЛ-4 и универсальных отечественных инфузионных систем, подготовленных к производству в рамках российско-вьетнамского сотрудничества.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Шумаков В.И., Сейд-Гусейнов А.А., Самойлов В.Д. Первый опыт использования паракорпоральных фоновых дозаторов инсулина в терапии сахарного диабета. Трансплантация органов в клинике и эксперименте и искусственные органы. М., 1978 [Shumakov V.I., Seid-Guseinov A.A., Samoilov V.D. Pervyy opyt ispol'zovaniya parakorporal'nykh fonovykh dozatorov insulina v terapii sakharnogo diabeta. Transplantatsiya organov v klinike i eksperimente i iskusstvennye organy. Moscow 1978 (in Russian)].
2. Сейд-Гусейнов А.А. Первый отечественный опыт разработки и клинического применения искусственной эндокринной поджелудочной железы для лечения больных сахарным диабетом: дис. ... докт. мед. наук. М., 1979. С. 51–4 [Seid-Guseinov A.A. Pervyy otechestvennyi opyt razrabotki i klinicheskogo primeneniya iskusstvennoi endokrinnoi podzheludochnoi zhelezy dlya lecheniya bol'nykh sakharnym diabetom: dis. ... dokt. med. nauk. Moscow 1979. S. 51–4 (in Russian)].
3. Лившиц А.Л. Клиническое применение стационарной и паракорпоральной искусственной эндокринной поджелудочной железы при сахарном диабете: дис. ... канд. мед. наук. М., 1980. С. 100–12 [Livshits A.L. Klinicheskoe primeneniye statsionarnoi i parakorporal'noi iskusstvennoi endokrinnoi podzheludochnoi zhelezy pri sakharnom diabete: dis. ... kand. med. nauk. Moscow 1980. S. 100–12 (in Russian)].
4. Дашченко Н.П. Возможности использования серийных отечественных дозаторов лекарственных веществ в хирургическом отделении центральной районной больницы: дис. ... канд. мед. наук. М., 1991. С. 12–6 [Dashchenko N.P. Vozmozhnosti ispol'zovaniya seriinykh otechestvennykh dozatorov lekarstvennykh veshchestv v khirurgicheskom otdelenii tsentral'noi raionnoi bol'nitsy: dis. ... kand. med. nauk. Moscow 1991. S. 12–6 (in Russian)].
5. Ремпель Г.Д. Применение дозатора лекарственных веществ НДЛ 3 для региональной антибактериальной терапии в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний кости и мягких тканей конечности: дис. ... канд. мед. наук. М., 1991. С. 9–26 [Rempel' G.D. Primeneniye dozatora lekarstvennykh veshchestv NDL 3 dlya regional'noi antibakterial'noi terapii v kompleksnom lechenii gnoynovospalitel'nykh zabolevaniy kosti i myagkikh tkanei konechnosti: dis. ... kand. med. nauk. Moscow 1991. S. 9–26 (in Russian)].

6. Сейд-Гусейнов А.А., Калайда И.А., Чехонин В.П. и др. Патент РФ №174832 от 03.11.2017 г. «Паракорпоральный портативный дозатор лекарственных растворов» [Seid-Guseinov A.A., Kalaida I.A., Chekhonin V.P. i dr. Patent RF №174832 ot 03.11.2017 g. «Parakorporal'nyi portativnyi dozator lekarstvennykh rastvorov» (in Russian)].
7. Сейд-Гусейнов А.А., Nguyen Ba Anh. Патент Вьетнам №2189 от 23.05.2017 г. «Система для подкожного введения лекарственных средств» [Seid-Guseinov A.A., Nguyen Ba Anh. Patent V'etnam №2189 ot 23.05.2017 g. «Sistema dlya podkozhnogo vvedeniya lekarstvennykh sredstv» (in Russian)].
8. Сейд-Гусейнов А.А., Степанов Д.Н., Созыкина М.А. Патент РФ №96005 от 20.07.2010 г. «Система для подкожного введения лекарственных средств» [Seid-Guseinov A.A., Stepanov D.N., Sozykina M.A. Patent RF №96005 ot 20.07.2010 g. «Sistema dlya podkozhnogo vvedeniya lekarstvennykh sredstv» (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Теплова Наталья Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. E-mail: teplova.nv@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4259-0945

Natalia V. Teplova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: teplova.nv@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4259-0945

Баирова Кермен Ивановна – канд. мед. наук., доцент каф. клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. E-mail: bairova@list.ru; ORCID: 0000-0002-9391-5175

Kermen I. Bairova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: bairova@list.ru; ORCID: 0000-0002-9391-5175

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2021



CON-MED.RU

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Видеотрансляции с ключевых мероприятий для врачей

The screenshot displays the CON-MED.RU website with the following elements:

- Header:** CON-MED.RU logo and navigation menu (MED-LIBRARY, ВИДЕО, ИГРЫ, МЕРОПРИЯТИЯ, ПАРТНЕРЫ, СПЕЦПРОЕКТЫ, MEDICAL VISUAL, FERTILITY TODAY).
- Live Event:** "14 января 16:00 (МСК) Академия неврологии Сотекс Итоговая пресс-конференция".
- Interactive Section:** "Интерактивное интернет-издание для врачей DigitalDoctor".
- Актуально (Actual) Section:**
 - Advertisement for "Коллега, ищите хорошую работу?" (Colleague, find a good job?) with a "СМОТРЕТЬ" (View) button.
 - Advertisement for "СЕВЕРО-ЗАПАДНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ ПРИГЛАШАЕТ" (North-Western Society for the Study of Pain invites) with a "ВРАЧ – УРОВЕНЬ ЭКСПЕРТ" (Doctor - Expert Level) section.
 - Advertisement for "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ" (Problems of Endocrinology) journal, featuring a QR code and "читать онлайн" (Read online) button.

Онлайн-конференции
Круглые столы
Вебинары
НМО



Med-library:
профессиональные
журналы
и публикации
Спецпроекты
по актуальным
проблемам
Игры для врачей



Анонсы
предстоящих
мероприятий



Дайджесты
по материалам
симпозиумов

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ!



Легкое
и точное
управление
диабетом.
Доверяйте
подсветке!

Никогда еще мониторинг уровня глюкозы в крови не был таким ярким: точный глюкометр CONTOUR™PLUS ONE (КОНТУР ПЛЮС УАН)¹ и его важная функция smartLIGHT™ (Умная ПОДСВЕТКА) позволяют вам мгновенно понять результаты проверки уровня глюкозы в крови* с помощью желтого, зеленого или красного света. Объедините функцию smartLIGHT™ (Умная ПОДСВЕТКА) с My Patterns (Мои тенденции) в приложении CONTOUR™DIABETES (Контур Диабитис) и узнайте больше.



Ваш диабет в новом свете

Contour
plus ONE¹⁾

КОНТУР™ ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови

Узнайте больше о глюкометре CONTOUR™PLUS ONE (КОНТУР ПЛЮС УАН) и приложении CONTOUR™DIABETES (Контур Диабитис) на: contourplusone.ru

* Перед изменением целевых диапазонов глюкозы в крови необходимо обязательно проконсультироваться с врачом. Предварительно установленные целевые диапазоны глюкометра CONTOUR™PLUS ONE (КОНТУР ПЛЮС УАН) можно изменить с помощью приложения CONTOUR™DIABETES (Контур Диабитис).

Всегда проверяйте уровень глюкозы в крови вместе с цветовым индикатором, прежде чем вносить какие-либо изменения в лечение, диету или физическую нагрузку.

Ascensia (Асцензия), логотип Ascensia Diabetes Care (Асцензия Диабитис Кеа), Contour (Контур), smartLIGHT (смартЛАЙТ) являются товарными знаками и / или зарегистрированными товарными знаками Ascensia Diabetes Care Holdings AG (Асцензия Диабитис Кеа Холдингс АГ). Товарный знак Apple (Эпл) и ее логотип являются торговыми марками компании Apple Inc. (Эпл Инк.), зарегистрированной в США и других странах.

App Store (Эп Стор) является знаком обслуживания Apple Inc. (Эпл Инк.). Google Play (Гугл Плей) и логотип Google Play (гугл Плей) являются торговыми марками Google Inc. (Гугл Инк.). Все другие товарные знаки являются собственностью владельцев и используются исключительно в информационных целях. Никакие правовые отношения не вытекают из вышесказанного и не подразумеваются.

© Авторское право 2020 Асцензия Диабитис Кеа Холдингс АГ. Все права защищены.

Дата составления: сентябрь 2018. Код: EU_september_18_KG01-14. РУ №ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №ПЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

1 Bailey T. et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. Journal of Diabetes Science and Technology. 2017; Vol. 11(4):736-743



Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ И ОЗНАКОМИТЬСЯ С РУКОВОДСТВОМ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ