

Учредитель:
ООО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован в
Министерстве связи и информации РК
№12055-Ж, свид. о перерегистрации
от 14.10.2011 г.
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан.

Выпускающий редактор:
Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаев Н.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Шматова Ольга,
Карманова Нуртолкын
Технический редактор:
Орлова Светлана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка текстов
возможна только с согласия авторов.
При использовании материалов ссылка на
источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и рекламодатели.
Полученные от авторов научные статьи не
рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

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

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059, Республика Казахстан,
г. Алматы, мкр. «Самал-1», д.23, оф.13
Тел: +7(727)327 72 45, факс: +7 (727) 326 22 46
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы пр. Сейфуллина, 458/460

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал

№ 2 (6), 2012

Эндокринология. Тиреодология

Уважаемые читатели!

Шестой выпуск журнала «Человек и Лекарство–Казахстан», традиционно, начинается с интервью, в котором председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана», профессор Базарбекова Р. Б. рассказывает о современных возможностях терапии СД 2.

Проблеме лечения и профилактики сахарного диабета и его осложнений в этом номере посвящено большое количество научных статей. Все статьи представляют научный и практический интерес, поэтому мы решили ознакомить с ними своих читателей.

Врачам-эндокринологам будут полезны клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза на основе материалов Американской тиреотоксической ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов. В разделе по тиреодологии вы сможете ознакомиться с современными возможностями ультразвукового исследования в диагностике заболеваний щитовидной железы.

С этого номера появилась новая рубрика – «Клуб Эндокринологов». Рубрика начинается с вопросов диагностики и лечения акромегалии, как наиболее редкого и поздно диагностируемого заболевания.

Не обошли мы стороной и вопросы эндокринной гинекологии. Статья Копаницы О. М. раскрывает вопросы коррекции гормонального дисбаланса у женщин с поздним акне в период перименопаузы.

Круг вопросов, которые мы охватываем в журнале, с каждым разом расширяется, и мы будем рады любым конструктивным замечаниям, пожеланиям и предложениям.

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ И КОММЕНТАРИИ

Современные подходы к лечению сахарного диабета 2 типа. Новости с Конгрессов EASD, IDF 2011 г. <i>Базарбекова Р. Б.</i>	6
--	---

ОБЗОРЫ

Глибенкламид в XXI веке: хорошо не забытое старое. <i>Панькив В. И.</i>	10
Биосимиляры инсулинов: насколько подобное является подобным? <i>Лутц Хайнеманн, Маркус Хомпеш</i>	17

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Качество и изменения свойств генериков глимепирида по сравнению с Амарилом в стрессовых условиях. <i>Джузеппе Атторресе, Массимо Масси-Бенедетти</i>	30
---	----

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Оптимальное лечение диабета второго типа: доказательства. <i>С. Колагуири</i>	38
Опыт применения нового комбинированного сахароснижающего препарата Антарис М. <i>Рахимов М.Р.</i>	44
Фармакодинамические и фармакоэкономические аспекты применения антигипертензивных препаратов различных групп у пациентов с артериальной гипертензией. <i>Куркина Т.В., Свистунов А.А., Богословская С.И., Клочков В.А., Глыбочко Г.Х., Шульдяков В.А., Лучинина Е.В., Леванов А.Н.</i>	46
От тиамина к бенфотиамину: современные подходы в лечении диабетической полиневропатии. <i>Строков И.А., Строков К.И., Солуянова Т.В.</i>	54
Влияние терапии церебролизином на динамику проявлений диабетической полинейропатии. <i>Богданов Э.И., Саковец Т.Г., Гильмуллин И.Ф.</i>	58

НОВОСТИ ТИРЕОДОЛОГИИ

По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению тиреотоксикоза Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов. <i>Фадеев В. В., Корселадзе Е. А.</i>	63
Изучение эпигенетической специфичности аутоантител к тиреоидной пероксидазе при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. <i>Зубков А.В., Свиридов В.В., Кириллова Г.А., Гаврилова Н.Ф., Кузнецова Г.И., Яковлева И.В., Шамкина Е.В., Кузьмина Н.С.</i>	72
Современные возможности ультразвукового исследования в диагностике заболеваний щитовидной железы. <i>Сыч Ю. П.</i>	76
Новости мировой тиреодологии. Перевод Свиридовой М.А., Шведовой А.Е.....	82

ЭНДОКРИННАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Коррекция гормонального дисбаланса у женщин с поздним акне в период перименопаузы. <i>Копаница О. М.</i>	88
---	----

АКРОМЕГАЛИЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Акромегалия: диагностика и лечение. <i>Базарбекова Р. Б., Косенко Т. Ф.</i>	92
---	----

КЛУБ ЭНДОКРИНОЛОГОВ

Тема: Акромегалия	98
-------------------------	----

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»*

ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Журнал освещает современные подходы в диагностике, лечении, профилактике заболеваний, результаты научных исследований, оригинальные статьи, лекции, литературные обзоры, интервью с видными деятелями медицины.

Журнал имеет практическую направленность и публикует статьи ведущих специалистов Казахстана и СНГ, лидеров мнения, освещающих актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения широкого круга нозологий, оптимальные на сегодняшний день алгоритмы диагностики и терапии внутренних болезней.



ИЗДАНИЯ 2012 ГОДА:

АПТЕКИ КАЗАХСТАНА (1 журнал/квартал)
КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)
НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ (2 журнала/год)
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ПЕДИАТРИЯ (2 журнала/год)

* Журнал зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №12055–Ж

Современные подходы к лечению сахарного диабета 2 типа

Новости с Конгрессов EASD, IDF 2011 г.



Несмотря на существенные успехи в изучении механизмов формирования и лечения сахарного диабета 2 типа (СД2), многие вопросы (целевые уровни гликемии, как скоро они должны быть достигнуты, какой стратегии следует придерживаться при проведении сахароснижающей терапии и др.) продолжают оставаться предметом дискуссии. О современных возможностях терапии СД 2 беседуем с председателем РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана», зав. кафедрой эндокринологии АГИУВ, профессором **Базарбековой Риммой Базарбековной**.

Как можно охарактеризовать состояние проблемы сахарного диабета сегодня?

Многие диabetологи мира полагают, что в XXI веке СД будет представлять такую же опасность, как чума и холера в средние века. В какой-то мере они правы, поскольку распространенность заболевания приобрела масштабы эпидемии. По данным Международной Федерации Диабета (IDF/МФД) за 2011 г. число зарегистрированных больных СД на Земном шаре достигло 366 млн., что составляет более 7% взрослого населения. В частности, большое число больных СД проживает в Азиатско-Тихоокеанском регионе. Так, около 81 млн. пациентов зарегистрировано в Индии и Китае, в ОАЭ диабетом поражено 20% населения. В Казахстане по данным Национального Регистра на начало 2012 г. зарегистрировано 207 935 пациентов. И хотя СД не будет

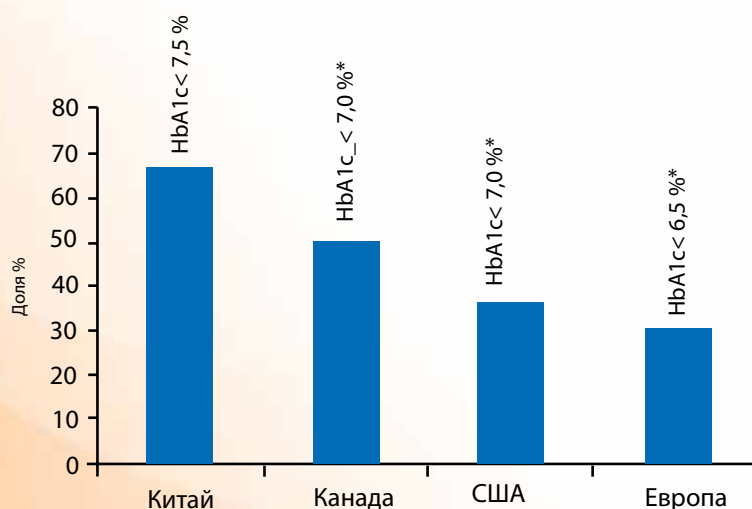
приводить к исчезновению целых городов, ассоциированные с этим заболеванием осложнения имеют весьма серьезные последствия. Коварство СД заключается в том, что он поражает преимущественно людей трудоспособного возраста.

Весьма актуальной остается проблема достижения компенсации СД. Даже в США и странах Европы 2/3 популяции больных не достигают целевых значений гликемии (рис. 1).

По данным Мураталиной А.Н. (2010 г.) в г. Алматы количество декомпенсированных больных СД 2 достигает 92%.

Сегодня СД справедливо называют сердечно-сосудистым заболеванием, поскольку основными причинами инвалидизации и смертности больных является патология сердца и сосудов. Риск смерти у пациентов с СД2 от кардиоваскулярных причин в 2-6 раз выше, чем в популяции, что следует учитывать при подборе им сахароснижающей терапии.

Доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c



На чем основаны руководства и алгоритмы лечения сахарного диабета?

Появление доказательной медицины связано с именем молодого врача Арчи Кохрэйна. Во время Гражданской войны в Испании и Второй мировой войны он высказывал опасения, что эффективность использовавшихся в тот период некоторых процедур и препаратов при лечении туберкулеза не имеет достаточной доказательной базы, и потому они могут оказаться опасными: «Я знал, что не было реальных доказательств какого-либо эффекта того, что нам приходилось предлагать в отношении туберкулеза, и я боялся, что сокращаю продолжительность жизни некоторых моих друзей ненужными вмешательствами». Развитие доказательной медицины выразилось в появлении Кохрэйновских обзоров (CochraneReviews, CochraneCollaboration). Благодаря принципам доказательной медицины мы знаем, что туберкулез обычно излечивается тройной терапией, ингибиторы АПФ надежно снижают артериальное давление, а так же то, что интенсивный контроль гликемии позволяет снизить риск осложнений диабета.

В то же время реальная жизнь изобилует обстоятельствами, которые не всегда позволяют использовать в полной мере данные рандомизированных клинических исследований. Так, мы не можем не учитывать стоимость препаратов, игнорировать требования регулирующих органов. Мы должны принимать во внимание наличие препаратов в аптечной сети и, наконец, мы не можем не учитывать мнения самих пациентов в принятии решения о том, чем им лечиться. Поэтому уни-

версальная стратегия ведения пациента учитывает не только накопленную доказательную базу, но и фармакоэкономические аспекты их применения.

Римма Базарбековна, что изменилось в современных подходах к терапии сахарного диабета 2-го типа?

Тактика лечения пациентов с СД2 меняется достаточно быстро. Но даже сегодня, в эпоху доказательной медицины врачевание было и остается искусством. Врач, занимающийся лечением диабета, должен постоянно совершенствовать свои знания, в том числе быть информированным о результатах серьезных клинических исследований. В частности, переломными в диабетологии явились недавно завершенные исследования – ACCORD, ADVANCE, VADT. Одно из них (гликемическая ветвь исследования ADVANCE) было завершено демонстрацией очевидного преимущества применявшейся стратегии, другое прервано в связи с неожиданным увеличением числа смертельных исходов (гликемическая ветвь исследования ACCORD). Их результаты значительно изменили наши представления о том, как следует лечить СД2. Основной вывод: подход к лечению должен быть индивидуальным. При выборе терапии необходимо учитывать возраст пациента, длительность болезни, наличие сосудистых осложнений, риск гипогликемических состояний и т.д. Основной целью лечения должно стать предотвращение специфических осложнений или замедление их прогрессирования. Это требует многофакторного подхода, который заключается не только в применении сахароснижающих,

антигипертензивных и гиполипидемических препаратов, но и в изменении образа жизни, включающего соблюдение диеты, физическую активность, контроль массы тела, отказ от курения. И, наконец, пациент должен уметь «управлять диабетом».

Какие целевые уровни гликемии приняты сегодня и что изменилось в алгоритмах лечения пациентов с СД 2 типа в 2011 году?

ADA/EASD с 2006 года в качестве целевого рекомендуют уровень HbA1c менее 7%. В 2011 г. IDF в обновленном руководстве по лечению СД2 также изменила целевое значение HbA1c с 6,5% на 7%.

Казахстанский Консенсус по диагностике и лечению СД (2011) предлагает врачам, занимающимся лечением больных СД2, придерживаться следующих положений:

Цели гликемического контроля должны быть индивидуальными, при этом следует учитывать: возраст пациента, длительность болезни, ожидаемую продолжительность жизни, наличие сосудистых осложнений и хронических сопутствующих заболеваний, риск гипогликемий.

Подбор лечения больным СД2 должен осуществляться пошаговым методом – в три шага (этапа), с использованием в большинстве случаев комбинированной сахароснижающей терапии.

При определении стартовой сахароснижающей терапии следует учитывать не только уровень HbA1c, но и состояние пациента, в частности, наличие сосудистых осложнений и сопутствующих заболеваний и что не менее важно – показатели гликемии. При оценке исходного уровня

НВА1с рекомендуется использовать градацию: 6,5-7,5 %, 7,6-9,0% и свыше 9, 0%.

В качестве препаратов первого шага с учетом показаний и противопоказаний могут быть применены метформин, инкретины, инсулин, или препараты сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы α -глюкозидазы, тиазолидиндионы.

Продолжительность каждого шага с учетом конкретной ситуации может колебаться от 2-3 до 6 месяцев. Для контроля эффективности сахароснижающей терапии должны использоваться НВА1с, а также динамика состояния больного и показателей гликемии.

Интересно, что в рекомендациях IDF от 2011 г. по лечению СД2 предлагается два варианта стартовой терапии. Помимо традиционного варианта, когда в качестве стартового рекомендуется использовать препарат метформина, сейчас в качестве альтернативного подхода предложено назначать препараты сульфонилмочевины и ингибиторы α -глюкозидазы.

На наш взгляд, данное предложение является вполне обоснованным, поскольку, во-первых, к назначению препаратов метформина имеются определенные противопоказания, во-вторых, некоторые больные имеют индивидуальную непереносимость их. В то же время препараты сульфонилмочевины в силу своей относительно низкой стоимости широко представлены во всех странах мира.

Кроме того, известно, что при СД2 по мере увеличения продолжительности заболевания происходит прогрессивное уменьшение количества функционирующих β -клеток, а сульфаниламиды вопреки прежним представлениям, как выяснили в последние годы, способствуют уменьшению апоптоза β -клеток поджелудочной железы.

Насколько применимо утверждение: «Класс один – эффекты разные» к классу сульфонилмочевины?

Производные сульфонилмочевины (ПСМ), наиболее часто используемые препараты при лечении СД2, являются секретатогами инсулина, т.е. основное их сахароснижающее действие связано со стимуляцией образования и высвобождения инсулина из β -клеток островков поджелудочной железы.

Однако имеющиеся на фармацевтическом рынке препараты этого класса различаются по выраженности их сахароснижающей активности. Наиболее сильным сахароснижающим действием обладают, как известно, препараты глибенкламида и хлорпропамида, что чревато развитием у больных гипогликемических состояний, нередко опасных для жизни. Именно поэтому Консенсусом по лечению СД2 ADA/EASD от 2009 г. эти препараты не рекомендуются к применению. Предлагается отдавать предпочтение глимепириду и гликлазиду.

Особое место среди препаратов сульфонилмочевины занимает гликлазид (Диабетон MR). Являясь высокоэффективным сахароснижающим препаратом, он обладает рядом важных дополнительных качеств. Во-первых, благодаря наличию гидрофильного матрикса, что способствует его модифицированному высвобождению, он обеспечивает эффективное 24-часовое действие при однократном приеме во время завтрака. Во-вторых, он имеет отличную переносимость даже в высоких дозах (90-120 мг). А за счет обратимого связывания гликлазида с β -клеткой секреция инсулина происходит лишь при повышении уровня гликемии, чем обусловлена низкая частота гипогликемий.

Примечательно, что для Диабетона MR характерна и так называемая β -селективность, т.е.

избирательное связывание с рецепторами только β -клеток, в то время как другие ПСМ связываются с подобными рецепторами на клетках миокарда, блокируя защитные механизмы сердца при его ишемии.

В клинических исследованиях доказано, что при использовании Диабетона MR риск смерти от инфаркта миокарда снижается на 13% по сравнению с другими препаратами ПСМ. Это замечательный кардиозащитный эффект. Не случайно в ряде зарубежных формуляров констатируется, что для пациентов пожилого возраста и людей, например, с ишемической болезнью сердца препаратом выбора может быть именно Диабетон MR.

Чем обусловлено появление новой формы препарата – Диабетона MR 60 мг?

В Казахстане и мире для лечения больных СД2 уже более 10 лет успешно применяется Диабетон MR 30 мг. Эффективность препарата исследована и подтверждена широкой клинической практикой и данными рандомизированных клинических исследований (ADVANCE). Причем, в исследовании ADVANCE 70% пациентов, успешно леченных гликлазидом MR, получали препарат в дозе 120 мг в день. Вероятно, с этим и связано появление названной дозировки. На мой взгляд, таблетки, содержащие 60 мг вместо старых форм по 30 мг, гораздо более удобны для применения и будут способствовать повышению комплаентности.

В заключение хочется подчеркнуть, что лечение пациента с СД2, как и с любым другим заболеванием – процесс творческий, в котором не приемлемы шаблоны. Кроме того, диабетология – наука, постоянно обновляющаяся, в связи с чем на смену представлениям, существующим сегодня, уже завтра могут придти совершенно новые, кардинально отличающиеся от привычных.

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС – 2012

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

6–7 ноября Алматы

8 ноября Шымкент

9 ноября Астана

Направления Конгресса:

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

Ведущие
ученые
Казахстана,
России,
Украины

Генеральный спонсор



**Лекции, мастер-классы,
круглые столы, симпозиумы**

По вопросам участия обращаться по тел: +7(727)327 72 45 моб: +7 (701)724 08 18
e-mail: acg-68@mail.ru, masters.trade@mail.ru

Глибенкламид в XXI веке: хорошо не забытое старое



Панькив В.И.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Глибенкламид (глибурид) – представитель второго поколения производных сульфонилмочевины (ПСМ), один из самых популярных и изученных сахароснижающих препаратов, который с 1969 г. широко используется во многих странах как надежное и проверенное средство терапии сахарного диабета (СД) 2-го типа при неэффективности мероприятий по изменению образа жизни.

Несмотря на появление новых ПСМ с улучшенными характеристиками, а также противодиабетических медикаментов с другими механизмами действия, ставить точку в истории глибенкламида рано. В экспериментальных и клинических исследованиях глибенкламид не только является эталоном для оценки эффективности новых молекул и терапевтических подходов, но и демонстрирует потенциально полезные дополнительные свойства. В данном обзоре сделана попытка систематизировать традиционные представления и новую информацию о фармакодинамике и сферах применения глибенкламида в клинической практике.

Механизмы действия и сахароснижающий эффект

Основной механизм действия глибенкламида, как и других ПСМ, хорошо изучен на молекулярно-рецепторном уровне. Глибенкламид блокирует АТФ-зависимые калиевые каналы (K^+ -АТФ-каналы), расположенные на плазматической мембране

β -клеток поджелудочной железы. Прекращение поступления в клетку калия приводит к деполяризации мембраны и притоку ионов Ca^{2+} через потенциалзависимые кальциевые каналы. Повышение внутриклеточного содержания кальция посредством активации кальций/кальмодулинзависимой протеинкиназы II стимулирует экзоцитоз секреторных гранул с инсулином, в результате чего гормон поступает в межклеточную жидкость и кровь. Неодинаковая аффинность ПСМ к рецепторам β -клеток обуславливает их различную сахароснижающую активность. Глибенкламид обладает самым высоким сродством к рецепторам сульфонилмочевины на β -клетках и самым выраженным сахароснижающим эффектом в классе ПСМ [1]. Эффект стимуляции секреции инсулина напрямую зависит от принятой дозы глибенкламида и проявляется как в условиях гипергликемии, так и при нормальном уровне глюкозы крови или гипогликемии [2, 3].

Все ПСМ в той или иной степени оказывают внепанкреатические (периферические) эф-

фекты, которые заключаются в повышении чувствительности периферических тканей, в первую очередь жировой и мышечной, к действию инсулина и улучшении усвоения глюкозы клетками [4]. Увеличение чувствительности тканей к инсулину под действием глибенкламида не зависит от уровней гликемии и инсулинемии, а реализуется посредством активации рецепторной тирозинкиназы, которая стимулирует синтез гликогена в мышечной ткани. Установлено, что глибенкламид повышает коэффициент активности гликогенсинтетазы до 45-50% от максимального эффекта инсулина, а глицерин-3-фосфатацилтрансферазы – до 35-40% [3]. Внепанкреатический механизм действия глибенкламида способствует утилизации дополнительного количества глюкозы и снижению уровня гликемии [5, 6]. Таким образом, восстанавливая адекватную секрецию инсулина и повышая чувствительность к инсулину периферических тканей, глибенкламид влияет на ключевые звенья патогенеза СД 2-го типа.

Эффективность и безопасность. Влияние на течение СД 2-го типа

Снижение уровня глюкозы крови и устранение симптомов СД, вызванных гипергликемией, не может считаться критерием эффективности сахароснижающего средства. Обязательным требованием является не только достижение и удержание адекватного контроля гликемии, но и способность препарата предупреждать макро- и микрососудистые осложнения СД, от которых погибает большинство больных. В этом отношении глибенкламид можно считать самым изученным ПСМ второго поколения, поскольку во всех крупных многоцентровых исследованиях, посвященных лечению СД 2-го типа и оценке отдаленных последствий заболевания, участвовали группы пациентов, которые принимали глибенкламид как самый популярный и доступный во многих странах сахароснижающий агент.

В одном из крупнейших исследований за всю историю диабетологии – UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) было показано, что на фоне сахароснижающей терапии частота микро- и макрососудистых осложнений снижается прямо пропорционально уменьшению уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c), то есть любая сахароснижающая терапия, в том числе с использованием ПСМ, которая способствует контролю гликемии, улучшает прогноз у больных СД 2-го типа.

В ходе исследования UKPDS (протокол 33) со средним сроком наблюдения 10 лет интенсивная терапия ПСМ (пациенты принимали хлорпропамид, глибенкламид или глипизид) или инсулином позволила снизить риск развития всех микрососудистых осложнений, включая ретинопатию, требующую фотокоагуляции, на 25% ($p=0,0099$)

в сравнении с группой немедикаментозного ведения больных. За счет выраженного снижения частоты микрососудистых осложнений отмечалось статистически достоверное влияние интенсивной глюкозоснижающей терапии на комбинированную конечную точку исследования (-12% ; $p=0,029$), которая включала любые осложнения СД (внезапная смерть, смерть от гипер- или гипогликемии, фатальный или нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), развитие стенокардии, сердечной недостаточности, инсульта, почечной недостаточности, ампутация конечностей, кровоизлияние в стекловидное тело, ретинопатия, требующая фотокоагуляции, слепота, удаление катаракты). При этом влияние на все конечные точки оказалось сопоставимым для хлорпропамида, глибенкламида и инсулинотерапии. В группах лечения ПСМ у пациентов реже развивались гипогликемические состояния и отмечался меньший прирост массы тела по сравнению с группой инсулинотерапии, что также важно в аспекте приверженности больных к терапии [7].

По завершении исследования UKPDS часть пациентов была включена в дальнейшее наблюдение длительностью 10 лет. Таким образом, появилась возможность проследить эффекты интенсивной сахароснижающей терапии в течение 20 лет после первичной диагностики СД 2-го типа. В группе приема ПСМ или инсулинотерапии частота микрососудистых осложнений диабета к моменту окончания периода наблюдения высокодостоверно снизилась на 24% ($p=0,001$), а частота инфаркта миокарда – на 15% ($p=0,01$) [8]. Таким образом, прием ПСМ, в частности глибенкламида, доказанно снижает риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД 2-го типа в течение длительного времени.

Кардиоваскулярные эффекты

Среди причин смерти больных СД 2-го типа сердечно-сосудистые заболевания составляют почти 60%. Уже на этапе дебюта СД 2-го типа частота сосудистых катастроф увеличивается в 2-5 раз по сравнению с общей популяцией [9, 10]. Те или иные признаки поражения сосудов наблюдаются у всех больных, что позволяет рассматривать диабет как сердечно-сосудистую патологию на фоне глубокого нарушения обмена веществ. Известно, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия играют важную роль в развитии артериальной гипертензии, дислипидемии и атеросклероза. Кроме того, гиперинсулинемия является независимым фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС).

Аспекты кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих средств, с одной стороны и возможности снижения сердечно-сосудистого риска путем оптимизации терапии СД, с другой, были и остаются темами отдельных дискуссий и научного поиска.

В 70-х годах прошлого столетия появились данные о том, что на фоне приема ПСМ первого поколения, в частности толбутамида, повышается риск сердечно-сосудистой смерти [11]. В дальнейшем прицельному изучению на кардиоваскулярную безопасность подвергались все новые сахароснижающие средства. Проведено немало специальных исследований, посвященных оценке сердечно-сосудистых исходов на фоне лечения СД 2-го типа различными ПСМ, однако кардиотоксичность этого класса препаратов или отдельных его представителей не подтвердилась. Приведем лишь самые свежие данные.

Систематический обзор по проблеме долгосрочных сердечно-сосудистых исходов пероральной сахароснижающей терапии. В анализ включены данные 40

контролируемых исследований, в которых регистрировались кардиоваскулярные события (в основном инфаркт миокарда и инсульты) у пациентов с СД 2-го типа, получающих ПСМ второй генерации, бигуаниды, тиазолидиндионы или меглитиниды. Статистический анализ не выявил ассоциации приема сахароснижающих препаратов с повышением частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также общей смертности [12].

В 2010 г. российские авторы проанализировали литературные источники в поисках информации о частоте сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии СД 2-го типа секретагогами, в том числе ПСМ. В результате поиска обнаружены три рандомизированных контролируемых исследования с общим числом пациентов 2822 и длительностью наблюдения от 1 до 10 лет, в которых оценивался риск кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД 2-го типа. Сравнивая монотерапию глибенкламидом и другими секретагогами (хлорпропамидом, репаглинидом и глимепиридом), авторы не выявили статистически значимых отличий между группами (относительный риск для глибенкламида по сравнению с хлорпропамидом, репаглинидом и глимепиридом – 0,84; 95% доверительный интервал 0,56-1,26) [13].

Возможные механизмы влияния ПСМ на сердце и сосуды прояснялись по мере совершенствования методов изучения молекулярно-рецепторных взаимодействий препаратов. В середине 1990-х годов в экспериментах *in vitro* было показано, что глибенкламид способен блокировать АТФ-зависимые калиевые каналы не только на мембранах β -клеток поджелудочной железы, но и в кардиомиоцитах. Клиническое значение такой неселективности до сих пор до конца не известно, тем более что кардиотропность

глибенкламида не подтвердилась *in vivo*: установлено, что кардиомиоцит имеет существенно более низкую чувствительность к ПСМ, чем β -клетка [14-16]. Длительная блокада K^+ -АТФ-каналов кардиомиоцитов большими дозами ПСМ в условиях эксперимента с моделированием ишемии миокарда усугубляла нарушения обмена калия в кардиомиоцитах. Теоретически это может отрицательно влиять на исходы инфаркта миокарда (ИМ) у больных СД 2-го типа [17, 18]. Однако в клинических исследованиях эта гипотеза не подтвердилась.

В проспективном исследовании LAMBDA предшествующий прием глибенкламида, как и других ПСМ, не оказывал отрицательного влияния на уровень выживаемости больных с СД 2-го типа после перенесенного ИМ [19].

В ретроспективном анализе оценивались уровни смертности от ИМ у 409 пациентов с СД 2-го типа, которые до инфаркта принимали пероральные сахароснижающие средства. После исключения пациентов, которые принимали производные сульфонилмочевины первого поколения, бигуаниды или тиазолидиндионы, смертность анализировали у оставшихся 386 больных, получавших ПСМ второго поколения ($n=120$), инсулин ($n=180$) или немедикаментозное лечение диабета ($n=86$). После статистического исключения таких факторов, как возраст, пол, сердечная недостаточность, длительность СД, почечная дисфункция, проведение реперфузии или реваскуляризации миокарда, оказалось, что на фоне приема ПСМ летальность от ИМ была достоверно меньшей, чем в группе инсулинотерапии (относительный риск 0,41; 95% доверительный интервал 0,21-0,80; $p=0,009$) [20].

С другой стороны, если предположить, что глибенкламид действительно взаимодействует с K^+ -АТФ-каналами кардиомио-

цитов, то этот механизм хорошо объясняет выраженное антиаритмическое действие препарата при остром инфаркте миокарда. Глибенкламид обладает наиболее выраженным антиаритмическим эффектом по сравнению с другими ПСМ, включая гликлазид как наиболее аритмогенный препарат, и глимепирид, который практически не связывается с рецепторами к сульфонилмочевине в миокарде. Антиаритмический эффект глибенкламида связывают с его свойством закрывать АТФ-зависимые K^+ -каналы (блокада затрагивает порядка 10% каналов) и предотвращать чрезмерную потерю ионов K^+ клетками миокарда при выраженной ишемии. В некоторых клинических исследованиях получены доказательства того, что у пациентов с СД 2-го типа, которые принимали глибенкламид, в условиях развившейся ишемии снижается вероятность развития желудочковой аритмии и фибрилляции – частых причин смерти пациентов в остром периоде ИМ [21].

В одном из исследований регистрировали аритмические осложнения острого ИМ у 232 пациентов с СД 2-го типа. 106 из них получали для лечения СД глибенкламид (группа 1), 126 лечились другими сахароснижающими средствами или не получали медикаментозной терапии (группа 2). Контрольную группу составили 830 больных ИМ без СД. В результате фибрилляция желудочков достоверно реже возникала у пациентов первой группы (1,9%) по сравнению с группой 2 (7,9%) и контролем (9,9%) [22].

Частота аритмий и смертность от ИМ у пациентов с СД 2-го типа изучались в ретроспективном исследовании по данным 5715 историй болезни пациентов, госпитализированных с диагнозом ИМ, у 745 из которых был СД 2-го типа. Уровень 28-дневной летальности составил 12 % у пациентов без СД и 28,1 % у пациентов

с СД ($p < 0,001$). Частота развития фибрилляции желудочков, послужившей причиной смерти у пациентов, страдавших СД и получавших глибенкламид, была аналогична таковой у пациентов без СД (11,8 и 11,0 % соответственно), однако была меньше, чем у пациентов, принимавших гликлазид (18 %, $p < 0,05$) или инсулин (22,8%, $p < 0,05$) [23].

Таким образом, накопленные к настоящему времени доказательные данные свидетельствуют о том, что глибенкламид и другие ПСМ не повышают кардиоваскулярный риск, поэтому наличие у больного ИБС не должно влиять на выбор сахароснижающего препарата из данной группы. Кроме того, результаты ряда клинических исследований указывают на наличие у глибенкламида опосредованного антиаритмического эффекта, который проявляется на фоне критической ишемии миокарда и, по всей видимости, обусловлен неселективностью блокирования АТФ-зависимых калиевых каналов кардиомиоцитов.

Риск гипогликемии и значение лекарственной формы

Самая высокая аффинность к рецепторам K^+ -АТФ-каналов β -клеток поджелудочной железы и самый мощный сахароснижающий эффект глибенкламида в своем классе объясняют повышенный риск развития гипогликемических состояний, которого, однако, можно избежать при соблюдении мер предосторожности, связанных с режимом питания пациентов и дозированием препарата. Гипогликемия может быть обусловлена пропусками приемов пищи, интенсивной физической нагрузкой и быстрым титрованием дозы глибенкламида.

Особенностью традиционных лекарственных форм глибенкламида является медленное и постепенно нарастающее наступление

сахароснижающего эффекта. Это связано с медленной абсорбцией препарата и его низкой биодоступностью, что повышает вероятность развития гипогликемии в постабсорбционном периоде, особенно при приеме больших доз (10 мг и более). Решить эту проблему позволяет микронизированная форма глибенкламида, которая практически вытеснила обычные таблетки препарата из практики. Микронизация – технология уменьшения размера частиц препарата для увеличения степени его растворимости и площади всасывания в желудочно-кишечном тракте.

Микронизированный глибенкламид обеспечивает целый ряд преимуществ. Микронизация позволяет повысить биодоступность и длительно поддерживать терапевтическую концентрацию препарата в крови при приеме в более низких дозах. Если биодоступность глибенкламида в обычных таблетках по 5 мг составляет 29-69%, то в микронизированной форме приближается к 100%.

В Казахстан микронизированная форма глибенкламида в таблетках по 3,5 мг представлена компанией «Берлин-Хеми» и хорошо известна эндокринологам под названием Манинил 3,5. Манинил – первый препарат глибенкламида в микронизированной форме, который с 1985 года позволяет контролировать СД у миллионов больных по всему миру. За более чем 40-летний период применения Манинила в лечении СД 2-го типа накоплен огромный исследовательский и практический опыт, препарат заслужил хорошую репутацию у врачей и пациентов.

Полное высвобождение действующего вещества происходит в течение 5 мин после растворения таблетки, а терапевтическая концентрация в крови достигается в течение 15-30 мин. Благодаря высокой биодоступности суточную дозу Манинила можно

уменьшить на 30-40% по сравнению с приемом обычных таблеток глибенкламида. Период полувыведения микронизированной формы составляет 1,5-3,5 ч, а длительность сахароснижающего действия достигает 24 ч. Благодаря оптимальной фармакокинетике для круглосуточного контроля гликемии Манинил достаточно принимать 1-2 раза в сутки непосредственно перед приемом пищи. Пик сахароснижающего действия микронизированного глибенкламида почти полностью совпадает с фазой постабсорбционной гипергликемии, что способствует снижению риска развития гипогликемических состояний между приемами пищи.

Высокая безопасность глибенкламида подтверждена доказательными данными. Частота гипогликемий на фоне лечения глибенкламидом в условиях реальной клинической практики остается невысокой. В проспективном исследовании на большой выборке больных СД 2-го типа частота тяжелых гипогликемий, расцененных как такие, которые требовали внутривенного введения глюкозы или глюкагона, составила 5,6 на 1000 пациенто-лет применения глибенкламида, хотя и была выше, чем у пациентов, принимавших глимепирид [24].

В уже упоминавшемся систематическом обзоре, посвященном сравнению параметров безопасности ПСМ и других секретогогов [13], оценивалась частота гипогликемий у пациентов, получавших монотерапию глибенкламидом по сравнению с монотерапией хлорпропамидом, глипизидом, глимепиридом, гликлазидом, репаглинидом и натеглинидом. В 3 из 11 отобранных для анализа рандомизированных контролируемых исследований с участием в общей сложности 4713 пациентов и длительностью наблюдения от 8 недель до 5 лет было показано, что частота гипогликемий на фоне терапии

глибенкламидом действительно выше по сравнению с другими сахароснижающими препаратами. Однако следует учесть, что в этих исследованиях назначался немикронизированный глибенкламид в максимальной дозе 10 мг/сут. В остальных 8 проспективных исследованиях статистически значимых отличий по частоте гипогликемий между глибенкламидом и другими секрететагогами отмечено не было, притом что в 5 исследованиях также применялся немикронизированный глибенкламид. В двух исследованиях микронизированный глибенкламид сравнивали с репаглинидом. Относительный риск гипогликемий в группах глибенкламида и репаглинида был сопоставимым и составил 0,93 (95% ДИ 0,39-2,24) и 0,97 (95% ДИ 0,51-1,83) соответственно.

Таким образом, при сравнении монотерапии глибенкламидом и другими секрететагогами в исследованиях, выполненных независимо друг от друга разными авторами, не было получено доказательств повышения риска развития гипогликемических эпизодов на фоне терапии глибенкламидом. Применение микронизированных форм глибенкламида позволяет снизить риск этого распространенного осложнения сахароснижающей терапии.

Новые горизонты. Нейропротективный эффект при ишемическом инсульте

СД является одним из сосудистых факторов риска инсульта и значительно отягощает его течение. Как показало исследование UKPDS, поддержание контроля гликемии на фоне интенсивной сахароснижающей терапии уменьшает риск всех макрососудистых осложнений диабета, в том числе мозгового инсульта. С другой стороны, относительно недавно были получены данные

о том, что некоторые сахароснижающие средства, в частности глибенкламид, обладают специфическими механизмами нейропротекции в условиях острого нарушения мозгового кровообращения.

В экспериментальных работах, показано, что ишемия клеток центральной нервной системы стимулирует экспрессию на мембранах нейронов неселективных Ca^{2+} и АТФ-зависимых катионных каналов особого типа (NCCa-АТФ). При истощении запасов АТФ повышается проницаемость этих каналов для ионов натрия и молекул воды, что может играть роль в патогенезе отека мозга и повышении летальности [25, 26]. Подобно калиевым АТФ-зависимым каналам β -клеток поджелудочной железы, проницаемость NCCa-АТФ регулируется рецепторами к сульфонилмочевине 1-го типа (SUR1) и может быть заблокирована препаратами класса ПСМ, например глибенкламидом. На модели ишемического инсульта у грызунов инфузии глибенкламида действительно предотвращали расширение зоны инфаркта мозга и снижали смертность в 2 раза [27].

Гипотеза об улучшении исходов ишемического инсульта у больных СД 2-го типа, которые принимали ПСМ, проверялась в ретроспективном исследовании Н. Kunte и соавторов [28]. Анализировались данные 90 пациентов с инсультом, развившимся на фоне СД 2-го типа, 36 из которых до инсульта и во время госпитализации принимали глибенкламид, глимепирид или гlibорнурид. Пациенты, которые получали ПСМ до инсульта, но в силу тяжести состояния и нарушения глотания прекратили их прием после госпитализации, исключались из анализа. После всех исключений анализировались данные 33 пациентов группы ПСМ и 28 контрольной группы. В результате пациенты,

принимавшие ПСМ, на момент выписки имели достоверно лучшие неврологические исходы инсульта по сравнению с контрольной группой (улучшение по шкале NIHSS более чем на 4 балла или нулевая оценка; $p=0,007$) и были функционально более независимыми (оценка по модифицированной шкале Ренкина ≤ 2 балла; $p=0,035$). Динамика гликемии за период стационарного лечения не влияла на исходы инсульта. Прогноз зависел от подтипа инсульта: наилучшие результаты лечения отмечались у пациентов с атеросклеротической окклюзией крупных мозговых артерий или кардиоэмболическим инсультом, в то время как на течение лакунарных (мелкоочаговых) инсультов прием ПСМ после исключения всех остальных факторов практически не влиял. Несмотря на ретроспективность исследования и малый размер выборки, авторы заключили, что прием ПСМ до и во время острой фазы ишемического инсульта у пациентов с СД 2-го типа может улучшать неврологические исходы. Однако для окончательного ответа на вопрос о наличии у ПСМ нейропротективного эффекта необходимо провести проспективные рандомизированные исследования.

Применение при гестационном диабете

Проблема гестационного сахарного диабета (ГСД) приобретает все большую актуальность в связи с повсеместным увеличением распространенности данной патологии и неблагоприятными перинатальными исходами. В большинстве стран, в том числе и в Украине, для лечения ГСД применяется только инсулинотерапия. Беременность является противопоказанием к назначению большинства пероральных сахароснижающих препаратов, в том числе ПСМ, однако в литературе появляется все больше данных в пользу их при-

менения при ГСД как безопасной, удобной и фармакоэкономически выгодной альтернативы. Препаратом выбора стал глибенкламид, который не проникает через гематоплацентарный барьер, а следовательно, не попадает в кровоток плода [29]. По данным большинства авторов, проводивших клинические исследования пероральной сахароснижающей терапии у беременных, эффективность глибенкламида в достижении целевых уровней гликемии составляет 80-85%, что сравнимо с результатами введения инсулина. При этом назначение перорального препарата имеет неоспоримые преимущества: неинвазивность и возможность пациенткам самостоятельно проводить лечение под контролем врача.

Аспекты безопасности ПСМ при гестационном диабете достаточно подробно изучены в клинических исследованиях. Их объединенный анализ (4 рандомизированных клинических исследования с участием в общей сложности 1229 беременных) не выявил различий в эффективности контроля гликемии, а также материнских и неонатальных исходах при лечении ГСД пероральными сахароснижающими средствами по сравнению с традиционной стратегией инсулинотерапии. Между группами глибенкламида и инсулина не различались частота проведения кесарева сечения, средняя масса тела новорожденных и частота врожденных аномалий развития [30].

В некоторые клинические руководства глибенкламид уже включен как препарат выбора для лечения ГСД. Например, Национальный институт качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence) рекомендует для контроля гликемии при ГСД применять человеческие инсулины короткого действия, аналоги инсулина

и/или пероральные сахароснижающие средства – метформин и глибенкламид. Для лечения СД 2-го типа у беременных ПСМ, как и прежде, противопоказаны [31].

Премия Крейцфельда-2010 – признание успеха

Значение глибенкламида, в частности его микронизированной формы, для мировой диабетологии было по достоинству оценено престижной фармацевтической премией Крейцфельда (H.G. Creutzfeldt Drug Prize)1, присужденной в июле 2010 г. за разработку препарата Манинил в рамках ежегодного конкурса лекарственных средств, который проводится Институтом им. Г.Г. Крейцфельда (г. Киль, Германия). Экспертное обоснование номинирования препарата класса производных сульфонилмочевины Манинил (глибенкламид) на премию Крейцфельда 2010 г.

Лечение СД основано на сочетании немедикаментозных подходов и лекарственной терапии. Первичные цели лечения каждого пациента – адекватный контроль обмена веществ и профилактика микро- и макрососудистых осложнений диабета. Для достижения этих целей помимо современных средств фармакотерапии следует уделять внимание повышению осведомленности больных о своем заболевании. Для антигипергликемической терапии СД 2-го типа в настоящее время применяются следующие пероральные противодиабетические средства:

1. Препараты без тропности к β-клеткам поджелудочной железы:

- метформин;
- ингибиторы альфа-гликозидазы;
- тиазолидиндионы (лиганды рецепторов PPAR-γ).

2. β-цитотропные средства:

- производные сульфонилмочевины;

- аналоги сульфонилмочевины.

3. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4).

При назначении фармакотерапии СД 2-го типа в первую очередь следует использовать сахароснижающие препараты, эффективность и безопасность которых доказаны в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях с достаточно длительными сроками наблюдения. Этому критерию полностью соответствует глибенкламид. Глибенкламид (Манинил) стимулирует секрецию инсулина посредством ингибирования АТФ-зависимых калиевых каналов на плазматической мембране β-клеток поджелудочной железы. Этот эффект дозозависим и проявляется как при повышенном, так и при нормальном или сниженном уровнях глюкозы крови.

Критерий 1. Эффективность, подтвержденная многолетней клинической практикой

Начиная с 1969 года выраженный антигипергликемический эффект глибенкламида доказан в многочисленных клинических исследованиях и в повседневной практике. При монотерапии у пациентов с СД 2-го типа отмечается снижение уровня HbA1c на 1,2-1,9% в зависимости от исходного уровня.

Критерий 2. Препарат предотвращает отдаленные последствия заболевания

Согласно результатам исследования UKPDS, снижение HbA1c на 1% уменьшает относительный риск развития инфаркта миокарда на 14 %, а макрососудистых осложнений – на 37% (UKPDS 35//BMJ. – 2000. – 321. – 405-12). Показанием к монотерапии глибенкламидом в сочетании с немедикаментозными методами лечения СД 2-го типа служит непереносимость метформина или

наличие противопоказаний к его назначению.

**Критерий 3.
Эффективность
и безопасность
подтверждены
в долгосрочных
клинических
исследованиях**

Эффективность и безопасность демонстрирует, в частности, тот факт, что глибенкламид оказался единственным из доступных в Германии препаратов сульфонилмочевины, применение которого привело к достоверному снижению частоты микрососудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа.

Индивидуальный подбор дозы облегчается благодаря наличию в Германии четырех дозировок Манинила: 1; 1,75; 3,5 и 5 мг. В соответствии с действующими рекомендациями по антигипергликемической терапии у пациентов с СД 2-го типа (Немецкое общество по изучению сахарного диабета) глибенкламид следует назначать для приема один раз в сутки (утром в дозе до 7 мг) во избежание развития (ночной) гипогликемии. В связи с тропностью препарата к β -клеткам поджелудочной железы на фоне терапии глибенкламидом могут возникать такие побочные эффекты, как увеличение массы тела и гипогликемия.

Однако при соответствующем обучении пациентов (вовремя принимать пищу) и при правильном подборе дозы в большинстве случаев их можно избежать (в том числе при назначении комбинированной терапии). Повышение риска сердечно-сосудистых событий на фоне монотерапии глибенкламидом не доказано. Противопоказания к назначению глибенкламида такие же, как для всех производных сульфонилмочевины: СД 1-го типа, резекция поджелудочной железы, тяжелая патология почек и печени, беременность и период грудного вскармливания.

Таблица 1. Список основных лекарственных средств ВОЗ 16-го пересмотра (2010). Инсулины и другие противодиабетические средства

Инсулины и другие противодиабетические средства	
Глибенкламид	Таблетки 2,5; 5 мг
Инсулин для инъекций (растворимый)	Инъекции 40 Ед/мл во флаконах по 10 мл; 100 Ед/мл во флаконах по 10 мл;
Инсулин средней продолжительности действия	Инъекции 40 Ед/мл во флаконах по 10 мл; 100 Ед/мл во флаконах по 10 мл;
Метформин	Таблетки 500 мг (гидрохлорид)

**Критерий 4.
Препарат легко
комбинируется с другими
лекарственными
средствами**

Помимо высокой эффективности и хорошей переносимости большим преимуществом глибенкламида является его совместимость с другими противодиабетическими препаратами. Показано, что комбинация глибенкламида с метформином приводит к дополнительному улучшению метаболического контроля. Если монотерапия глибенкламидом не обеспечивает должного эффекта, к нему также можно присоединить ингибитор альфа-глюкозидазы или агонист рецепторов PPAR- γ (при непереносимости метформина или наличии противопоказаний). Также возможно назначение тройной комбинации глибенкламид+метформин+глитазон (см. рекомендация 2008 года).

**Критерий 5.
Возможность
применения у пожилых
пациентов и больных
с множественной
коморбидностью**

Преимущества глибенкламида у пациентов старших возрастных групп убедительно показаны как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Глибенкламид также можно назначать больным с множественными сопутствующими заболеваниями и

факторами риска дополнительно к другим лекарственным средствам с учетом противопоказаний.

**Критерий 6.
Наличие в списке
основных лекарственных
средств ВОЗ**

Глибенкламид включен в перечень основных лекарственных средств ВОЗ 16-го пересмотра (март, 2010 г.) (табл. 1).

**Критерий 7.
Экономическая выгода от
применения**

Даже с учетом известных противопоказаний глибенкламид играет решающую роль в пероральной терапии СД 2-го типа по социально-экономическим соображениям: доступность глибенкламида позволяет существенно экономить в сравнении с другими производными сульфонилмочевины, глинидами и более современными классами препаратов. Это относится и к случаям монотерапии при невозможности назначения метформина, и к применению глибенкламида в комбинированной терапии.

Лечение глибенкламидом (Манинил) обеспечивает выраженный клинический эффект, предупреждает отдаленные осложнения диабета, хорошо переносится и может проводиться как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Это также отмечено в обновленных рекомендациях Немецкого общества по изучению сахарного диабета.

Биосимиляры инсулинов: насколько подобное является подобным?

Лутц Хайнеманн, Ph.D.^{1,2} и Маркус Хомпеш, M.D.²

Биосимиляры инсулинов (БИ) рассматриваются рядом компаний в качестве коммерчески привлекательных продуктов. Для получения утверждения в Европейском Союзе (ЕС) или Соединенных Штатах Америки (США), где на рынке до сих пор нет ни одного БИ, производителю необходимо продемонстрировать, что данный БИ обладает профилем безопасности и эффективности, подобным профилю «оригинального» препарата инсулина, который уже имеется на рынке. Как бы тривиально это не показалось на первый взгляд, это совсем не тривиально по целому ряду причин, которые будут рассмотрены в данной статье. Как и при производстве белков, в структуре молекулы инсулина могут произойти изменения (которые могут иметь серьезные последствия в результате индуцированных ими биологических эффектов), поэтому строгая и тщательная оценка абсолютно необходима. Пример неудачной заявки компании Марвел, которую она подала в Европейское агентство по оценке лекарственных средств, позволяет понять регуляторные и клинические проблемы, связанные с вопросом о БИ. Несмотря на то, что сложный процесс утверждения БИ может рассматриваться как барьер, препятствующий проникновению компаний на определенные рынки, будет справедливым заметить, что вопросы потенциальной безопасности и эффективности БИ являются очень важными и уместными, и требуют, чтобы процесс утверждения был скрупулезным и доказательным.

Введение

Целью данной статьи является обобщение современных взглядов на биосимиляры инсулинов (БИ) и соответствующие нормативные положения США и ЕС. В связи с тем фактом, что ни один БИ до сих пор не получил утверждения в Евросоюзе или Соединенных Штатах, пример неудачной заявки на БИ, поданной компанией Марвел в Евросоюзе, будет подвергнут детальному рассмотрению.

Этот пример подчеркивает сложность того подхода, который применяется регуляторными органами в отношении БИ. Нет официальных данных о том, сколько заявок на БИ было подано, но с

уверенностью можно сказать, что они были, и их было, по меньшей мере, несколько.

Разночтение терминов

Для обозначения БИ используются различные термины, что является источником разногласий:

- Воспроизведенные биопрепараты или ВБ. Этот термин предпочтительно используется в США (иногда, менее точно, эти препараты называют воспроизведенными протеинами или ВП).
- Биопрепараты последующего внедрения или БПВ. Этот термин используется в Канаде.
- Подобные биотерапевтиче-

ские препараты или ПБП. Этот термин используется в руководстве ВОЗ, РБП – референсный биотерапевтический препарат (препарат сравнения).

- Подобные биологические медицинские препараты или ПБМП. Этот термин используется в Австралии.
- Биосимиляры (копии тех версий биопрепаратов, которые уже зарегистрированы) Этот термин предпочтительно используется в Евросоюзе.
- Биопрепараты (лекарственные препараты, содержащие в качестве активных фармацевтических веществ белки,

Место работы авторов: 1 Профильный институт научных исследований обмена веществ ГмбХ, Нойс, Германия; и 2 Профильный Институт клинических исследований Инк, Сан-Диего, Калифорния

Аббревиатуры: (AUC) площадь под фармакокинетической кривой, (БИ) биосимилар инсулина, (CHMP) – Комитет по лекарственным препаратам для использования человеком, (ХПХ) химические производственные характеристики, (КИО) клиническая исследовательская организация, (ЕМА) Европейское агентство по оценке лекарственных средств, (ЭПО) эритропоэтин, (СИГ) скорость инфузии глюкозы, (FDA) Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами, (GMP) надлежащая производственная практика, (ЧИ) человеческий инсулин (ФД) фармакодинамика, (ФК) фармакокинетика, (п/к) подкожно.

полученные с помощью биотехнологий).

- Биофармацевтические препараты, не подлежащие регуляторному утверждению или Б-НПРУ.
- Биологически идентичные препараты. Тот же продукт («тот же сосуд» в отношении активного фармацевтического ингредиента, устройство может быть различным), продаваемый различными компаниями под различными фирменными наименованиями.

Интерес диабетологов к биосимилям инсулинов

Большинству диабетологов неизвестно, каких усилий требует производство белковоподобных

инсулинов, и они не осведомлены о сложности проблемы БИ. Многие относятся к инсулину так же, как и к химическому препарату (т.е. генерику), несмотря на имеющиеся значительные различия (Таблица 1). Однако, как показывает пример применения эритропоэтина (ЭПО) у пациентов на диализе (обсуждение приведено далее), это может быть опасным недопониманием. Необходимо признать, что крупномасштабные международные встречи по биосимиям проводятся каждый год; тем не менее, обмен информацией с диабетическим сообществом в настоящее время довольно ограничен. Примечательно, что отношение и интерес к БИ заметно отличаются в разных странах,

что вероятно отражает различие в отношении к биотехнологиям или в признании их значимости в целом.

История вопроса

Молекула человеческого инсулина (ЧИ) в виде негликозилированного гетеродимера с дисульфидными связями, состоящего из 51 аминокислоты, появилась в результате долгих лет разработки. Для того, чтобы этот белок мог оказывать свое многообразное биологическое действие (снижение уровня глюкозы в крови лишь одна из его функций), он должен иметь не только определенную первичную, но также четкую вторичную и третичную структуру. Любое и каждое изменение/моди-

Таблица 1. Различия между генериками и биосимилями

	Генерики	Биосимиляры
Характеристики продукта	Небольшие молекулы	Большие сложные молекулы
	Часто очень стабильны	Для достижения стабильности требуется специальная обработка
	Обычно принимаются перорально	Отличительной особенностью часто являются устройства для введения
Производство	Производятся посредством химического синтеза	Производятся в живых организмах
		Высоко чувствительны к изменениям в производственном процессе
		Стоимость производства часто высокая
Разработка	Очень ограниченные клинические испытания (только исследования биоэквивалентности)	Значительные научные исследования и разработка (т.е. клеточные линии)
		Клинические испытания до определенного предела
Регулирование	Более короткая процедура регистрации в Европе и Соединенных Штатах	Регуляторные процедуры, установленные ЕМА
	Обычно получают статус пригодных для «автоматического замещения»	Статус «сравнимых»
		В США закон принят в марте 2010, действует с октября 2010
Реализация	Отсутствуют или предоставляются ограниченные подробности для врачей	Требуется подробная информация для врачей (специалистов)
	Значительное снижение цены	Меньшее снижение цены
	Возможность замещения в аптеках	Фармацевты не имеют права замещать препараты
		Чувствительность покупателей к цене относительно каждого продукта различна

фикация этой структуры может оказать серьезное/значимое влияние на действие ЧИ.

В прошедшие десятилетия был разработан ряд аналогов инсулина. Это были молекулы инсулина с первичной структурой, отличавшейся от структуры ЧИ. Целью этих разработок было получение препаратов инсулина с улучшенными по сравнению со стандартными препаратами ЧИ фармакокинетическими (ФК) и фармакодинамическими (ФД) свойствами. С помощью этих аналогов инсулина быстрого и длительного действия стало возможным лучше удовлетворить потребность в базальном и прандиальном инсулинах. С тех самых пор, когда аналоги инсулина были впервые разработаны в 1995 году, не утихают горячие споры о потенциальных рисках для пациентов, которые возникают в результате молекулярных изменений, привносимых в первичную структуру аналогов инсулина (которые оказывают влияние на трехмерную структуру молекул инсулина, а также на взаимодействие между молекулами). Известно, что вносимые изменения влияют на систему внутриклеточных сигналов, модифицируя характеристики связывания аналогов инсулина с рецептором инсулина. Кроме того, у некоторых аналогов инсулина наблюдается более высокое сродство к инсулиноподобному фактору роста-1, которое, как

предполагалось, повышает риск развития рака. Разработчики аналогов инсулина были очень осторожны и внесли такие изменения в молекулу инсулина, которые более или менее затрагивали только ее способность к аутоагрегации и не затрагивали, к примеру, ее способность к связыванию. Другими словами, хорошо известно, что изменения в структуре ЧИ могут повлиять на безопасность и эффективность этого терапевтического белка. Поэтому, в том, что касается регуляторных процедур, получение регистрации биосимиляров ЧИ (или аналогов инсулина) является более сложным, чем регистрация генериков, поскольку они производятся способом, отличающимся от способа получения оригинальных продуктов, которые уже имеются на рынке.¹

Рынок инсулина

В настоящее время инсулин производится и распространяется ограниченным числом компаний, которые, по понятным причинам, не спешат предоставлять подробную информацию об используемом ими процессе производства инсулина. Однако, поскольку ежегодный объем продаж на рынке инсулина во всем мире составляет несколько миллиардов долларов, легко представить, что все больше производителей захотят приложить значительные усилия, чтобы получить долю на этом рынке. Эти новые производители инсулина

(большая часть которых находятся в Индии и Китае и чья продукция уже представлена на рынках этих стран) заинтересованы в завоевании определенной доли также и на регулируемых рынках Европы и США и, следовательно, будут прилагать усилия для регистрации своих (в основном более дешевых) продуктов (Таблица 2). Например, Биокон основал свой завод по производству ЧИ в Индии в 2004 году. С точки зрения плательщика представляется привлекательным получение доступа к инсулину по более доступным ценам, в особенности с учетом быстро растущего числа больных диабетом, нуждающихся в инсулине. Прогнозы говорят о том, что БИ и аналоги инсулина к 2018 году снизят продажи патентованных препаратов на 6,1 миллиарда долларов в Соединенных Штатах и Европе (Франции, Германии, Италии, Испании и Великобритании), тем самым сэкономив 3,8 миллиарда долларов системам здравоохранения.

Производство инсулина

В течение многих десятилетий основным источником (животного) инсулина была поджелудочная железа свиней и коров. После открытия первичной структуры молекулы инсулина, полный переход на химический синтез, казалось бы, станет следующим логическим шагом в его производстве; однако этот процесс в настоящее

Таблица 2. Компании, производящие инсулин, которые могли бы стать производителями биосимиляров инсулинов после проведения официального аналитического сравнения с утвержденными оригинальными продуктами (Стандартный ЧИ)

Наименование	Страна	Продаваемый инсулин (в стране производства)
Вокхардт	Индия	Стандартный ЧИ: Восулин Аналог: Гларитус (гларгин)
Биокон	Индия	Стандартный ЧИ: Инсуген Аналог: Базалог (гларгин)
Биотон	Польша	Стандартный ЧИ: Генсулин/Биосулин, СциЛин
Тонгва ДонгБао/Ган&Ли	Китай	Стандартный ЧИ: Комонлин Аналог: Прандилин (инсулин лиспро), Базалин (гларгин)
Биофарм (Марвел Лайф Сайенсиз)	Индия	Стандартный ЧИ: Биосулин

время является слишком сложным и дорогостоящим. Тем не менее, химический синтез может стать привлекательной возможностью в будущем в дополнение к другим новым способам его получения, которые будут обсуждены позже. После изобретения биотехнологического способа производства ЧИ с использованием генетически модифицированных бактерий или дрожжей в качестве «производственных механизмов» в 1990-х годах, этот высокотехнологичный метод стал преимущественно использоваться для производства инсулина.

Прогресс в области технологий производства рекомбинантных белков сделал сегодняшний процесс промышленного изготовления БИ относительно нетрудным. Основной причиной этого является истечение сроков патентной защиты ЧИ. Кроме того, сроки патентной защиты многих аналогов инсулина также истекут относительно скоро. А также заканчиваются сроки действия различных патентов на методы, используемые для производства ЧИ/аналогов инсулина. Более того, продолжается разработка промышленных методов, и некоторые из этих методов практически изменили процесс производства инсулина, позволив выпускать большие объемы продукции, а, следовательно, снизив производственные расходы.

Важно понимать, что характер производственного процесса определяет качество конечного продукта («процесс-это продукт»). Каждый из производственных процессов в различной степени отличается от других. Например, используемые штаммы бактерий/дрожжей никогда не бывают идентичными и технологии/условия выращивания тоже не одинаковы. Понятно, что это происходит от того, что детали производственного процесса являются интеллектуальной собственностью изобретателя. Вследствие этого молекулы БИ не являются и не могут быть

на 100% идентичными ЧИ; они подобны. Проблема в том, что «незначительные» изменения в производственном процессе могут оказать значительное и потенциально опасное влияние на биологическое действие, вызываемое такими белками (обсуждение следует далее). В дополнение к изменениям самой молекулы ЧИ, следует обратить внимание на вещества/примеси, связанные с продуктом и примеси, связанные с технологией производства; в частности, дезамидированные и другие формы, которые могут происходить из вектора экспрессии или возникать на различных стадиях трансформации, при удалении С-пептида и восстановлении трехмерной структуры.

Затраты на производство и вывод препарата на рынок

Расходы на производство ЧИ/БИ относительно высоки, по меньшей мере по сравнению с затратами на производство значительного числа генериков. Технология производства БИ сложна и требует огромных капиталовложений. Например, завод, способный выпускать инсулин в объеме нескольких сотен килограммов в год для удовлетворения потребностей крупных рынков, может стоить более 150 миллионов долларов. Помимо расходов на создание и поддержание производственных мощностей, соответствующие требованиям надлежащей производственной практики (GMP), больших затрат также требуют клинические разработки и получение регистрации. Даже после того, как все вышеуказанное выполнено, следует помнить о том, что транспортировка чувствительного к высокой температуре продукта через цепи поставок, обеспечивающие его охлаждение, хранение, распределение и продажу являются также дорогостоящими. Поэтому, те экономические выгоды, которые могут принести БИ, могут оказаться не такими высокими, как

при производстве многих генериков, хотя и значительными. Логично предположить, что объемы препаратов инсулина на рынке в будущем возрастут и очень вероятно, что цена на инсулин будет снижаться. Хотя экономические рычаги могут действовать в пользу сектора здравоохранения, изобилие препаратов инсулина в действительности может увеличить затруднения с их выбором среди пациентов, врачей и фармацевтов.

При рассмотрении предпочтительных назначений врачей, кажется, что они не всегда руководствуются экономическими соображениями. Производителям БИ следует учитывать и такие факторы, как: (1) регистрация и маркетинг, (2) доступность инсулиновых шприц-ручек, (3) постмаркетинговая инфраструктура и (4) логистика. Гарантия долгосрочной доступности данного препарата инсулина также очень важна, так как врачи обычно стараются избегать переключения пациентов с одного препарата инсулина на другой без особой необходимости.

Регуляторное утверждение Европейским агентством по оценке лекарственных средств/Комитетом по лекарственным препаратам, предназначенным для человека.

Ключевой вопрос – являются ли потенциальные различия между БИ и их уже продаваемыми конкурирующими препаратами клинически значимыми или нет. К сожалению, ответ дать невозможно даже с помощью самых современных лабораторных методов *in vitro*; выявление потенциальных или реальных различий требует проведения клинических исследований с участием человека в целях демонстрации эффективности и безопасности БИ, эквивалентных эффективности и безопасности оригинального препарата.

В 2009 году в связи с тем, что биосимиляры представляют собой совершенно другой класс с отличающимися от генериков характеристиками состава и особенностями производственного процесса, регуляторные органы Европы разработали комплект руководств по разработке лекарственных средств – биосимиляров. Регуляторные органы других стран последовали примеру Европы или вскоре последуют. В Приложении перечислены действующие документы, выпущенные Комитетом по лекарственным препаратам для человека (CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА), применимые к процедуре утверждения биосимиляров (**Рисунок 1**). Простое сравнение биодоступности, являющееся достаточным для большей части небелковых, генерических препаратов «с малыми размерами молекул», обычно считается недостаточным для биосимиляров.

Одно из приложений к этим руководствам по биосимилярам специально посвящено доклиническим и клиническим требованиям к растворимым препаратам, содержащим инсулин, в отношении которых заявляется, что они подобны другому препарату, уже имеющемуся на рынке. Это заслуживает внимания, хотя эти руководства касаются только одного класса препаратов инсулина (растворимый инсулин для прандиальной инсулинотерапии), а не препаратов базального инсулина и/или любого из аналогов человеческого инсулина.

ЕМА требует от производителей биосимиляров представления данных, полностью описывающих химические производственные характеристики (ХПХ) или химический контроль в процессе производства их продукции.

Подобно изобретателям, производители должны полностью описывать свои процессы изготовления, включая подробную и строгую валидацию и мониторинг вариативности каждой серии – и в особенности результат любых



Рисунок 1. Обзор руководств ЕМА. Признание отличия от генериков посредством руководств научного и клинического класса. Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ЧГР – человеческий гормон роста.

изменений, которые они могли привнести в производственный процесс. Оригинальный продукт, выбранный для сравнения, должен быть одним из тех, которые утверждены для клинического использования в Евросоюзе.

Сравнение фармакокинетических свойств

В неклиническом разделе руководства по растворимому инсулину указана необходимость проведения сравнительных исследований *in vitro*. Охвачены также такие вопросы, как проведение биоанализа и анализа связывания, а также токсикологические аспекты. Понятно, что анализы должны обладать такой чувствительностью, которая позволяет выявить очень небольшие различия. Очень малое различие в сферической структуре молекулы инсулина, вероятно, не может быть выявлено с помощью любого из существующих аналитических методов; однако, рецептор инсулина «видит» это различие, и связывающие свойства (т.е. внутриклеточные сигналы) могут измениться. Поэтому в клиническом разделе представлено требование, что по меньшей мере одно клиническое исследование должно представить данные по со-

ответствующим ФК свойствам БИ и оригинального продукта после подкожного (п/к) введения. При проведении такого перекрестного исследования одной дозы, предпочтительно с участием пациентов с диабетом 1 типа, должно быть возможным получение определенных данных по профилю время-концентрация [площадь под фармакокинетической кривой (AUC) в качестве первичной конечной точки и C_{\max} , T_{\max} и $T_{1/2}$ в качестве вторичных конечных точек]. Указывается, что факторы, способствующие изменчивости ФК, должны приниматься во внимание (доза инсулина, место инъекции, а также толщина слоя подкожного жира), но методика не описана.

Сравнение фармакодинамических свойств

Для исследования ФД свойств следует применять метод эугликемического клэмпа. Данные по ФД, собранные при проведении такого исследования, являются крайне важными для демонстрации сравнимости БИ. Это исследование должно быть двойным слепым и данные по ФК также должны регистрироваться. Интересно отметить, что указывается на необходимость обоснования выбора

исследуемой популяции и длительности исследования, но никаких подробных рекомендаций или требований не приводится. Согласно этому руководству, продемонстрированная в данном исследовании клиническая сравнимость является достаточной для получения регистрации данного БИ (т.е. показано, что никаких значимых различий между этим и оригинальным инсулином нет), нет необходимости в исследованиях эффективности по промежуточным или клиническим переменным, но есть необходимость в демонстрации сравнимой иммуногенности (обсуждение приводится далее).

Эти рекомендации должны рассматриваться совместно с руководством по исследованию биоэквивалентности. В этом руководстве дается подробная информация по расчету объема выборки, конечным точкам (которые несколько отличаются у растворимого инсулина), а также краткое описание статистических методов.

Регуляторное утверждение Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами

В 2001 году Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) объявило, что оно начинает работу над руководством, предназначенным для фармацевтических компаний, производящих копии синтетического инсулина и человеческого гормона роста. Несмотря на оживленные дискуссии (см. комментарии, приведенные в Приложении), FDA до сих пор не выпустило руководящий документ по процессу утверждения в Соединенных Штатах Америки (США), так называемых воспроизведенных белков. Учитывая растущее в США давление, целью которого является снижение рас-

ходов на здравоохранение – в том числе огромных расходов на инсулинотерапию, которые постоянно растут в связи с невероятно высоким увеличением числа больных диабетом, – можно предположить, что такое руководство вскоре появится. Конгресс США в настоящее время рассматривает различные законопроекты, которые выражают различные мнения о том, как должен выглядеть процесс регулирования. Предполагалось, что один из таких законопроектов будет принят в 2010 году, но этого не произошло. Наиболее вероятно, что законопроект, касающийся биосимиляров, будет принят в 2011 году. Вопрос в том, сколько времени потребуется FDA, чтобы подготовить свое руководство по определенным препаратам. Два конкурирующих законопроекта обсуждаются сейчас в Палате Представителей. Первое предложение было внесено в 2007 году, оно благоприятствует производителям генериков и его автором является представитель Уоксманн. Утверждение этого законопроекта позволит FDA утвердить заявки на биосимиляры без необходимости повторного проведения дорогостоящих клинических исследований. Представитель Эшу внес свое предложение в марте 2008 года, оно поддерживает производителей оригинальных препаратов, поскольку в нем содержится требование проведения клинических исследований для утверждения биосимиляров, и во многих отношениях является более строгим, чем предложение представителя Уоксмана.

23 марта 2010 года президент Обама подписал законопроект о реформе системы здравоохранения под названием «Закон о защите пациента и доступном лечении», который был принят Палатой Представителей (как законопроект 3590) 21 марта и Сенатом (также как законопроект 3590) 24 декабря 2009 года. Меморандум под заглавием «Конкуренция цен на биологические и инновационные препараты» обобщает

содержание Подраздела А Раздела VII, который устанавливает регуляторную процедуру утверждения биосимиляров и процедуру судебного разбирательства по вопросам нарушения патентного права при подаче исков против заявителей биосимиляров.

Любое лицо может подать заявку на выдачу лицензии на биологический препарат в соответствии с новым разделом 351 (k) Закона об общественном здравоохранении. Этот закон вносит поправки в Раздел 351 (a)(1)(A) в целях недопущения оборота биопрепаратов между штатами, если они не имеют лицензии, утвержденной в соответствии с Подразделом (a) или Подразделом (k). Определение «биологический препарат» в Разделе 351(i) было пересмотрено и в него были включены белки, за исключением любых синтезированных полипептидов. «Биологический препарат» ранее определялся как вирус, терапевтическая сыворотка, токсин, антитоксин, вакцина, кровь, компонент крови или ее производное, антигенный препарат, аналогичный препарат или арсфенамин или производное арсфенамина (или любое другое трехвалентное органическое соединение мышьяка), применяемое для профилактики или лечения заболевания или состояния человека. Фраза «оригинальный препарат» определяется как один биологический препарат, лицензированный в соответствии с Подразделом (a), по которому биологический препарат оценивается при подаче заявки в соответствии с Подразделом (k).

Вероятно, в ближайшем будущем станет ясно, собирается ли FDA применить тот же подход к БИ, который применяется ЕМА.

Антитела к инсулину

Образование антител к ЧИ не являлось большой проблемой для диабетологов в течение многих лет, поскольку, хотя это и происходит часто, это не влечет серьезных последствий, которые

отражались бы на безопасности и эффективности. Наблюдаемое повышение титров антител при введении ЧИ посредством подкожной инъекции – особенно выраженное при использовании животного инсулина (полученного от коров или свиней) – или при введении посредством ингаляции, например, также не ассоциировалось со значительными изменениями клинических параметров.² Однако это пример показывает, что иммунная система способна обнаруживать малейшие изменения в молекулярной структуре данного белка. Интересно отметить, что ЧИ, вводимый таким способом, вызывал больший ответ со стороны дыхательной системы, чем аналоги инсулина (с различной первичной структурой, по меньшей мере, в одну аминокислоту), вводимые подкожно. Поэтому не легко предвидеть, приведет ли иммуногенность БИ к образованию антител к инсулину, которые окажут влияние на эффективность инсулина и, следовательно, на гликеодиному. Иммуногенность также может быть связана со степенью чистоты данного состава инсулина. Поскольку существуют сомнения по поводу безопасности БИ, относящиеся в основном к потенциалу различной иммуногенности, следует провести клинические исследования достаточной длительности (не менее 6-12 месяцев) (см. руководство СНМР по ЧИ в Приложении). Основным критерием эффективности является частота образования антител к БИ и оригинальному препарату инсулина. Исследуемая популяция должна иметь опыт предыдущего применения инсулина. Собранные данные должны позволить провести анализ корреляции данных по иммуногенности с клиническими данными (потребность в инсулине, контроль обмена веществ и аллергические реакции). В случае проведения таких наблюдений в описанных исследованиях, могут потребоваться дополнительные исследования местных реакций (см. руководство ЕМА в Приложении).

План фармаконадзора и План управления рисками

Стандарты, установленные ЕМА для подтверждения безопасности и эффективности определенного БИ, можно признать высокими. В действительности, их можно рассматривать как меры защиты существующих рынков для признанных производителей инсулина, поскольку при его производстве требуется обширная организационная и логистическая структура, которую новой компании, приходящей на рынок, сложно обеспечить. Однако вопрос в действительности заключается в том, достаточно ли проведения относительно небольших исследований с участием нескольких сотен пациентов для демонстрации безопасности в больших масштабах. Понятно, что введение программы управления рисками, как рекомендовано европейскими руководствами, может способствовать снижению этого риска. Систематическая и проспективная оценка продаваемого на рынке инсулина после его утверждения предоставила бы информацию по безопасности и эффективности после продолжительных периодов его применения большими группами пациентов (см. руководство СНМР по ЧИ в Приложении). Однако иногда фармаконадзор воспринимается не очень серьезно, по крайней мере, в Европе/Германии, в частности лечащими врачами из-за той работы, которую нужно проделать при подаче отчета о неблагоприятных реакциях, вероятно связанных с применением препарата. Поэтому вопрос состоит в том, с какой долей уверенности можно выявить с помощью систематических пост-маркетинговых исследований (фаза 4) даже клинически значимые различия, вызванные БИ, которые могут приводить, например, к различию в метаболическом (или другом) действии? Вероятнее всего для того, чтобы их можно было выявить, различия должны быть выраженными (или серьезными).

Риски, связанные с белками биосимиляров

Кто-то может сказать, что даже если процесс производства БИ отличается в определенной степени от процесса, используемого производителем утвержденных препаратов инсулина, различия в молекуле на конечном этапе настолько малы, что они не будут иметь никакого клинического значения. Учитывая все риски, связанные с применением аналогов, стоит рассмотреть опыт использования других белков биосимиляров; имеется по меньшей мере один впечатляющий пример, иллюстрирующий возможное наличие значительного риска.

Эритропоэтин обычно используется нефрологами для лечения или профилактики анемии у пациентов на диализе. Незначительное изменение в составе одного бренда ЭПО в Европе привело к увеличению заболеваемости чистой красноклеточной аплазией и несколько пациентов на диализе, получавшие препарат ЭПО, прошедший другую обработку, умерли в результате иммунной реакции, индуцированной отличающимся продуктом.¹³ У пострадавших пациентов наблюдалась опосредованная антителами нейтрализация эндогенного ЭПО и полное прекращение дифференциации эритроцитов. Этот случай послужил явным подтверждением того, что последствия внесения изменений в производственный процесс необходимо тщательно контролировать.

Случай из практики: Инсулин компании Марвел

Марвел Лайф Сайенсиз Лимитед распространяет активные фармацевтические вещества и готовые лекарственные формы инсулинов компании MJ Group, произведенные в Индии (http://www.mjbiopharm.com/anti_diabetics.htm). Компания Марвел разработала новый препарат инсулина, синтезируемый с помощью технологии рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты с

использованием клеток *E. coli*, трансформированных в целях экспрессии гена ЧИ в качестве источника гормона, который затем экстрагируется и очищается в виде конечных кристаллов инсулина. Таким образом, Марвел является одним из крупнейших в мире поставщиков генерического рекомбинантного ЧИ и связан долгосрочными соглашениями о сотрудничестве и поставке с дистрибьюторами кристаллов инсулина (кристаллов человеческого инсулина и инсулина животного происхождения) и распространяет все виды инсулина в ряде стран. В марте 2007 года компания Марвел подала первую европейскую заявку на БИ для получения регистрации рекомбинантного ЧИ в трех различных формах: растворимого быстродействующего инсулина (Марвел Рапид), изофан-инсулина длительного действия (Марвел Лонг) и смеси этих двух препаратов (30% – растворимый, 70% изофан-инсулин) в соотношении 30:70 (Марвел Микс).

В конечном итоге компания Марвел официально уведомила СНМР в январе 2008 года, что она намерена отозвать заявку на свои препараты БИ (см. в Приложении перечень всех документов, выпущенных ЕМА в связи с этим случаем). Этот пример неудачной заявки мы обсудим более подробно, поскольку из этих трех опубликованных сообщений об отзыве заявки (по одному для каждого препарата инсулина) можно извлечь несколько уроков. Поскольку досье не опубликовано, последующее обсуждение информации, представленной ЕМА, основано только на этих сообщениях.⁴ К сожалению, в этих сообщениях отсутствует множество интересных и уместных подробностей. Похоже на то, что представленные досье были неудовлетворительны по качеству, по крайней мере, это следует из комментариев докладчиков, в которых такое мнение ясно выражено («Все эксперты пришли к единому мнению, что в целом

качество досье очень плохое») и читается между строк указанных трех сообщений.

СНМР выразил ряд сомнений по поводу адекватности поданной заявки. Они также опубликовали перечень вопросов. Наибольшие возражения касались качества исследований (биологическое подобие не было адекватно продемонстрировано, качество неудовлетворительно и данные недостаточны), лекарственного вещества (процесс производства не был подробно описан, в частности процесс очистки), лекарственного средства (не была приведена подробная информация о препарате [флаконы в сравнении с картриджами]), а также неклинических аспектов (т.е. GMP и СМС не были адекватно отражены в документах). Возможно, такое же значение имело и то, что заявка не была представлена в соответствии с требованиями руководств (например, не было проведено адекватное сравнение ФК с ФК оригинального продукта).

После изучения данных СНМР пришел к заключению, что БИ компании Марвел и оригинальный ЧИ не являются сравнимыми. Более того, было неясно, были ли использованы для сравнения действительно валидные оригинальные препараты, например, препарат-компаратор, утвержденный в Европе. СНМР также отметил, что скорость и период действия различных форм (во флаконах и картриджах) не прошли надлежащего исследования и валидации. Далее, в случае с Марвел Лонг, протамин, использовавшийся для формирования кристаллов изофана, не был адекватно охарактеризован, и ни процесс производства, ни процесс кристаллизации не были достаточно подробно отражены в документах. В случае с Марвел Микс, также не были представлены подробности исследования лекарственной формы, которые показали бы, что это стабилизированная смесь в соотношении 30:70. СНМР заключил, что ни

один из трех препаратов не продемонстрировал в достаточной степени свое биологическое подобие должным образом выбранному оригинальному продукту.

Кроме указанных в большей степени формальных замечаний (которые далее не будут подробно обсуждаться), похоже на то, что у инсулинов Марвел имеется тенденция к более быстрому всасыванию по сравнению с оригинальным инсулином, т.е. в том, что касается ФД свойств, между инсулином Марвел и оригинальным инсулином действительно были/имеются различия. Одной из причин таких результатов может быть то, что трехмерные структуры двух инсулинов не были идентичными, и, следовательно, силы, удерживающие мономерные инсулина вместе в качестве гексамера инсулина (мономерные инсулина самопроизвольно организуются в димеры и гексамеры), являются более слабыми у инсулина Марвел по сравнению с другими ЧИ.

Далее основное внимание уделено возникшим клиническим вопросам, поскольку предполагается, что именно они во многом объясняют неудачу с этой заявкой:

ФД исследование не сумело продемонстрировать снижение глюкозы крови, эквивалентное действию оригинального препарата.

Данные по эффективности и безопасности, которые не могут компенсировать неудачу с демонстрацией ФД подобия, выявили устойчивые тенденции, свидетельствующие в пользу оригинальных препаратов.

Иммуногенность препаратов инсулина компании Марвел не была должным образом оценена.

Три исследования ФД с использованием ручного метода эугликемического клэмпа, по одному для каждого из препаратов, были проведены с участием 24 здоровых добровольцев-мужчин (не страдающих диабетом 1 типа, в отличие от рекомендаций руководства по проведению ФК

исследований). Не ясно, участвовали ли те же самые 24 здоровых добровольца – мужчины во всех трех исследованиях или привлекались и другие участники. Исследования проводились клинической исследовательской организацией (CRO; FARMOVS-PAREXEL, Блумфонтейн, Южная Африка), имеющей большой опыт использования метода эугликемического клэмпа. По каждому из препаратов компания провела рандомизированное, перекрестное исследование одной дозы, применяя метод клэмпа для сравнения препаратов Марвел с оригинальным препаратом инсулина; однако эти исследования не были слепыми, и секреция эндогенного инсулина не подавлялась с помощью внутривенной инфузии малых доз инсулина. Также отсутствует информация о целевом уровне глюкозы крови и качестве клэмпов глюкозы. Данные по ФК были получены из этих исследований ФД, но независимые исследования ФК не были проведены. В частности, перекрестное сравнительное исследование одной дозы, вводимой с помощью подкожной инъекции, как рекомендовано СНМР, не было проведено. Дозы применяемого инсулина (0,2 МЕ/кг веса) должны быть достаточно высокими, чтобы вызвать энергичный метаболический ответ, но, по крайней мере, в случае инсулина изофана, наблюдавшиеся абсолютные уровни потребления глюкозы были очень низкими. СНМР особо отметил, что заявитель не обосновал выбор классического доверительного интервала биоэквивалентности, равного 80-125% для среднего соотношения AUC (площадь под фармакокинетической кривой) как ФД (первичная конечная точка) так и ФК данных в специфическом контексте БИ. Кроме того, обоснование расширения границ интервала для максимальной концентрации инсулина не приемлемо. Первичная конечная точка [AUC (площадь под фармакокинетической кривой) скорости инфузии глюкозы (СИГ) между 0 часов

(временем инъекции инсулина) и окончанием клэмпа] не дает никаких сведений о профиле время-действие примененного инсулина, т.е. не имеет большого значения для клинического использования данного инсулина.

Марвел Рапид

В то время как общая AUC (площадь под фармакинетической кривой) для СИГ и ФД данные для Марвел Рапид были признаны эквивалентными тем же показателям оригинального инсулина (Хумулин Р), поскольку они вписывались в классический интервал в 80-125%, первая часть ППК в течение первых 2 часов после введения дозы была выше: 45% в первый час глюкозопонижающего действия (Рисунок 2). Следует отметить, что в сообщении об отзыве заявки приведено неравномерное масштабирование оси у ФК графика для Марвел Рапид (и Марвел Микс). Кроме того, средние уровни инсулина равнялись нулю перед введением п/к инъекции, что удивительно для здоровых субъектов; скорее можно было ожидать, что самые низкие уровни инсулина будут находиться в пределах 5-10 мкЕД/мл. То, что значение СИГ равнялось нулю перед минутой 0 объясняется тем, что в этом центре применялся ручной метод клэмпа. Он требует определенного снижения уровня глюкозы крови до начала отсчета СИГ; поэтому начальный профиль СИГ всегда очень быстрый.

В данном исследовании наблюдалась хорошая корреляция между ФК и ФД данными, например, в частности, максимальные уровни инсулина были на 16% выше. Также время полувыведения и время удержания были меньше у Марвел Рапид, чем у препарата сравнения. Другими словами, Марвел Рапид характеризуется более быстрой абсорбцией, более сильным максимальным действием и более быстрым выведением, чем оригинальный препарат. СНМР пришел к заключению: Исследуемый инсулин поглощался и выводился бы-

стрее, чем оригинальный, что приводило к более высокому раннему действию на глюкозу крови, но это действие было более кратковременным». В заключение следует сказать, что это неприемлемая степень различий, имеющая явную клиническую значимость.

Марвел Лонг

Что касается Марвел Лонг, средний профиль инсулина был сопоставимым при наложении с таким же профилем Хумулина Н (Рисунок 2), т.е. ФК параметры показали биоэквивалентность. Однако СНМР заявил, что была использована слишком ограниченная выборка (что также может объяснить разницу в уровне спустя 24 часа) и рекомендовал провести исследование многократной дозы. В противоположность идентичным ФК данным, ФД параметры показали, что Марвел Лонг оказывал *меньшее* действие на глюкозу крови, чем оригинальный инсулин; общая СИГ была на 27% ниже. Следует признать, что вызванное им метаболическое действие в целом было небольшим (<2 мг/кг/мин.). Из этих исследований можно сделать вывод о вероятно более слабом действии по сравнению с оригинальным препаратом инсулина.

Марвел Микс

У этой смеси инсулина инсулиновые профили были сопоставимым при наложении за исключением периода первых 4 часов; они были несколько выше, чем у оригинального инсулина. Это согласуется с наблюдением в отношении препарата Марвел Рапид (30% этой смеси составляет растворимый инсулин). Основные параметры ФК показали биоэквивалентность. Однако в этом исследовании также не наблюдалась достаточная корреляция между ФК и ФД параметрами, т.е. ФД параметры вновь отличались (как у препарата Марвел Лонг). Следует отметить, что в этом исследовании (в противоположность препарату Марвел Лонг) Марвел Микс (ко-

торый на 70% состоит из Марвел Лонг) оказывал *большее* воздействие на глюкозу крови; общая СИГ была на 23% выше. Компания Марвел объяснила это явное несоответствие вариабельностью различных серий.

Компания Марвел также представила результаты единственного

многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности с участием 526 пациентов с диабетом 1 или 2 типа, которые получали либо инсулины компании Марвел, либо препараты сравнения ЧИ. Это было 6-месячное двойное слепое исследование сравнительной фазы,

в котором испытывались все три инсулина Марвел в сравнении с соответствующими оригинальными препаратами, за которым последовало его продление в виде открытого 6-месячного исследования, результаты которого не были представлены в досье.

Компания Марвел попыталась

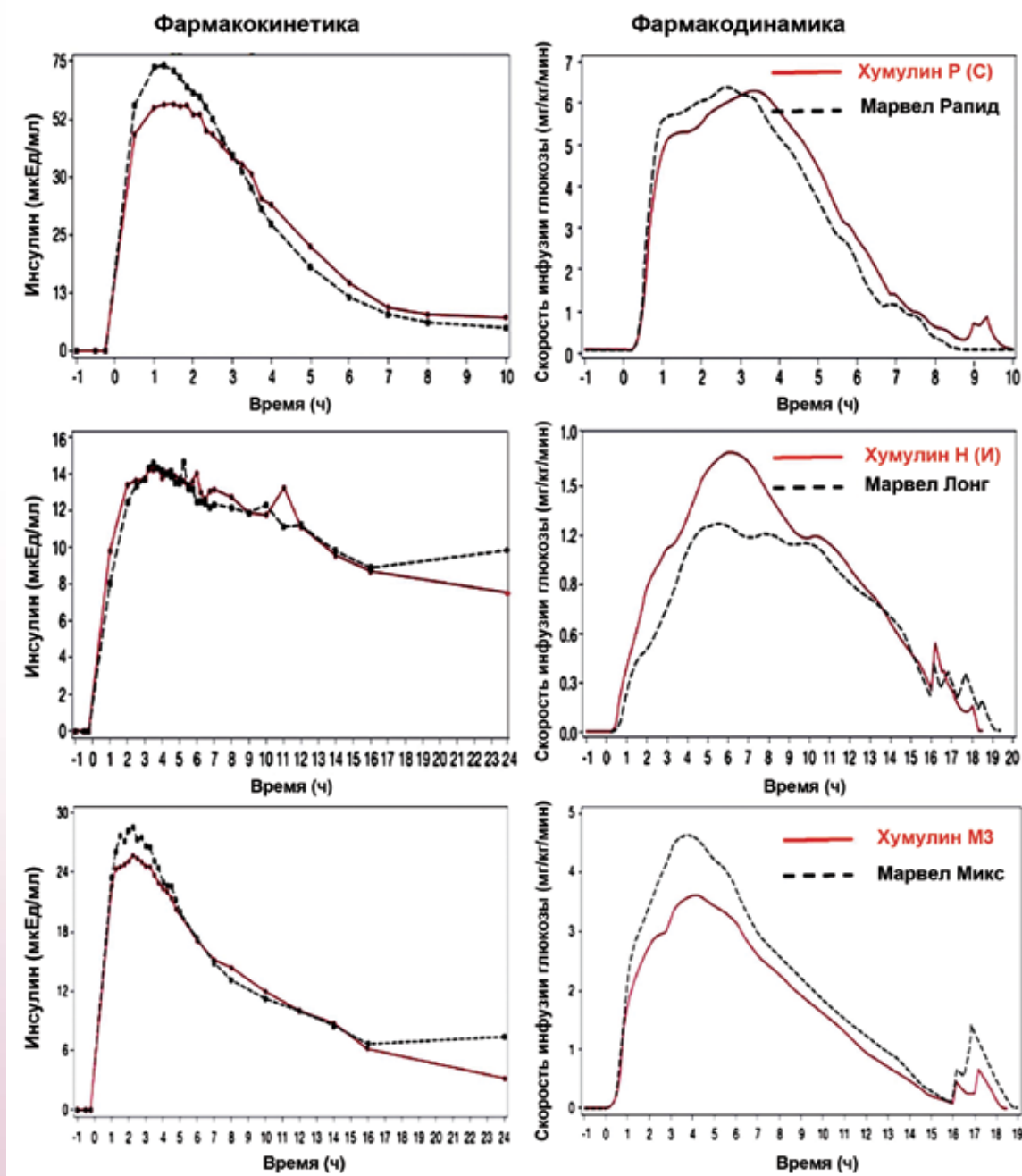


Рисунок 2. Фармакокинетические (левая колонка) и ФД данные (правая колонка) были получены во время проведения эугликемических клэмпов у 24 здоровых субъектов. Они получали одну подкожную инъекцию трех различных препаратов инсулина компании Марвел (Марвел Рапид, Марвел Лонг и Марвел Микс; кривые черного цвета) в один день исследования и инъекции соответствующих препаратов ЧИ (использовавшихся в качестве уже утвержденных в Евросоюзе препаратов сравнения [Хумулин от Элай Лилли; Хумулин Р (или С), Хумулин Н (или И) и Хумулин МЗ, соответственно; кривые красного цвета] в другой день исследования. Скорость инфузии глюкозы была сглажена (адаптировано из источника 3).

компенсировать разочаровывающие результаты ФД исследования (т.е. отсутствие биологического подобия) исследованиями клинической эффективности и безопасности с участием пациентов с диабетом, т.е. применила подход, совершенно не приемлемый СНМР. Можно только удивляться, почему компания Марвел применила этот подход. Похоже на то, что компания Марвел начала работу по этой заявке до получения приложения по растворимому инсулину. Они также обращались за научными консультациями в национальные уполномоченные органы трех стран, являющихся членами Евросоюза: Финляндии, Швеции и Нидерландов. Таким образом, заявитель счел анализ эффективности, проведенный в ходе этого клинического исследования решающим для демонстрации БИ.

Напротив, СНМР указал, что чувствительность в отношении выявления различий между препа-

ратами инсулина у исследований ФК/ФД с использованием метода эугликемического клэмпа выше, чем у исследований клинической эффективности. Данные по клинической эффективности были признаны всего лишь дополнительными к данным исследований ФК/ФД, а данные по безопасности считаются основными.

В этом исследовании пациенты получали либо растворимый инсулин и инсулин-изофан в гибких дозах («свободных») или комбинацию фиксированных доз («фиксированные»). Они были стратифицированы на четыре группы в зависимости от типа комбинаций (свободные или фиксированные) и типа диабета (1 или 2; см. Таблицу 3). Первичной конечной точкой эффективности в этом исследовании был уровень гликированного гемоглобина A1c за 24 недели. Конечные точки безопасности включали возникшие под влиянием лечения нежелательные явления и

развитие анти-инсулиновых антител IgG.

Исследование координировалось организацией клинических исследований (ОКИ) в Германии (CCDRD AG). Участие принимали двадцать семь клинических центров, 3 из них располагались в Германии, 10 – в Польше, 7 – Болгарии и еще 7 – в Сербии. Численность рандомизированных пациентов по странам была следующей: 234 – в Польше, 153 – в Болгарии, 101 – в Сербии и 38 – в Германии. Что касается набора в каждом отдельном центре, там наблюдалась значительная разница: от 2 до 78 пациентов. Четыре наиболее важных центра (набрали >30 пациентов, 40% исследованной популяции) располагались в Польше (1), Болгарии (2) и Сербии (1).

Качество исследования выглядит не оптимальным; в отчете исследования нет информации о мониторинге/аудитах центров. Число выбывших пациентов и/или паци-

Таблица 3. Распределение комбинаций препаратов*

	Свободная комбинация		Фиксированная		Всего
	Исследуемый	Оригинальный	Исследуемый	Оригинальный	
Тип 1	106	103	17	17	243
Тип 2	38	39	104	102	283
Всего	144	142	121	119	526

* Полный комплект анализов, исследуемый – инсулин Марвел; оригинальный – утвержденный препарат инсулина

Таблица 4. Первичная конечная точка: гликированный гемоглобин A1c после 24 недель лечения

По протоколу	Скорректированное среднее*			
	Исследуемый препарат	Хумулин	Разница	95%-ный доверительный интервал
Тип 1 фиксированная	8,43	8,16	0,28	(-0,54; 1,09)
Тип 1 свободная	8,53	8,30	0,22	(-0,15; 0,60)
Всего по типу 1	8,51	8,29	0,22	(-0,12; 0,56)
Тип 2 фиксированная	7,73	7,52	0,21	(-0,04; 0,47)
Тип 2 свободная	7,33	7,68	- 0,35	(-0,85; 0,15)
Всего по 2 типу	7,65	7,56	0,09	(-0,15; 0,32)

* Из корректировки ковариационного анализа (ANCOVA) на скрининговую величину.

ентов, у которых имелись большие отклонения от протокола, было высоким: 18% рандомизированной популяции. Интересно отметить, что эта цифра варьирует между центрами от 0% до 47%. Значительно большее число пациентов выбыло из групп Марвел, чем из групп оригинального препарата (12% против 7%). Также отмечено несоблюдение последовательной рандомизации. Кроме того, данные о дозировках не были проанализированы достаточно подробно для заключения о том, что пациенты в группах исследуемых препаратов и в группах препаратов сравнения действительно получали сравнимые дозы инсулина. Также в отчете представлены необычно низкие показатели нежелательных явлений, кроме того, обнаружены расхождения в перечнях проблем безопасности. В конечном итоге это привело к предложению со стороны СНМР: «Считаем уместным провести проверку GCP в ОКИ и/или наиболее важном(ых) центре(ах)».

Результаты этого исследования показали, что инсулины Марвел постепенно утрачивают эффективность между 12 и 24 неделями, что явно отличается от свойств оригинального продукта (Таблица 4). Однако уровни гликированного гемоглобина A1c через 24 недели не имели статистических различий в двух группах. Мнение СНМР относительно использования широкого предела эквивалентности в 0,6% не было благоприятным, однако большая часть данных свидетельствует в пользу оригинальных препаратов инсулина за исключением применения свободной комбинации у пациентов с диабетом 2 типа.

Что касается вопросов безопасности, в данном исследовании препараты Марвел и соответствующие препараты сравнения (от Элай Лилли) ассоциировались со сходными показателями нежелательных явлений у пациентов с диабетом 2 типа (25% по сравнению с 31%, соответственно) и сходными показателями образования новых

антител в первые 24 недели (10,7% по сравнению с 12,5%, соответственно), но у пациентов с диабетом 1 типа отмечались значительно более высокие показатели нежелательных явлений (24% по сравнению с 12%) и образования новых антител (21,9% по сравнению с 14%) при применении препаратов Марвел. СНМР пришел к заключению, что иммуногенность не была полностью оценена; например, количественный анализ и его валидация не были описаны, ранее не получавшие лекарственной терапии пациенты были исключены, только новые антитела принимались во внимание, воздействие антител на безопасность и эффективность не анализировалось. Наконец, план фармаконадзора и программа управления рисками, представленные в этом докладе, не отвечали в полной мере требованиям руководящих документов ЕМА.

Обеспечение качества

Если процесс – это продукт, то вопрос, о котором не следует забывать, состоит в том, что в повседневной практике достаточно обременительно (и дорого) поддерживать одинаковый уровень качества продукции в каждой серии выпускаемого БИ. Даже если все лабораторные методы, которые должны использоваться для проверки качества готового продукта согласно GMP, отражены в документах и применяются, возникает вопрос, а достаточно ли этих мер для гарантии идентичности действия белковых препаратов в человеческом организме. Понятно, что это касается не только новых производителей инсулина, но и уже признанных. Поэтому «надежность» производственного процесса (произвести одну «хорошую» серию БИ недостаточно) крайне важна для постоянного получения надежных препаратов. Показатели оценки «точности»/«воспроизводимости» производственного процесса все еще не установлены.

Необходимо учитывать, что

сложные производственные процессы не являются статичными; они постоянно развиваются в целях оптимизации выхода продукта. Но всегда ли результаты модифицированного процесса полностью идентичны? Насколько велики различия между сериями? Кроме того, материалы, необходимые для производственного процесса (например, определенные пептидазы, такие, как трипсин) могут отличаться от серии к серии по своим свойствам. Следовательно, производственные процессы не являются стереотипной, простой и ведущей прямо к цели последовательностью операций, но характеризуются удивительной динамической сложностью и можно только удивляться, что же пошло не так на каждой из стадий и привело к получению целой серии бесполезных или неидентичных белков.

Практическая значимость аспектов, освещенных в данной работе, была проиллюстрирована в публикации о производстве инсулина гларгина компании Биокон, в которой Кеннан и его коллеги⁵ сообщили о том, что данный аналог инсулина длительного действия, который обычно не гликозилируется, в результате различных производственных процессов имел три прикрепленных к нему молекулы сахара (маннозы).

Замещение

Автоматическое замещение позволяет аптекарям отпускать генерические препараты вместо назначенных оригинальных препаратов без ведома или согласия лечащего врача. Если такой подход приемлем в отношении генериков, в отношении БИ он не может применяться. Переключение с одного препарата на другой может быть сопряжено с определенными рисками, например, иммунными реакциями, которые подразумевают влияние на эффективность. Интересным в данном контексте является вопрос, кто будет нести ответственность в случае нежелательных явлений, вызванных

препаратом, которым был замещен назначенный продукт – врач, выписавший рецепт, аптекарь или производитель? В комментариях ЕМА по поводу биосимиляров указывается, что «поскольку биосимиляр и оригинальный биологический продукт являются подобными, но не идентичными, решение о лечении пациента оригинальным препаратом или биосимиляром принимается согласно мнению квалифицированного профессионального медицинского работника».

Новые подходы к производству инсулина

В прошлом пептиды, такие как инсулин, производились посредством введения определенных векторов в клетки бактерий или дрожжей. Дополнительная генетическая информация заставляет эти «производственные машины» вырабатывать однопептидные пептиды (в большинстве случаев). После сбора этих пептидов и их очистки, должна быть собрана трехмерная форма пептида. Такие типичные биотехнологические процессы происходят в больших резервуарах в тщательно контролируемых условиях.

Были предприняты попытки обойтись без этих сложных процессов и перенести определенные производственные стадии из дрожжей или бактерий в растения. Например, канадская компания SemBioSys объявила, что они успешно продвигаются с развитием своей инновационной технологии производства БИ на основе растений (SBS-1000). В марте 2009 года компания SemBioSys сообщила, что в фазах I/II исследования, проведенного в Великобритании в 2008 году, препарат SBS-1000 был признан биоэквивалентным Хумулину[®] компании Элай Лилли.⁶

Остается рассмотреть вопрос, возможно ли с регуляторной точки зрения эти белки, получаемые посредством существенно отличающегося метода, рассматривать как БИ (поскольку они не были произведены с помощью обычных

технологических процессов, используемых для получения биопрепаратов/биофармацевтических белков) или для них потребуются полномасштабный процесс клинической разработки. Кто-то может возразить, что конечный продукт является ЧИ и ничем больше. Наиболее вероятно, что ЕМА сосредоточит свое внимание на соответствующей GMP. FDA, похоже, не собирается рассматривать этот инсулин как новый химический структурный элемент («Обсуждение с Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) подтвердило, что инсулин, получаемый из сафлора, может проходить по сокращенной процедуре утверждения лекарственных препаратов»⁷).

Выводы

В заключение следует сказать, что тщательный анализ истории БИ приводит к некоторому ощущению двусмысленности. Некоторые склонны считать, что БИ так же безопасны, как и другие инсулины, возможно потому, что это не так очевидно, сколько физических и умственных усилий требуется для детальной оценки безопасности и эффективности БИ. Учитывая сложность продукта, процесса его производства, вопросов эффективности и безопасности препарата, совсем не удивительно, что требования, разработанные регуляторными органами, являются очень высокими. Из единственного примера заявки на получение регистрации БИ в Европе видно, что заявка была посредственного качества во многих отношениях, но в то же время инсулин продемонстрировал действительные отличия ФД свойств, как показали исследования методом эуликемического клэмпа (а также клинические исследования). Более пристальный взгляд на БИ раскрывает такие аспекты, которые являются достаточным обоснованием для тщательного и вдумчивого подхода регуляторных органов к БИ.

Учитывая наличие определенных потенциальных рисков (например, иммуногенность, порождающая антитела, влияющие на ФД), более обширные клинические исследования были бы полезными и могли бы стать частью программы управления рисками, как предлагает, к примеру, ЕМА. Тем не менее, хорошо известно, что нежелательные явления, такие как иммунный ответ, могут не быть выявлены даже такими исследованиями. Интересно отметить, что большая часть заявок на регистрацию биосимиляров (помимо БИ) были в действительности удачными (они были утверждены). Утверждены были белки, более сложные, чем инсулин.

В любом случае, с клинической и регуляторной точек зрения очевидно, почему без достаточных данных по эффективности и безопасности БИ не могут быть утверждены или использованы в клинической практике. Однако можно быть относительно уверенными, что БИ в будущем появятся на регулируемых рынках, таких как рынки Соединенных Штатов и Европейского Союза.

Заявления:

Лутц Хайнеманн является партнером Профильного Института научных исследований обмена веществ ГмбХ, Нойс, Германия; и Профильного Института клинических исследований Инк, Сан-Диего, Калифорния. Он также является сотрудником последнего из упомянутых институтов.

Маркус Хомпеш является Главным исполнительным директором и партнером Профильного Института клинических исследований Инк. Эти институты проводят клинические исследования в сотрудничестве со многими фармацевтическими компаниями. Оба автора являются членами консультативных советов и бюро лекторов и получают гонорары от таких компаний. Лутц Хайнеманн и Маркус Хомпеш не являются акционерами ни одной из компаний, в которых институты проводят клинические исследования.

Качество и изменения свойств генериков глимепирида по сравнению с Амарилом в стрессовых условиях

Джузеппе Аторресе, M.Sc.¹ Массимо Масси-Бенедетти, M.D.²

Использование генериков препаратов сульфонилмочевины третьего поколения, таких как генерики глимепирида [оригинальный препарат – Amaryl®, Amarel®, Solosa® (sanofi-aventis, Париж, Франция)], может снизить затраты на здравоохранение. Однако качество генерических препаратов должно тщательно отслеживаться.

Мы сравнили качество и изменение свойств 23-х доступных для продажи генериков Амарила (все по 2 мг) в стрессовых условиях. Таблетки в неблестерильных упаковках хранились в течение 21-го дня при 60 °C для того, чтобы имитировать стрессовые условия повышенной температуры. Образцы анализировались до опыта (День 0), а также на 7-й и 21-й день на содержание действующего вещества, содержание посторонних примесей, остаточные растворители (только День 0) и профиль растворения, полученные результаты сравнивались со спецификацией, разработанной для Амарила.

Содержание продуктов распада, а именно глимепирида сульфонида не превышало 1% во всех препаратах на День 0, однако его содержание становилось выше максимально допустимого, описанного в спецификации Амарила ($\leq 2,5\%$) в двух генериках на 7-й День, и в четырех генериках на 21-й День. Общее содержание посторонних примесей и остаточных растворителей превышало значения, установленные в спецификации Амарила ($\leq 1,0\%$ и ≤ 1400 ppm соответственно) в двух генериках в День 0. В День 0 растворение 12-и генериков (52%) не соответствовало спецификации Амарила ($\geq 85\%$ растворения за 15 минут), эта тенденция была подтверждена и на 21-й День. В общем, 74% (17 из 23-х) генериков не соответствовали по качеству Амарилу.

Это исследование показывает, что значительная доля генериков глимепирида может иметь более низкое качество по сравнению с оригинальным лекарством.

ВВЕДЕНИЕ

ИСТЕЧЕНИЕ СРОКА ДЕЙСТВИЯ ЭКСКЛЮЗИВНОГО ПАТЕНТА лекарственных препаратов позволяет другим фармацевтическим компаниям производить и продавать на рынке их собственные воспроизведенные версии лекарств. Использование генерических версий лекарств также дает возможность снизить затраты на здравоохранение.¹

Хотя все детали производства лекарственных препаратов и становятся общедоступными, производственные стандарты и методы могут быть различными для разных фармацевтических компаний, что в итоге может привести к различиям в качестве и характеристиках генерических версий.² Поэтому, оценка эквивалентности генериков является очень важной для предсказания как терапевтической эффективности, так и потенциальной токсичности этих препаратов.²⁻⁴ Это в еще большей степени относится к лекарственным средствам, используемым для лечения хронических заболеваний, для которых требуется ежедневная и длительная терапия.

Глимепирид [оригинальный препарат – Amaryl®, Amarel®, Solosa® (sanofi-aventis, Париж, Франция)] – третье поколение препаратов сульфонилмочевины для однократного приема, производимых sanofi-aventis для лечения диабета второго типа. Диабет второго типа является прогрессирующей болезнью, характеризующейся резистентностью к инсулину и снижением инсулиновой секреции, связанным с прогрессирующей недостаточностью функции бета-клеток.⁵ Глимепирид демонстрирует ряд терапевтических преимуществ по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины в отношении глюкозозависимого инсулиноотропного действия и риска гипогликемии.^{6,7}

В настоящее время существует много

¹Sanofi-aventis, Scoppito, Италия.

²Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia, Perugia, Италия.

коммерчески доступных генериков глимепирида, качество и другие характеристики которых должны быть тщательно оценены. Необходимо было провести аналитическое сравнение стабильности компонентов генериков со спецификацией, разработанной для Амарила. Целью данного исследования было определение качества и изменений свойств 23 доступных для продажи генериков глимепирида, а именно содержания действующего вещества (глимепирида), продуктов распада, других примесей, остаточных растворителей и сравнение профиля растворения с Амарилом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реагенты и образцы

В данном исследовании были проанализированы образцы Амарила и 23 генериков глимепирида (все по 2 мг); коммерческие названия, производители и страна происхождения каждого из использованных препаратов перечислены в Таблице 1. Образцы подвергались хранению в течение 21 дня при 60°C для того, чтобы имитировать стрессовые условия повышенной температуры. Для того чтобы избежать влияния различных упаковочных материалов, распакованные таблетки каждой серии хранились отдельно в стеклянных контейнерах, после чего они поступали на анализ.

ГЕНЕРИКИ В СРАВНЕНИИ С АМАРИЛОМ

В День 0, День 7 и День 21 все образцы анализировались на содержание действующего вещества и посторонних примесей. Содержание остаточных растворителей определялось только в День 0, профили растворения проверялись в День 0 и День 21. Все полученные результаты сверялись со спецификацией для производства Амарила, которая была разработана sanofi-aventis (Таблица 2).

Оборудование

Хранение образцов во время опыта осуществлялось в печи Function Line T12 (Heraeus® Kendero, Asheville, NC).

Таблица 1. Характеристики образцов препаратов глимепирида

№ образца	Дозировка	Номер серии	Название препарата	Производитель (страна происхождения)
1	2 мг	D569	Амарил (Amaryl)	Aventis Scoppito, sanofi-aventis group (Италия)
2	2 мг	L3540	Адиамил (Adiamyl)	Lancasco (Гватемала)
3	2 мг	ОО A6022	Амадиаб-2 (Amadiab-2)	Lapi Laboratories (Индонезия)
4	2 мг	403309	Биоглик (Bioglic)	Biolab Sanus (Бразилия)
5	2 мг	4DIG001	Диагрил (Diagril)	Bukwang (Южная Корея)
6	2 мг	MT 595	Диаболд (Diabold)	Barrett Hodgson (Пакистан)
7	2 мг	12762800	Диамеприд (Diamepriid)	Abdi Ibrahim Pharmaceuticals (Турция)
8	2 мг	040623/030762	Долцил (Dolcyl)	Medical Union Pharmaceuticals (Египет)
9	2 мг	3G109/3M102	Эвоприд (Evopride)	Pharmevo (Пакистан)
10	2 мг	0410128	Ханал глимепирид	Han All Pharmaceutical (Республика Корея)
11	2 мг	040202 (капсулы)	Geliemeiniao Jiaonang	Pudu Pharmaceuticals (Китай)
12	2 мг	4001	ГЛА-DM	Yuhan (Республика Корея)
13	2 мг	4P15 Laboratorios	Глимепибал (Glimepibal)	Baldacci (Бразилия)
14	2 мг	4G 121	Глимакс (Glimax)	Ali Raif (Турция)
15	2 мг	3001	Глимепирид (Boryung)	Boryung (Республика Корея)
16	2 мг	H40004	Глимепирид (Hanni)	Hanni (Республика Корея)
17	2 мг	0303	Глимепирида (Glimepirida)	Laboratorios La Sante Sa (Колумбия)
18	2 мг	GTB-3002	Глимепирида (Esterlina)	Esterlina (Бразилия)
19	2 мг	L41028	Глимепирида (Eurofarma)	Eurofarma (Бразилия)
20	2 мг	N7304001	Глимулин-2 (Glimulin-2)	Glenmark Pharmaceuticals (Индия)
21	2 мг	DD161 0306	Глюсафе (Glusafe)	Genovate Biotechnology Company (Тайвань)
22	2 мг	BN627006T	Метрикс (Metrix)	Kalbe Farma (Индонезия)
23	2 мг	L001/003	Панабутол (Panabutol)	Panalab (Аргентина)
24	2 мг	90223	Табосс (Taboss)	Okasa Pharma (Гватемала)

Жидкостно-хроматографические анализы проводились с использованием двух высокоэффективных жидкостно-хроматографических систем (ВЭЖХ). Первая система представляла собой Shimadzu (Kyoto, Япония) модель LC2010C, которая включала компактную градиентную ВЭЖХ систему низкого давления с 1.5 поршневым насосом, оборудованную нагревательным блоком Peltier, монохромным ультрафиолетовым детектором, автодозатором с охлаждающим блоком Peltier, и системой для обработки результатов Class-VP 6.12. Вторая система представляла собой систему Shimadzu модель HPLC10Avr, которая включала модулярную градиентную систему высокого давления с двумя 1.5 поршневыми насосами с продуваемым нагревательным блоком, монохромным ультрафиолетовым детектором, неохлаждающим автодозатором и систему для обработки результатов Class-VP 4.3. Газовая хроматография проводилась с использованием газового хроматографа Agilent (Palo Alto, CA) 6890, оборудованного пламенным ионизационным детектором и автодозатором модели HP7694, Agilent.

Таблица 2. Спецификация Амарила Sanofi-Aventis в конце срока годности

Спецификация в конце срока годности	
Примеси	
GS	≤ 2,5%
Другие примеси (каждой)	≤ 0,5%
Общее содержание других примесей	≤ 1,0%
Общее содержание примесей	≤ 3,5%
Содержание глимепирида	1.8–2.1 мг
Растворение	≥ 85%
Остаточные растворители	
Метанол	≤ 1,400 ppm
Этанол	Отсутствует

Для теста на растворение *in vitro* использовались приборы «Фарма-тест» (Hainburg, Германия) (модель PTW S 3) и ER-WEKA® (Германия) (Модель DT 60 и DT 700).

Жидкостная/газовая хроматография и тест на растворение.

Метод жидкостной хроматографии применялся для определения содержания действующего вещества в таблетках (глимепирида), для определения главного продукта деградации (глимепирида-сульфонамида), а также для определения уровня содержания других примесей. Пример хроматограммы для

определения примесей показан на Рисунке 1. Метод газовой хроматографии применялся для определения содержания следующих остаточных растворителей: метанола, изопропанола и этанола. Тест на растворение проводился на День 0 и День 21 для определения количества глимепирида, перешедшего в раствор при растворении образцов *in vitro* в среде для растворения через 5, 10, 15 и 20 минут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Жидкостная хроматография: количественное определение

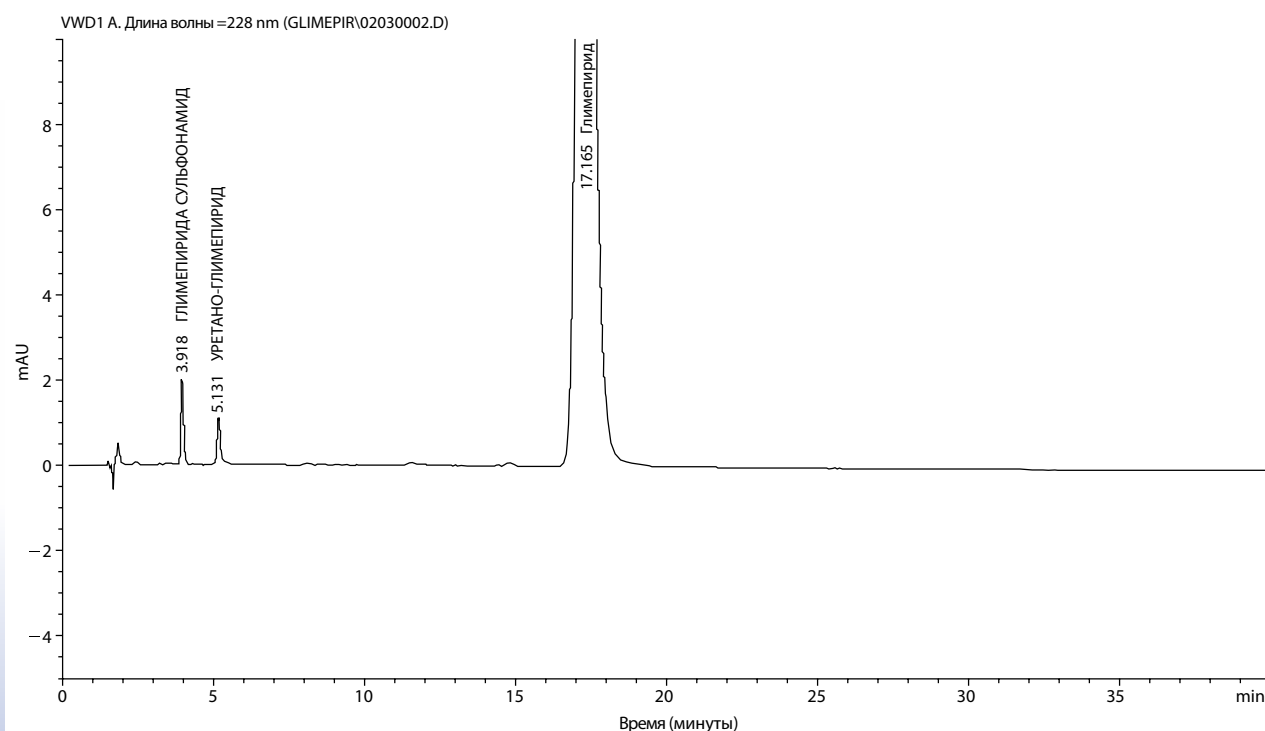


Рисунок 1. Типичная хроматограмма. mAU, милли произвольная величина.

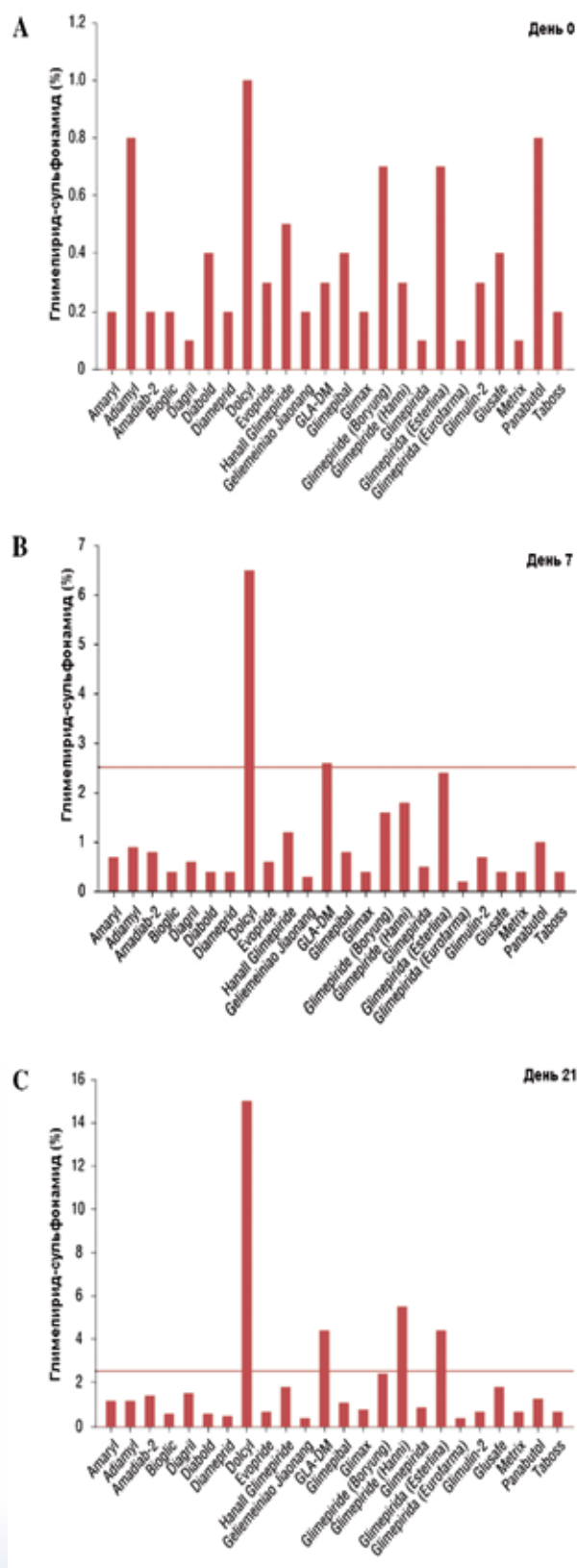


Рисунок 2. Содержание продукта распада (примеси GS) в День 0 (А), День 7 (В) и День 21 (С) в генериках глимепирида по сравнению с Амарилом.

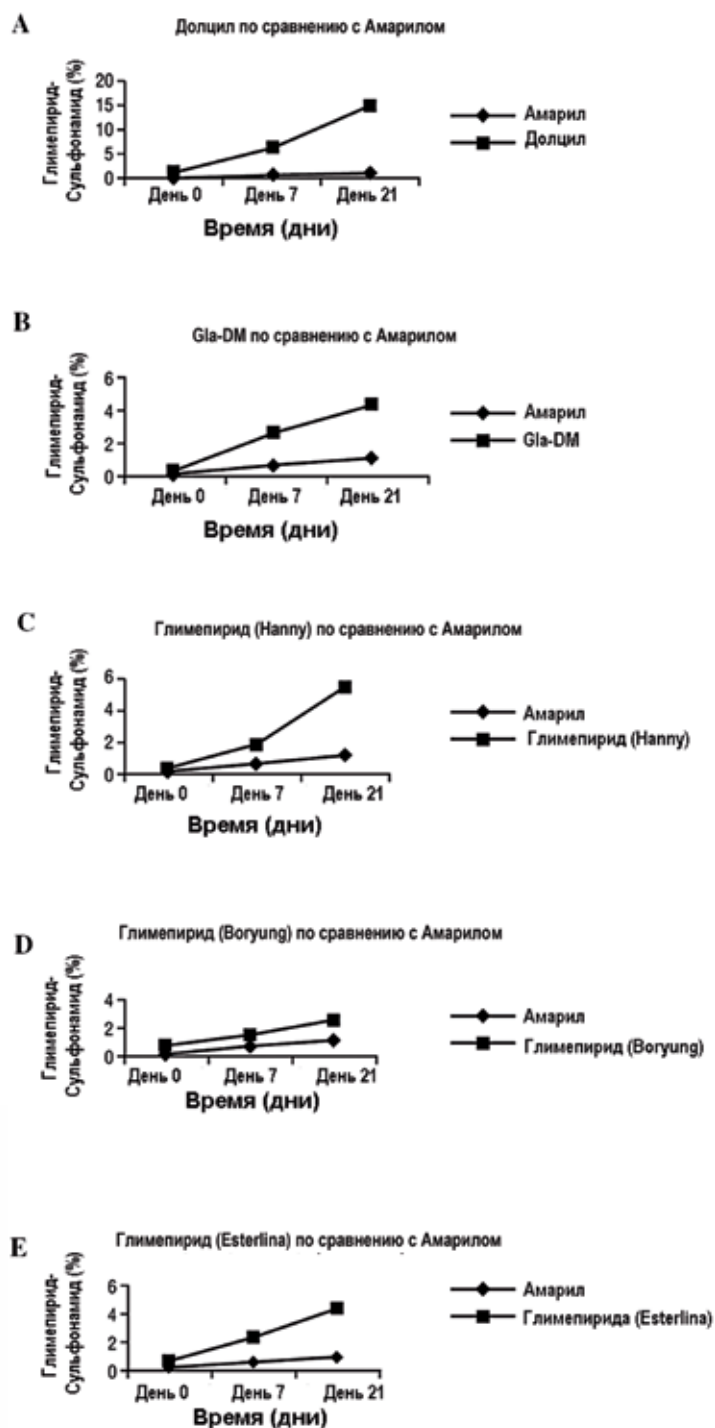


Рисунок 3. Профили распада по накоплению примеси GS в Долциле (А), Gla-DM (В), Глимепириде (Hannu) (С), Глимепириде (Boryung) (D), Глимепириде (Esterlina) (Е) по сравнению с Амарилом.

Содержание действующего вещества на День 21 было ниже спецификации, разработанной для Амарила, в одном генерике, а именно в Долциле. Содержание продукта деградации глимепирида-сульфамида (GS) было ниже 1% во всех генериках на День 0, но на День 7 его содержание уже превышало спецификацию Амарила у двух генериков (в Долциле и GLA-DM), а на День 21 – у четырех генериков [в Долциле, GLA-DM, Глимепириде (Hanni) и Глимепирида (Esterlina)] (Рисунок 2). В Долциле содержание GS в пять раз превышало его содержание в Амариле в День 0 (1% против 0.2%), и в 12.5 раз – в День 21 (15% против 1.2%) (Рисунок 2, А и С). Наиболее заметное увеличение содержания главного продукта деградации (GS) через 21 день в стрессовых условиях наблюдалось в следующих генериках: Долциле, Гла-DM, Глимепириде (Hanni), Глимепириде (Boryung) и Глимепирида (Esterlina) (Рисунок 3).

Общий уровень других примесей превышал спецификацию Амарила у двух генериков на День 0, а именно у Амадиаб-2 и Глимепирида (Esterlina); содержание всех других, отличных от GS, примесей в Амадиаб-2 составило 2,8% против 0,1% в Амариле (Рисунок 4).

Газовая хроматография: определение остаточных растворителей

Содержание остаточных растворителей соответствовало спецификации во всех исследованных генериках, хотя повышенное содержание этанола было замечено в двух генериках: в Глимепирида (La Sante) и Метрикс (Рисунок 5).

Профиль растворения: оценка количества растворенного глимепирида

На День 0 тест на растворение не прошли 12 генериков (52%) согласно спецификации Амарила ($\geq 85\%$ растворенного глимепирида за 15 минут); такое положение вещей сохранилось и на День 21 (Рисунок 6). Профиль растворения 15-ти генериков (65%) не был сходен с профилем растворения, характерного для Амарила (Рис. 6).

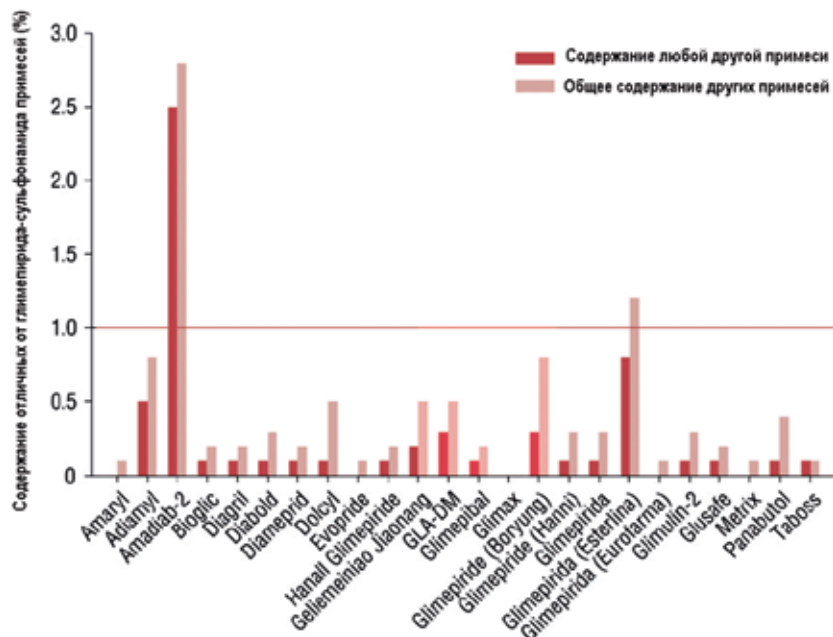


Рисунок 4. Содержание других примесей в День 0 в 23-х генериках глимепирида в сравнении с Амарилом

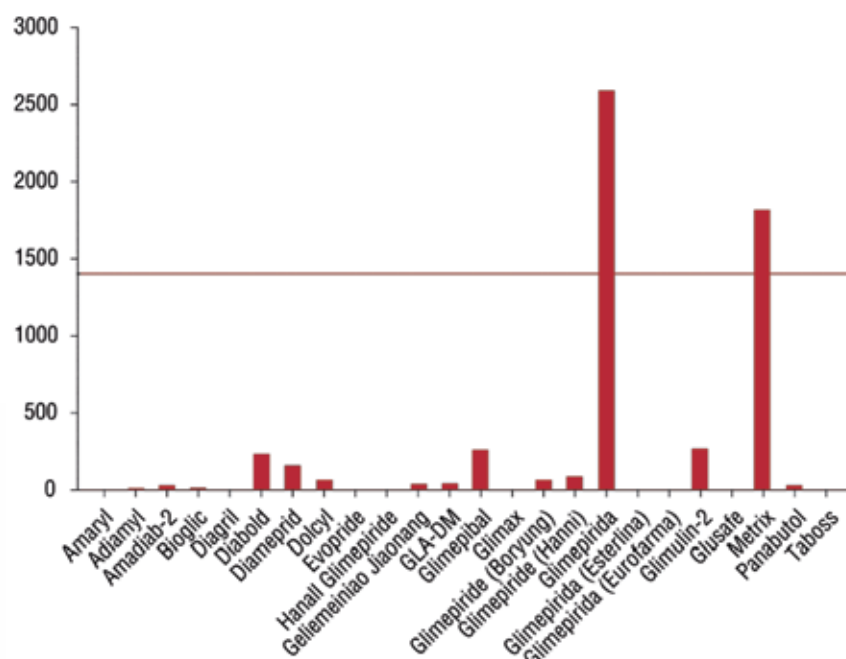


Рисунок 5. Содержание остаточного этанола в 23-х генериках Амарила по сравнению с Амарилом.

В итоге, беря во внимание результаты тестов на стабильность, можно сделать заключение, что только шесть из 23-х генериков (26%), а именно Адиамил, Диагрил, Эвоприд, Ханал глимепирид, Глимепирида (Eurofarma) и Табосс, являются сравнимыми с Амарилом (Таблица 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Всемирная Организация Здравоохранения уже приводила ряд примеров низкого качества генерических копий по сравнению с оригинальными фармацевтическими препаратами, а также ряд примеров, когда такое различие в качестве приводило к появлению

нию различий в биодоступности между оригинальными препаратами и их копиями.² В данном исследовании оценивалось качество и другие характеристики генериков Амарила, относящегося к третьему поколению препаратов сульфонилмочевины, применяющегося для лечения сахарного диабета второго типа. Было оценено качество 23-х генериков путем определения содержания действующего вещества (глимепирида), содержания главного продукта его распада (примеси GS) и других посторонних примесей в начале исследования, через 7 дней и через 21 день при хранении их при температуре 60°C.

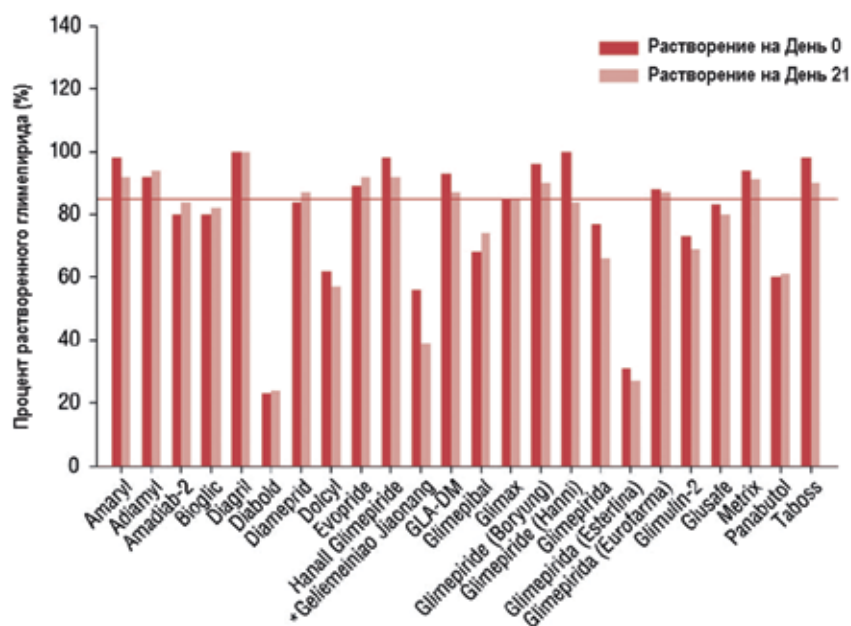


Рисунок 6. Профили растворения 23-х генериков Амарила на День 0 и День 21 против Амарила.

* Нет прямого сравнения из-за различий в лекарственной форме (капсулы)

Таблица 3. Сопоставимость генериков с Амарилом

№	Название препарата	Растворение	Содержание примесей	Остаточные растворители	Вывод
1	Адиамил (Adiamyl)	+	+	+	+
2	Амадиаб-2 (Amadiab-2)	-	-	-/+	-
3	Биоглик (Bioglic)	-	+	+	+/-
4	Диагрил (Diagril)	+	+	+	+
5	Диаболд (Diabold)	-	+	+/-	-
6	Диамеприд (Diamepid)	+/-	+	+/-	+/-
7	Долцил (Dolcyl)	-/-	-/-	+/-	-
8	Эвоприд (Evopride)	+	+	+	+
9	Глимепирид Hanall (Hanall glimepiride)	+	+	+	+
10	Geliemeiniao Jiaonang	-/-	+	+	-
11	ГЛА-DM	+	-	+	-
12	Глимепибал (Glimepibal)	-/-	+	+	-
13	Глимакс (Glimax)	+/-	+	+	+/-
14	Глимепирид (Boryung)	+	+/-	+	+/-
15	Глимепирид (Hanni)	+/-	-	+	-
16	Глимепирида (Glimepirida)	-/-	+	-	-
17	Глимепирида (Esterlina)	-/-	-	+	-
18	Глимепирида (Eurofarma)	+	+	+	+
19	Глимулин-2 (Glimulin-2)	-/-	+	+/-	-
20	Глюсафе (Glusafe)	+/-	+	+	+/-
21	Метрикс (Metrix)	+	+	-	+/-
22	Панабутол (Panabutol)	-/-	+	+	-
23	Табосс (Taboss)	+	+	+	+

Оценки означают следующее: + соответствие, - несоответствие, -/- чрезмерное несоответствие, +/- среднее соответствие.

Данные, полученные в результате данного исследования позволяют оценить целостность каждого из компонентов образцов и их склонность к распаду при хранении в стрессовых условиях. Эти результаты показали, что все критерии соответствия (в отношении теста на стабильность, по профилю растворения и содержанию примесей) совпадали с таковыми у Амарила только у 26% из всех исследованных генериков. Что касается оценки количества действующего вещества в препаратах, то, хотя большинство генериков соответствовало спецификации по этому показателю в начале эксперимента, через 21 день один из препаратов, а именно Долцил, не прошел этот тест. Также, несмотря на то, что во всех испытуемых образцах к началу испытания содержание GS было в норме, на 7-й день хранения в стрессовых условиях, уровень GS, превышающий допустимые пределы спецификации Амарила, был установлен у 9% исследуемых генериков, а на 21-й день – у 17%. Наиболее интенсивный процесс деградации наблюдался в Долциле, в котором на 21-й день эксперимента уровень GS приблизительно в 10 раз был выше, чем в Амариле. Наше исследование выявило существенные различия в содержании как действующего вещества, так и продуктов его деградации между различными генериками и Амарилом. Эти отличия скорее всего будут влиять на биодоступность и фармакокинетику, и поэтому, генерические продукты могут иметь профиль безопасности и эффективности, отличающийся от такового у Амарила. Возможно, что даже небольшие отличия в содержании действующего вещества и продуктов деградации могут влиять на клиническую эффективность и профиль безопасности, характерных для Амарила. Более того, точное дозирование при употреблении производных сульфонилмочевины очень важно для предотвращения недостаточного дозирования и передозировки, которые могут привести к гипер- и гипогликемии соответственно; значительные же вариации между раз-

ными лекарственными формами, продемонстрированные в данном исследовании, могут привести к тому, что точное соблюдение дозы может стать проблематичным. В дополнение к этому следует отметить, что два генерика, а именно Амадиаб-2 и Глимепирида Esterlina, имели повышенное содержание примесей по сравнению с Амарилом. Пока неизвестно, могут ли примеси, выявленные в этих препаратах взаимодействовать с действующим веществом и изменять его биодоступность, а также, являются ли они токсичными, или нет; для установления природы этих примесей и их потенциального влияния на эффективность и безопасность препарата требуется проведение дополнительных исследований. Содержание остаточных растворителей может косвенно выявить недостатки качества лекарственных продуктов. Остаточные растворители не приносят никакой терапевтической пользы, поэтому Надлежащая Производственная Практика (GMP) и общие требования к качеству лекарственных продуктов рекомендуют ограничивать содержание остаточных растворителей в лекарствах настолько, насколько это возможно. Высокое содержание остаточного этанола было обнаружено в Глимепирида La Sante и в Метриксе, что, безусловно, должно приниматься во внимание при определении качества этих препаратов. Тест на растворение для генериков проводился путем определения степени растворения действующего вещества через 5, 10, 15 и 20 минут, в начале и в конце срока хранения в стрессовых условиях (День 0 и День 21 соответственно). Способность препаратов адекватно растворяться гарантирует их адекватную биодоступность, а также может показать наличие вариабельности, присущей данному препарату; по существу, растворимость лекарства является критическим фактором при определении надежности фармацевтического препарата. В данном исследовании мы продемонстрировали, что 50% всех исследованных генериков не соответствовали по этому пока-

зателю спецификации Амарила, которая составляла 85% растворения действующего вещества за 15 минут, причем еще большее их количество (65%) имели профиль растворения, отличающийся от такового у Амарила. Эти данные говорят о том, что низкий уровень растворения, наблюдаемый у большинства тестируемых образцов, может изменять биодоступность лекарства и потенциально снижать его эффективность. Ясно, что профили распадаемости и растворения *in vivo* могут отличаться от профилей растворения, полученных в данном исследовании (*in vitro*), также, степень различий между генериками и Амарилом по данному показателю остается не достаточно четко определенной, поэтому все же должны быть проведены клинические исследования в этой области, результаты которых должны быть опубликованы. Ввиду данной неопределенности, должны быть проведены дальнейшие исследования для оценки профилей фармакокинетики и безопасности этих генериков, чтобы определить, эквивалентны ли они терапевтически Амарилу, или нет. В заключение необходимо сказать, что наше исследование выявило, что значительная доля генериков Амарила имеет более низкое в сравнении с оригинальным лекарством качество в отношении содержания действующего вещества, посторонних примесей и остаточных растворителей, а также профиля растворения. Эти данные позволяют утверждать, что не все стандарты, принимаемые производителями генериков глимепирида, эквивалентны стандартам, принятым sanofi-aventis. Эти различия в стандартах могут привести к производству глимепирида с низкой эффективностью.

БЛАГОДАРНОСТИ

Данное исследование было профинансировано и проведено под руководством sanofi-aventis. Редакционная поддержка для данного документа была осуществлена публикационной группой итальянского отделения sanofi-aventis.

Список литературы находится в редакции



SANOFI

ГЛОБАЛЬНЫЙ ЛИДЕР В ОБЛАСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, НАЦЕЛЕННЫЙ НА ПОТРЕБНОСТИ ПАЦИЕНТОВ, разрабатывает, развивает и предлагает решения в вопросах защиты здоровья.

Около 110 000 сотрудников в 100 странах мира, компания Санофи и ее партнеры работают для того, чтобы защитить здоровье **7 миллиардов жителей Земли**, улучшить качество их жизни и удовлетворить **потенциальные потребности в сфере здравоохранения.**

Санофи демонстрирует свой уверенный рост в 6 основных направлениях: **развивающиеся рынки, вакцины, безрецептурные препараты, лечение сахарного диабета, инновационные препараты и ветеринария.** Санофи уделяет особое внимание развитию биотехнологий и наследственным заболеваниям после присоединения компании Genzyme.

Благодаря нашему глобальному присутствию и доказанному стремлению к улучшению доступа к инновационным препаратам и здравоохранению, **мы неустанно трудимся, чтобы жизнь всех людей менялась к лучшему день ото дня.**

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»
050016, г. Алматы, ул. Кунаева 21 Б
Тел.: +7 727 244 50 96 – Факс: +7 727 258 25 96
www.sanofi.com
www.sanofi.kz

Оптимальное лечение диабета второго типа: доказательства



С. Колагури
Институт Ожирения, Питания и Физической Нагрузки им. д-ра Бодена,
Сиднейский Университет, Австралия

Данная статья рассматривает доказательства в отношении оптимального целевого значения для HbA1c и выделяет глобальный алгоритм лечения для пациентов с диабетом 2-го типа IDF 2011. В то время как большинство руководств рекомендуют общее целевое значение HbA1c, равное 7%, недавние крупномасштабные интервенционные исследования изучили потенциальные преимущества более низких целевых значений. Эти исследования в целом показали, что более низкие целевые значения HbA1c не предоставляют макроваскулярных преимуществ и ограничено влияют на микроваскулярные осложнения, одновременно увеличивая уровень гипогликемии. Все эти исследования не поддерживают общее целевое значение HbA1c менее 7,0%.

Тем не менее, целевое значение HbA1c у отдельного пациента должно устанавливаться и рассматриваться, принимая во внимание пользу лечения, безопасность и переносимость. Это может означать, что целевое значение HbA1c менее 7% является приемлемым для некоторых пациентов, когда может быть легко и безопасно достигаться, но таким же образом и более высокое значение HbA1c может быть приемлемым у других. Клиницисты и пациенты рады иметь более широкий спектр фармацевтических препаратов для лечения гипергликемии, однако доступ ко многим таким препаратам ограничен в большинстве стран с низким и средним доходом. Разрабатываемые алгоритмы лечения сложны по нескольким причинам. Основным ограничением является ограниченная доказательная база для выбора определенного варианта лечения или комбинации препаратов. Тем не менее, представляется возможным выделить один характерный алгоритм на основе доказательного консенсуса, учитывающий наличие, доступность и

стоимость лекарственных препаратов, которые могут адаптироваться для использования в определенной стране.

Диабет 2-го типа ассоциируется с хорошо задокументированными микро- и макроваскулярными осложнениями, увеличивающими преждевременную смертность и приводящими к значительной инвалидности, что, в свою очередь, снижает качество жизни, влияет на работоспособность и жизненные возможности и имеет масштабные экономические осложнения для пациента, его/ее семьи и общества. Основной целью лечения является предотвращение вызванных диабетом осложнений (если они есть) или замедление их прогрессирования. Это требует многофакторного подхода, который состоит из изменения образа жизни, включая диету, физическую активность, контроль веса, отказ от курения, образование и медикаментозное лечение для контроля уровня сахара в крови, артериального давления и липидов. В то время как относительная важность этих факторов риска все еще об-

суждается, исследование STENO-2 продемонстрировало, что рассмотрение всех этих факторов снижает риск микро- и макроваскулярных осложнений и снижает риск смерти в период последующего 13-летнего контрольного наблюдения по сравнению с обычной терапией [2]. Эта статья фокусируется на двух, активно обсуждаемых вопросах в отношении оптимального целевого значения гемоглобина A1c (HbA1c) и алгоритмов лечения для пациентов с диабетом 2-го типа.

Целевое значение HbA1c

Руководства представляют различные рекомендации по общему целевому значению HbA1c, но большинство сходятся на значении в 7%, измеренном при использовании выверенного с DCCT анализа [3-5]. Другие руководства рекомендуют более низкое целевое значение, равное 6,5% [6,7]. Необходимость в таких сжатых целевых значениях HbA1c все активнее оспаривается на основании результатов недавних больших интервенционных исследований.

Исследование UKPDS было первым большим исследованием, оценившим гипотезу о том, что более интенсивный контроль за уровнем глюкозы в крови будет благоприятно влиять на осложнения у лиц с диабетом 2-го типа, у которых гликемический контроль оценивался посредством HbA1c [8]. Это исследование продемонстрировало, что у лиц с вновь диагностированным диабетом 2-го типа, интенсивно лечимая группа, достигшая среднего значения HbA1c=7,0% за 10-летний период контрольного наблюдения, переносила значительно меньшее количество микроваскулярных осложнений и комбинацию любых, связанных с диабетом конечных точек, но в то же время не продемонстрировало снижения частоты инфарктов миокарда (снижение 16%, $p=0,052$) по сравнению с группами, получавшими обычное лечение, у которых среднее значение HbA1c было 7,9%. Значение HbA1c увеличивалось постепенно в ходе исследования, хотя разница в HbA1c между группами поддерживалась на всем его протяжении. Среднее значение HbA1c за период 5-летнего контрольного наблюдения в группах, получавших интенсивное и обычное лечение, было 6,6% (5,9-7,5) и 7,4% (6,4-8,5) за первый период, 7,5% (6,6-8,8) и 8,4% (7,2-9,4%) за второй период и 8,1% (7,0-9,4%) и 8,7% (7,5-9,7) за третий период. Несмотря на то, что исследование UKPDS проводилось в поддержку целевого значения HbA1c=7,0%, оно не указало специфического целевого значения HbA1c. Более уместное заключение состоит в том, что более интенсивное лечение, при котором достигается снижение в HbA1c в 0,9% по сравнению с менее интенсивным лечением за 10 лет контрольного наблюдения, ассоциируется с меньшим количеством осложнений.

Исследования, в которых достигались и поддерживались на всем их протяжении уровни HbA1c, являются более информативными в отношении вопроса оптимальных целевых значений HbA1c. В исследовании Kumamoto [9] на японских пациентах с диабетом 2-го типа без ожирения и требующих инсулин было достиг-

нуто и поддерживалось в течение 6 лет исследование значение HbA1c равное 7,1% в группе интенсивного лечения (≥ 3 инсулиновые инъекции в день) по сравнению с 9,4% в группе обычного лечения (1-2 инъекции в день). Интенсивное лечение приводило к меньшей частоте ретинопатии, нефропатии и нейропатии по сравнению с обычным лечением.

Результаты недавних исследований по контролю глюкозы представлены в Таблице 1. В исследовании ACCORD [10] были достигнуты значения HbA1c равные 6,4% и 7,5% в группах интенсивной и стандартной терапии, соответственно. Значительной разницы в первичном макроваскулярном результате не наблюдалось. Тем не менее, два вторичных результата были значительными – увеличение смертности и снижение частоты нефатальных инфарктов миокарда было отмечено в группе интенсивного лечения. В отношении микроваскулярных осложнений, ни первый (диализ или почечная трансплантация, высокий уровень креатинина в сыворотке, ретиальная фотоконверсия или витректомия), ни второй комбинированный результат (первый комбинированный результат плюс периферическая нейропатия) значительно не отличались. Тем не менее, интенсивная терапия задержала проявление альбуминурии и некоторые осложнения, связанные с нейропатией [11]. В исследовании ADVANCE [12] было достигнуто среднее значение HbA1c, равное 6,5% в группе интенсивного контроля и 7,3% в группе стандартного контроля. Достоверной разницы в частоте макроваскулярных осложнений или смерти отмечено не было, но частота микроваскулярных событий была значительно реже в группе интенсивного лечения, главным образом в результате снижения частоты нефропатии. В исследовании VADT среднее значение HbA1c составило 6,9% в группе интенсивной терапии и 8,4% в группе стандартной терапии. В первичном результате и в микроваскулярных осложнениях разницы не было, хотя было отмечено значительное снижение альбуминурии в группе интенсивной терапии [13].

Интенсифицированный гликемический контроль с общим низким целевым значением HbA1c остается предметом дискуссий. Обзор и критическая статья по недавно проведенным большим рандомизированным исследованиям на лицах с диабетом 2-го типа предполагают, что интенсивный гликемический контроль обременяет пациентов сложными программами лечения, гипогликемией, набором веса и расходами, в то время как предлагает только неопределенные преимущества в будущем [18]. Авторы пришли к выводу, что, пытаясь установить гликемический контроль, целевые значения HbA1c должны быть индивидуализованы, при этом их уровень в пределах 7 и 7,5% будет рациональным и осуществимым для большинства пациентов [18]. Yudkin et al. [19] сообщили данные по результатам в отношении числа субъектов, подлежащих лечению, предполагая, что при интенсивном лечении будет необходимо лечить 119, 272 и 627 человек с диабетом 2-го типа на протяжении пяти лет для получения пользы в отношении сердечнососудистых, офтальмологических и почечных осложнений, соответственно, что в то же время значительно увеличивает риск гипогликемии и может снизить качество жизни на одну треть. Авторы пришли к выводу, что в то время как хороший контроль над глюкозой предлагает защиту против микроваскулярных осложнений, дополнительные преимущества HbA1c=7% vs. 8% исчезают с возрастом и предполагаемой продолжительностью жизни, поэтому было бы разумней направить усилия и ресурсы на лиц с более высокими уровнями HbA1c, которые получают больше пользы от контроля уровня глюкозы.

Более адекватный гликемический контроль важен для уменьшения связанных с диабетом микро- и макроваскулярных осложнений. К контексту результатов недавних исследований по диабету 2-го типа, которые не продемонстрировали большого преимущества от снижения уровня HbA1c ниже 7,0%, Международная Федерация Диабета (МФД) в обновлении к своим руководствам по лече-

нию диабета 2-го типа, изменила общее целевое значение HbA1c с 6,5% на 7,0%. Руководство так же подчеркивает необходимость установления и рассмотрения индивидуальных целевых значений HbA1c, принимая во внимание преимущества лечения, безопасность и переносимость. Может рассматриваться более низкое целевое значение HbA1c, когда его можно легко и безопасно достичь, но таким же образом должно приниматься во внимание более высокое целевое значение HbA1c у пожилых людей с сопутствующими заболеваниями и у лиц, страдающих от гипогликемии.

Алгоритмы лечения для диабета 2-го типа

Клиницисты и пациенты рады иметь более широкий спектр фармацевтических препаратов для лечения гипергликемии, однако доступ ко многим таким препаратам ограничен в большинстве стран с низким и средним доходом.

Целью алгоритмов лечения является предоставление руководства о методах, при которых гипогликемические препараты могут использоваться в виде монотерапии или в комбинации. Многие национальные руководства включают в себя алгоритмы лечения, основывающиеся на имеющихся доказательствах и местной доступности (препаратов) и нормативных распоряжений в отношении назначений [3-5,7]. Другие

руководства основываются на консенсусе [20]. В своем глобальном руководстве 2005 года, МФД дает наставления по вариантам лечения, но не формулирует алгоритма лечения, в основном из-за больших расхождений в наличии, доступе и стоимости лекарственных препаратов между странами. Тем не менее, обновленные руководства включают в себя характерный алгоритм, предназначенный для адаптации и использования в разных странах.

Разрабатываемые алгоритмы лечения сложны по нескольким причинам. Основным ограничением является ограниченная доказательная база для выбора определенного варианта лечения или комбинации препаратов, как демонстрируется нижеследующим. За исключением изменения образа жизни, в настоящее время существует, по крайней мере, семь классов гипогликемических препаратов: метформин, сульфонилмочевины (включая глиниды), ингибиторы α -глюкозидазы, тиазолидинедионы, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП 4), агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП 1) и инсулин. Если терапия начинается приемом препарата одного из этих пяти классов, и адекватный гликемический контроль не достигается, следующий терапевтический шаг включает в себя выбор между шестью классами. Если требуется третий препарат, то существует еще пять классов препара-

тов, из которых можно выбрать, и, наконец, если требуется четвертый препарат, то существует еще четыре класса лекарственных препаратов. Это означает, что всего существует 150 терапевтических вариантов (5 x 6 x 5) для тройной терапии и 600 вариантов (5 x 6 x 5 x 4) для четверной терапии, не включая различные варианты в пределах каждого класса, например, базальный или смешанный инсулин. Таким образом, становится очевидным, что алгоритмы лечения не могут однозначно основываться на доказательствах ввиду недостатка исследований, сравнивающих все доступные комбинации лечения. Тем не менее, можно выделить консенсусные алгоритмы на основе доказательной медицины, хотя уравнивание имеющихся доказательств и консенсуса необходимо, чтобы избежать возможного отклонения в некоторых алгоритмах.

Изменения образа жизни, включая изменение режима питания, увеличение физической активности, коррекция веса и отказ от курения являются необходимыми компонентами лечения диабета второго типа. Алгоритм МФД рекомендует это как первоначальный шаг или указание, согласующееся с другими руководствами [5,7]. Последующие изменения в лечении осуществляются при недостижении целевого значения HbA1c по истечению трех месяцев, принимая во внимание переносимость и гипогликемию. Для каждо-

Таблица 1. Сравнение недавних исследований по контролю глюкозы

Исследование	Достигнутый уровень HbA1c		Результаты (интенсивная терапия vs. стандартная)	
	Интенсивная (%)	Стандартная (%)	Макроваскулярные	Микроваскулярные
ACCORD [11,12]	6.4	7.5	Разницы в первичных результатах нет. Увеличение частоты смертей по сердечно-сосудистым и всем причинам. Снижение частоты нефатальных инфарктов миокарда	Некоторые почечные, ретинальные и нейропатические события
ADVANCE [13]	6.5	7.3	Достоверной разницы в макроваскулярных осложнениях или летальных исходах отмечено не было	Достоверное уменьшение частоты нефропатии (-21% регресс почечных событий)
VADT [14]	6.9	8.4	Разницы отмечено не было	Нет достоверной разницы (за исключением регресса альбуминурии)

го последующего шага, руководство МФД рекомендует использовать, как обычный, так и альтернативный подходы. Ответ на начало каждой терапии или увеличение дозы препарата должен адекватно контролироваться, а неэффективная терапия должна прекращаться.

В недавнем обновлении к предыдущему систематическому обзору сравнивалась эффективность и безопасность препаратов для лечения диабета 2-го типа, за исключением ингибиторов α -глюкозидазы и инсулина [21]. Обзор был ограничен недостатком сравнительных исследований, которые позволили бы провести разностороннее сравнение всех классов препаратов и результатов лечения, особенно в отношении новых лекарственных препаратов. Было обнаружено, что у многих противодиабетических препаратов одинаковая эффективность при их использовании в качестве монотерапии, и что они снижают уровни HbA1c на 1%, хотя есть и некоторые исключения. Расхождения наблюдались в других клинических исследованиях: метформин был эффективнее других препаратов в показателе потери веса (хотя были включены ограниченные данные по ГПП-1); сульфонилмочевины увеличивали риск легкой или умеренной гипогликемии, а тиазолидиндионы увеличивали риск стойкой сердечной недостаточности и перелома костей. Достоверность доказательств была низкой или недостаточной для заключения выводов о сравнительной эффективности противодиабетических препаратов в отношении смертности по всем причинам, в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и вызванной ими смертности, а так же в отношении частоты микроваскулярных осложнений.

Метформин в целом рассматривается как гипогликемический препарат первого выбора и обычно рекомендуется при отсутствии противопоказаний (например, почечная недостаточность). Эта рекомендация поддерживается в большинстве руководств на основании эффекта метформина на потерю веса, низкого риска гипогликемии и стоимости, но желудочно-кишечная перене-

симось является довольно частой, а мониторинг почечной функции проблематичен во многих системах здравоохранения. Данные по долгосрочным результатам ограничены одним исследованием результатов (подисследование UKPDS на лицах с избытком веса) [22]. В этом вторичном анализе сравнивались 342 субъекта, которым назначался метформин с 951 субъектом с избытком веса, которым назначался интенсивный контроль уровня глюкозы в крови с использованием хлорпропамида, глибенкламида или инсулина. Среднее значение HbA1c в группе, получавшей метформин, было сравнимым со значением у пациентов группы интенсивного контроля при использовании сульфонилмочевины или инсулина. Тем не менее, в группе, получавшей метформин, было отмечено значительно большее снижение риска по сравнению с группой интенсивной терапии при использовании хлорпропамида, глибенкламида и инсулина для любых, связанных с диабетом конечных точек и смертности по всем причинам. Другие результаты, включая инфаркт миокарда и микроваскулярные результаты, были примерно такими же, что и в других группах интенсивной терапии. Эти данные позволяют предположить, что метформин может снизить сердечно-сосудистый риск в большей степени по сравнению со степенью, определенной снижением уровня глюкозы. Тем не менее, возможное макроваскулярное преимущество метформина не было обнаружено в недавнем анализе рандомизированных клинических исследований, в которых изучался эффект метформина на сердечно-сосудистые события и смертность [23].

Глобальной альтернативой метформину в качестве терапии первой линии являются препараты сульфонилмочевины и ингибиторы α -глюкозидазы. Препараты СМ признаны эффективными средствами в снижении гипергликемии и широко используются во всем мире, но в то же время могут ассоциироваться с набором веса и увеличением риска гипогликемии. Данные сравнительных исследований ограничены [23], но в исследовании ADVANCE [12],

в котором использовался интенсивный контроль глюкозы крови на основе гликлазида, было отмечено достоверное снижение частоты микроваскулярных событий, в основном, за счет снижения частоты нефропатии. Это было достигнуто без набора веса и при низких уровнях гипогликемии.

Хотя различные препараты сульфонилмочевины и рассматриваются как класс, между ними существует характерная разница. Schramm et al. [24] в национальном датском регистре проанализировали влияние терапии секретогами на смертность и риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с метформином. Смертность по всем причинам, сердечно-сосудистая смертность и комбинированная конечная точка оценивались в течение 3,3 лет контрольного наблюдения. По сравнению с метформином, глимеипирид, глибенкламид, глипизид и толбутамид ассоциировались с увеличением смертности по всем причинам и сердечно-сосудистой смертности. В то же время результаты для гликлазида и репаглинида не отличались от общих результатов по метформину.

Ингибиторы α -глюкозидазы широко применяются и популярны во многих, особенно азиатских, странах [25]. Часто наблюдаются такие побочные эффекты со стороны ЖКТ как метеоризм и диарея. Hanefeld et al. [26] провели мета-анализ по эффекту такого ингибитора α -глюкозидазы, как акарбоза на сердечно-сосудистые события в семи рандомизированных, контролируемых плацебо-исследованиях, продолжительностью не менее 52 недель, и обнаружили достоверное снижение риск развития инфаркта миокарда и любого сердечно-сосудистого события.

Если при использовании монотерапии целевой уровень глюкозы в крови не достигается, необходимо добавление второго препарата. Из многих вариантов, в качестве обычного подхода в отношении пациентов на метформине, МФД рекомендует добавление сульфонилмочевины. Альтернативой может быть добавление ингибитора α -глюкозидазы, ингибитора ДПП4 или тиазолидиндиона. Комбинированная терапия

снижает уровни HbA1c больше чем монотерапия примерно на 1%, при этом большинство комбинаций демонстрируют схожее снижение [21]. Таким образом, выбор осуществляется на основе наличия (доступности), стоимости и неблагоприятных эффектов, поэтому с практической точки зрения комбинированная терапия метформином и сульфонилмочевинной остается широко используемой в мире.

Другие варианты в качестве терапии второй линии должны рассматриваться, если применение метформина или сульфонилмочевины ассоциируется с побочными эффектами или противопоказано. Ингибитор α -глюкозидазы эффективен в комбинации с метформином или сульфонилмочевинами, и является вариантом в странах, где он обычно назначается.

Ингибиторы ДДП4 увеличивают уровни эндогенного инкретинового гормона. Мета-анализ, проведенный Amori et al. [28] показал, что по сравнению с плацебо, ингибиторы ДДП4 снижали уровень HbA1c примерно на 0,7% и были нейтральными в отношении веса. Риск инфекции (назофарингит или инфекция мочевых путей) увеличивался, но сегодня нет достаточного количества данных для оценки долгосрочной эффективности и безопасности этих препаратов. Ингибиторы ДДП4 доказали свою эффективность при их комбинации с метформином, сульфонилмочевинной. Долгосрочные исследования по влиянию на сердечно-сосудистые результаты (исходы) проводятся в настоящее время.

Тиазолидиндионы эффективно снижают уровень глюкозы в крови, когда используются в качестве монотерапии, двойной или тройной терапии. Однако, их побочные эффекты и все увеличивающееся беспокойство в отношении безопасности снижают их использование. Наиболее частыми нежелательными эффектами является набор веса и задержка жидкости, которые могут приводить к периферическому отеку и застойной сердечной недостаточности. Все чаще наблюдает-

ся увеличение частоты переломов, особенно у женщин [29]. Некоторые мета-анализы предполагают увеличение риска развития инфаркта миокарда при применении розиглитазона [30,31], хотя это и не было очевидным в исследовании RECORD [27]. Некоторые регулирующие органы включили предупредительное сообщение в отношении этого риска и ввели новые ограничения по назначению этого препарата. Розиглитазон запрещен в Великобритании после рекомендации со стороны Европейского агентства лекарственных средств, которое решило, что преимущества этого препарата не перевешивают связанные с ним риски. Пиоглитазон не ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистых рисков, а в исследовании PROACTIVE были получены несколько улучшенные результаты [32]. Тем не менее, была высказана озабоченность о возможной связи применения этого препарата продолжительностью более года с развитием рака мочевого пузыря. На основе этих предупреждений, во Франции было приостановлено использование пиоглитазона, а в Германии было рекомендовано не начинать терапию пиоглитазоном новым пациентам.

Хотя тиазолидиндионы включены как вариант лечения в алгоритм МФД, другие варианты являются предпочтительными, а ситуация в отношении безопасности продолжает контролироваться МФД, особенно в отношении дальнейших регулятивных ограничений.

Если контроль диабета остается неудовлетворительным и требуется третий препарат, обычный вариант в алгоритме МФД включает в себя либо добавление третьего орального препарата или начало приема инсулина. Агонисты ГПП-1 представлены только как альтернативный подход, главным образом на основе их стоимости.

Вариантами для третьего орального препарата являются ингибитор ДДП4, ингибитор α -глюкозидазы или тиазолидиндион. Инсулиновые варианты включают в себя добавление базального инсулина (один раз

в сутки) или смешанного инсулина (два раза в сутки), обычно в комбинации с оральными противодиабетическими препаратами. Пока продолжаются дебаты в отношении этих двух инсулиновых подходов, в одном недавнем систематическом обзоре сообщалось, что процентное соотношение лиц, достигших целевого значения HbA1c < 7,0%, было схожим. Тем не менее, между исследованиями была значительная гетерогенность в отношении конечной дозы инсулина и использования оральных препаратов, общая частота гипогликемии была переменной, но набор веса был меньшим при использовании базального инсулина [34].

Альтернативой является добавление агониста ГПП-1, который сравнивался с плацебо и снижал уровень HbA1c на 1%, что приводило к умеренной и продолжительной потере веса и низким уровням гипогликемии, но ассоциировалось с такими гастроинтестинальными побочными эффектами, как тошнота и рвота. Исследования по долгосрочной эффективности и безопасности проводятся в настоящее время [28].

Конечным шагом в алгоритме является использование инсулина, если тройная оральная терапия была неудачной в достижении гликемического контроля. Так же можно интенсифицировать инсулиновую терапию при использовании базального и прандиального инсулина.

Универсальный алгоритм лечения МФД учитывает разницу в наличии, доступности и стоимости лекарственных препаратов между странами. Он составлен для адаптации и использования в разных странах. Этот алгоритм будет постоянно обновляться по мере поступления новых доказательств, в частности результатов текущих исследований.

Конфликт интересов

Автор получил гонорар на участие в консультативном совете или за выступления от Astra Zenica, Bristol Myer Squibb, Eli Lilly, Glaxo Smith Kline, Merck and Co, Novartis, Novo Nordisc, Roche Diagnostics и Servier.

НОВЫЕ рекомендации IDF 2011

Алгоритм лечения пациентов с СД 2 типа¹

Изменение образа жизни

В случае недостижения уровня $HbA_{1c} < 7\%$ - переход на следующий уровень терапии

Первая линия

□ Обычный подход

Метформин

□ Альтернативный подход

Сульфонилмочевина

или ингибиторы α -глюкозидазы

Вторая линия

Сульфонилмочевина

Метформин
(в случае, если не первая линия)
или ингибиторы α -глюкозидазы, или ДПП-4;
или тиазолидинион

Третья линия

Базальный инсулин или
инсулин-премикс

Ингибиторы α -глюкозидазы
или ДПП-4 или тиазолидинион

GLP-1 агонисты

Четвертая линия

Базальный инсулин +
базис-болюсная инсулинотерапия

Базальный инсулин или
инсулин-премикс (позже базальная +
базис-болюсная инсулинотерапия)

Опыт применения нового комбинированного сахароснижающего препарата Антарис М



Рахимов М.Р.

Городская поликлиника №18 г. Алматы

Для больных сахарным диабетом 2 типа с сохраненной секрецией инсулина эффективна комбинация препаратов сульфонилмочевины с метформином.

Комбинированная терапия метформином и препаратами сульфонилмочевины также весьма действенна у пациентов с плохим эффектом от предшествовавшей сахароснижающей терапии.

Известные данные о том, что комбинированная терапия сульфонилмочевинной и метформином имеет существенные преимущества перед монотерапией, благодаря тому, что бигуаниды и препараты группы сульфонилмочевины воздействуют на основные патогенетические механизмы сахарного диабета 2 типа: инсулинорезистентность (метформин) и нарушенная секреция инсулина (глимепирид), что способствовало созданию новой формы препарата, содержащей оба компонента, обеспечивающей патогенетический подход к лечению сахарного диабета 2 типа, позволяющей комплексно воздействовать на секрецию инсулина и инсулинорезистентность.

В последнее время большое внимание уделяется вопросу о комплаентности лечения, то есть безусловному выполнению пациентом назначений врача. В связи с тем, что при назначении большого количества таблетирован-

ных препаратов пациенты пропускают приемы части из них, сегодня отдается предпочтение комбинированным препаратам.

Антарис М – комбинированный сахароснижающий препарат, в состав которого входят глимепирид – 2 мг и метформин – 500 мг, отвечающий требованиям комплаентности.

Цель

Клиническая оценка эффективности и безопасности комбинированного препарата Антарис М (метформин/глимепирид) в лечении больных сахарным диабетом 2 типа.

Критерии отбора пациентов:

В исследование включено 15 больных сахарным диабетом 2 типа средней тяжести в состоянии суб- и декомпенсации, с индексом массы тела от 20 до 40.

Критерии исключения пациентов из исследования: кетоацидоз, тяжелые заболевания почек и печени.

Критерии оценки эффективности препарата

Сахароснижающий эффект препарата оценивался по снижению (по данным) по сравнению с исходными уровнями гликемии натощак и через 2 часа после еды, уровня HbA_{1c} к 12 неделе.

Критерии оценки переносимости препарата

Для оценки переносимости препарата проводилась оценка частоты эпизодов гипогликемии. Оценивалось также возможное появление нежелательных явлений, аллергических реакций.

Схема назначения препарата

Препарат Антарис М назначался по 1 таблетке 1-2 раза в сутки во время еды. Максимальная доза – 3 таблетки в сутки.

Исследования проводились на базе городской поликлиники №18 г. Алматы.

В исследование включено 15 больных сахарным диабетом 2 типа средней тяжести в состоянии суб- и декомпенсации.

Срок наблюдения за пациентами – 3 месяца (12 недель).

Контролем служили исходные показатели пациентов, то есть до начала терапии Антарисом М.

Результаты исследования

До начала исследования 14 пациентов получали различные препараты сульфонилмочевины и метформина, 1 пациент получал препарат Глюкованс. Проводимая до начала лечения терапия у всех больных была недостаточно эффективной. Все больные были переведены на комбинированный препарат Антарис М. Из 15 пациентов, включенных в исследование, полный курс лечения препаратом Антарисом М получили 14 больных, 1 больной переведен на смешанный инсулин.

Через 3 месяца проводился контрольный осмотр, определялся уровень гликемии натощак и через 2 часа после еды, гликированного гемоглобина. Все 15 больных наблюдались в течение 3-х месяцев, отказа от приема препарата не было. Оценивались артериальное давление, побочные эффекты терапии, динамика уровня гликемии, частота гипогликемии, аллергические реакции.

Результаты проведенного исследования представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, лечение Антарис М сопровождалось улучшением углеводного обмена. Уровень гликемии натощак значительно снизился на 51,52% по сравнению с исходными

показателями, причем снижение отмечено у 14 пациентов, особенно у вновь выявленных пациентов. Через 3 месяца показатели гликемии натощак не превышали 6,0 ммоль/л у 11 пациентов (73,3%), у 3-х больных 6,1-7,0 ммоль/л (20,0%), несмотря на снижение уровня гликемии все же оставались неудовлетворительными 7,9 ммоль/л у 1 больной (6,6%).

Через 2 часа после еды средние показатели гликемии также существенно снизились по сравнению с исходными данными на 47,15%. При оценке индивидуальных значений гликемии снижение до 5,0-8,5 ммоль/л отмечено у 13 больных, у 1-ой больной уровень гликемии составила 8,9 ммоль/л, у 1 – 12,4 ммоль/л.

Среднее значение гликированного гемоглобина, отражающего уровень контроля за 3 месяца, также статистически достоверно снизилось, особенно у вновь выявленных пациентов.

Одна больная, ранее получающая Глюкованс 5 мг 3 таблетки, переведена на Антарис М 3 таблетки, но желаемого успеха не достигла и переведена на смешанный инсулин+метформин 1000 мг.

Из-за непродолжительного времени наблюдения за больными, получающих Антарис М, влияние на массу тела не выявлено, но у 6 больных отмечено снижение масса тела в среднем на 4,6%.

Больные хорошо переносили Антарис М, выраженных побочных реакций не отмечено, только 1 больная отмечала легкое головокружение и вздутие живота.

Оценка клинической эффективности лечения у 11 пациентов хорошая (73,3%), у 3-х удовлетворительная (20,0%), один переведен на инсулинотерапию.

Выводы

1. Комбинированный препарат Антарис М (глимепирид 2 мг+метформин 500 мг), производства ТОО «СП Глобал Фарм», Республика Казахстан является эффективным сахароснижающим препаратом, что доказано статистически значимым снижением уровня тощаковой и через 2 часа гликемии, а также уровня гликированного гемоглобина.
2. При применении препарата Антарис М не было замечено и каких-либо побочных реакций, что свидетельствует о безопасности препарата.
3. Комбинированный препарат оказалось более эффективным, чем простая комбинация 2-х препаратов и воздействует на оба дефекта СД типа 2, а также вместо 2-х препаратов принимать один, меньшая дозировка более удобно и повышает приверженность к лечению и меньше нагрузки на печень и почки.
4. Полученные данные позволяют использование препарата «Антарис М» в лечении сахарного диабета 2 типа.

Список литературы находится в редакции

Таблица 1. Эффективность лечения препаратом Антарис М больных СД 2 типа

Стат. показатели	М исходн.	М конечн.	М разница	P
Гликемия натощак, ммоль/л	11,8	6,08	5,12	0,001
Гликемия ч/з 2 ч. после еды, ммоль/л	17,2	8,11	9,09	0,001
Средний уровень гликемии за сутки, ммоль/л	14,5	7,09	7,41	0,001
Гликиров. гемоглобин %	9,86	6,88	2,92	0,001

Фармакодинамические и фармакоэкономические аспекты применения антигипертензивных препаратов различных групп у пациентов с артериальной гипертензией



Куркина Т.В., Свистунов А.А., Богословская С.И., Клочков В.А., Глыбочко Г.Х., Шульдяков В.А., Лучинина Е.В., Леванов А.Н.
Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, Московский ГМУ им. И.М. Сеченова,
Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий, Областной госпиталь ветеранов войн

Цель работы

Сравнительное изучение клинико-лабораторных и экономических показателей применения антигипертензивных препаратов различного механизма действия (периндоприла, телмисартана и бисопролола) у больных артериальной гипертензией II стадии, риск III, а также проведение сравнительного анализа стоимости применения изучаемых препаратов. Обследован 91 амбулаторный пациент с диагнозом: «Артериальная гипертензия II стадии, риск III», обоего пола в возрасте 33–55 лет, которые принимали периндоприл, телмисартан и бисопролол в течение трех месяцев. На фоне терапии проводились контроль уровня АД, биохимический анализ показателей электролитного обмена, анализ утренней порции мочи на микроальбуминурию, был выполнен фармакоэкономический анализ с использованием метода соотношения «затраты-эффективность». Выявлено, что исследуемые препараты снижали повышенные цифры САД и ДАД, повышали концентрации общего и ионизированного Ca^{2+} , ионов Cl^- в плазме крови. Терапия периндоприлом в большей

мере повысила уровень K^+ , а терапия телмисартаном снизила уровень Na^+ . Курс приема бисопролола достоверно восстановил до нормальных величин уровень Mg^{2+} в плазме крови, в большей мере повысил содержание общего и ионизированного Ca^{2+} . Микроальбуминурия сопровождается достоверным снижением в плазме крови концентраций общего и ионизированного Ca^{2+} , Mg^{2+} и повышением уровня K^+ . Телмисартан имеет лучшую клиническую эффективность, однако препарат бисопролол имеет наилучший коэффициент «затраты-эффективность». Исследование позволило сделать вывод: на фоне терапии в течение трех месяцев периндоприлом, телмисартаном и бисопрололом у больных АГ наблюдалось снижение САД и ДАД. Исследуемые препараты по-разному влияли на показатели электролитного обмена. Лечение телмисартаном оказало наименьшее влияние на электролитный обмен. МАУ является фактором риска у больных АГ и может влиять на баланс основных электролитов в крови. Бисопролол рекомендован в качестве предпочтительной терапии артериальной гипертензии с точки

зрения фармакоэкономики. Для купирования утреннего САД следует отдавать предпочтение периндоприлу, а вечернего САД – телмисартану.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Значительную роль в патогенезе и прогрессировании АГ принадлежит нарушению баланса электролитов [2]. Современные антигипертензивные препараты должны не только надежно снижать артериальное давление, но и обладать способностью восстанавливать нарушенный баланс основных электролитов крови, что позволит минимизировать риск развития нежелательных побочных действий и существенно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. При выборе антигипертензивного препарата необходим персонализированный подход, особенно когда речь идет о «классовых» или индивидуальных преимуществах препаратов по влиянию на механизмы прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений [3]. В настоящее время в отечественной и зарубежной

литературе крайне мало описано влияние различных антигипертензивных препаратов на показатели электролитного обмена. Важно отметить, что фармакотерапия АГ должна быть не только эффективной, но и фармакоэкономически выгодной, поскольку АГ является экономически затратным заболеванием [4].

Целью исследования было проведение сравнительного изучения клинико-лабораторных и экономических показателей применения антигипертензивных препаратов различного механизма действия (периндоприла, телмисартана и бисопролола) у больных артериальной гипертензией II стадии риск III, а также проведение сравнительного анализа стоимости применения изучаемых препаратов.

Методы

В основу работы положены клинические исследования, выполненные на базе терапевтического отделения поликлиники Управления делами Правительства Саратовской области ГУЗ «Областной госпиталь ветеранов войн», на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава», на базе ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий» за период 2006-2009 гг. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, относились к категории служащих, работали в Правительстве Саратовской области, были информированы о цели исследования, о чем подписали письменное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава». Были обследованы больные АГ II стадии, риск III в количестве 91 человека (39 мужчин, 52 женщины), средний возраст их составил 45,4 года.

Контрольная группа была представлена практически здоровыми лицами в количестве 30 человек (12 мужчин и 18 женщин), средний возраст составил 44,4 года. Общее число обследованных лиц – 121 человек.

Критерии включения:

- DS: Артериальная гипертензия II стадии, риск III;
- возраст 33-55 лет;
- длительность заболевания – более пяти лет;

- соблюдение нормы потребления поваренной соли – не более 5 г/сут.;

- информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Все больные АГ имели одно или несколько поражений органов-мишеней: гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) (по данным ЭХО-КГ), нефропатия с микроальбуминурией (МАУ) и повышение сывороточного креатинина.

Работа проведена в дизайне простого рандомизированного сравнительного контролируемого исследования в параллельных группах в амбулаторно-поликлинических условиях, согласно поставленной цели.

Критерии исключения:

- возраст старше 55 лет и младше 33 лет;
- повышенная чувствительность и индивидуальная непереносимость к периндоприлу, телмисартану и бисопрололу; ангионевротический отек в анамнезе (связанный с предшествующим лечением вышеуказанными препаратами);
- двухсторонний гемодинамически значимый стеноз почечных артерий или единственная почка;
- электролитные нарушения (гиперкалиемия выше 5,5 ммоль/л, гипонатриемия ниже 132 экв/л);
- гемодинамически значимые пороки сердца, нарушение ритма сердца, кардиомегалия, артериальная гипотензия, нарушения периферического кровообращения, недостаточность кровообращения;
- перенесенный инфаркт миокарда и инсульт в течение последнего года;
- сахарный диабет;
- отказ пациента.

Больные АГ были разделены на 3 группы: I группа, получавшие периндоприл (престариум) в дозе 8 мг фирмы SERVIER, – 31 человек; II группа, получавшие телмисартан (микардис) в дозе 80 мг фирмы Boehringer Ingelheim Pharma, – 30 человек; III группа, получавшие бисопролол (коронал) в дозе 5 мг фирмы ZENTIVA – 30 человек.

В зависимости от наличия либо отсутствия у больных АГ микроаль-

буминурии (МАУ) в утренней порции мочи, было выделено две группы больных: I группа – больные АГ с МАУ; II группа – больные АГ без МАУ.

Препарат в каждой группе применялся внутрь 1 раз в сутки утром в течение трех месяцев. На фоне фармакотерапии больные ежедневно утром и вечером измеряли систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), вели дневник контроля АД до и после терапии. Все пациенты соблюдали нормосолевую диету и не принимали лекарственных препаратов, которые могли бы снизить эффективность проводимой антигипертензивной терапии и помешать интерпретации результатов исследования. В редких случаях, когда у больных развивался гипертонический криз, использовался под язык капотен (капотен), в дозе соответствующей уровню АД. За все время наблюдения каждый пациент совершил по 4 визита. Во время визитов контролировалось АД и пульс. АД измеряли при помощи сфигмоманометра по методу Короткова.

Биохимические исследования выполнялись на биохимическом анализаторе VITALAB FLEXO R «Е» (Нидерланды). В группах больных АГ показатели электролитного баланса определялись до и после курса фармакотерапии, в контрольной группе однократно. Забор крови у пациентов проводился утром натощак. Показатели электролитного обмена: K^+ и Na^+ исследовали фотометрическим методом с использованием реактивов K^+ и Na^+ – Human (Германия); Mg^{2+} определяли ксилидил синим методом с помощью реактива Flutest Mg – XB Biocon (Германия); Cl^- исследовали тиоционатным методом с использованием реактива Flutest Cl^- Biocon (Германия); Ca^{2+} общий определяли фотометрическим тестом с использованием реактива Кальций АС ФС (Россия); ионизированный Ca^{2+} рассчитывали по формуле: $((Ca\text{ общий} \cdot 24 - Pt\text{ мг \%}/30)/Pt\text{ (общий белок)} + 6)/4 = \dots\text{ммоль/л}$.

МАУ определяли в утренней порции мочи качественным методом с помощью иммунохроматографического теста.

В качестве метода фармакоэкономического анализа использовался метод соотношения «затраты-эффек-

тивность». Соотношение «затраты-эффективность» рассчитывалось по формуле: $CER = C/Ef$, где CER – коэффициент эффективности затрат; C – стоимость курсового применения препаратов; Ef – эффективность лечения.

Статистическая обработка производилась на компьютере Pentium IV по программе «MED_STAT». Были использованы: 1) t – критерий Стьюдента – применялся для сравнения средних значений изучаемых показателей по группам больных АГ до лечения с группой контроля; 2) парный t-критерий Стьюдента – с его помощью проводился анализ показателей у больных АГ до и после лечения периндоприлом, телмисартаном и бисопрололом; 3) метод индексов – использовался для выявления сбалансированности влияния антигипертензивных препаратов на основные электролиты крови; 4) дисперсионный анализ с множественными сравнениями по Шеффе.

Результаты

Результаты исследования представлены в таблицах 1-5. Контрольная и исследуемая группа были сопоставимы по полу и возрасту ($p < 0,05$). Изучение динамики средних величин

показало, что в контрольной группе уровень среднего САД и ДАД, Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ и K^+ в плазме крови, колебались в пределах нормы, а ионы Cl^- в плазме крови были повышены (табл. 1-3). МАУ в утренней порции мочи отсутствовала. В группах больных АГ отмечались исходно повышенные цифры САД и ДАД в утренние и вечерние часы, сниженный уровень общего и ионизированного Ca^{2+} , повышенный уровень Mg^{2+} , колебание в пределах нормальных величин содержания Na^+ и K^+ в плазме крови, повышенный уровень ионов Cl^- . МАУ в утренней порции мочи регистрировалась у 16 человек.

Изменение уровня АД и показателей электролитного обмена в группе периндоприла представлено в таблице 1.

В группе периндоприла отмечались исходно повышенные цифры САД и ДАД в утренние и вечерние часы. После курсового лечения в среднем, утреннее САД снизилось на 20 мм рт.ст., вечернее на 22 мм рт.ст. ДАД снизилось утром и вечером на 10 мм рт.ст.

Исходно концентрация общего и ионизированного кальция в плазме крови была снижена ($P < 0,0001$). В ре-

зультате проведенного курса терапии периндоприлом общий и ионизированный кальций плазмы крови достоверно увеличились и восстановились до нормальных величин ($P < 0,0001$). Первоначально содержание ионов магния в плазме крови было достоверно повышено, после курсового лечения Mg^{2+} снизилось до нормальных величин, однако изменение его уровня оказалось недостоверно ($P > 0,05$).

Уровень ионов K^+ в плазме крови до лечения изменялся в пределах нормы и несколько превышал величины контрольной группы ($P > 0,05$), после приема препарата достоверно увеличился, достигнув верхних границ нормы. Исходно концентрация ионов натрия в плазме крови была в пределах нормы и не отличалась от величин контрольной группы. Терапия периндоприлом привела к уменьшению уровня ионов натрия в плазме крови, но данные результаты оказались недостоверными ($P > 0,05$). Содержание ионов хлора не отличалось от величин в контрольной группе ($P > 0,05$), а после курса терапии достоверно увеличилось ($P < 0,0001$).

Изменение уровня АД и показателей электролитного обмена в группе телмисартана представлено в таблице 2.

Таблица 1. Сравнение средних значений изучаемых показателей в группе больных АГ до лечения периндоприлом с группой контроля и больных АГ до и после лечения периндоприлом 8 мг

Показатель	Группа контроля $M \pm m$, n=30	До лечения периндоприлом $M \pm m$, n=31	t- критерий (сравнение с группой контроля)	После лечения периндоприлом $M \pm m$, n=31	парный t-критерий (сравнение до и после лечения)
САД утро	124,6 \pm 1,6	148,8 \pm 1,8	$P < 0,0001$	128,3 \pm 0,8	$P < 0,0001$
ДАД утро	77,6 \pm 1,2	92,7 \pm 0,8	$P < 0,0001$	82,6 \pm 0,8	$P < 0,0001$
САД вечер	129,0 \pm 1,4	169,4 \pm 1,6	$P < 0,0001$	147,1 \pm 1,6	$P < 0,0001$
ДАД вечер	81,5 \pm 1,0	102,2 \pm 1,0	$P < 0,0001$	92,2 \pm 0,9	$P < 0,0001$
Ca^{2+} общий N=2,3-2,8 ммоль/л	2,45 \pm 0,021	2,07 \pm 0,037	$P < 0,0001$	2,33 \pm 0,053	$P < 0,0001$
Ca^{2+} ионизирован. N=1,03-1,3 ммоль/л	1,10 \pm 0,016	0,94 \pm 0,022	$P < 0,0001$	1,06 \pm 0,023	$P < 0,0001$
K^+ N=3,6-5,5 ммоль/л	4,27 \pm 0,089	4,51 \pm 0,117	$P > 0,05$	5,4 \pm 0,127	$P < 0,0001$
Mg^{2+} N=0,78-1,0 ммоль/л	0,89 \pm 0,012	1,12 \pm 0,060	$P < 0,001$	0,95 \pm 0,070	$P > 0,05$
Na^+ N=135-155 ммоль/л	142,8 \pm 0,7	144,9 \pm 1,5	$P > 0,05$	141,7 \pm 0,9	$P > 0,05$
Cl^- пл. крови N до 108 ммоль/л	114,3 \pm 0,6	114,9 \pm 1,1	$P > 0,05$	121,3 \pm 0,7	$P < 0,0001$

В группе телмисартана до приема терапии зафиксированы повышенные цифры САД и ДАД в утренние и вечерние часы. После курса лечения в среднем САД утром снизилось на 19 мм рт.ст., вечером на 24 мм рт.ст. ДАД утром снизилось на 10 мм рт.ст., вечером на 11 мм рт.ст.

Исходно общий и ионизированный кальций в плазме крови был снижен. После проведенного курса лечения его уровень достоверно увеличился ($P<0,0001$). Исходно содержание ионов магния в плазме крови было достоверно повышено ($P<0,01$); после курсового лечения их уровень снизился до нормальных величин, однако данное изменение было недостоверно ($P>0,05$). До приема курса терапии концентрация ионов калия изменялась в пределах нормы и была достоверно несколько выше, чем в группе контроля ($P<0,02$). После проведения курса лечения телмисартаном содержание ионов K^+ в плазме крови достоверно выросло, не превысив верхнюю границу нормы ($P<0,05$). Уровень ионов натрия в плазме крови исходно был в пределах нормы и существенно не отличался от величин в контрольной группе. После приема телмисартана наблюдалось достовер-

ное уменьшение концентраций ионов натрия в плазме крови ($P<0,01$). Уровень ионов хлора не отличался от величин контрольной группы ($P>0,05$). После курса приема телмисартана содержание ионов хлора в плазме крови достоверно увеличилось ($P<0,001$).

Изменение уровня АД и показателей электролитного обмена в группе биспролола представлено в таблице 3.

В группе биспролола отмечались исходно повышенные цифры САД и ДАД в утренние и вечерние часы, после курса терапии в среднем САД утром и вечером снизилось на 18 и 22 мм рт.ст., а ДАД снизилось на 10 и 11 мм рт.ст. соответственно. До приема курсового лечения уровень общего и ионизированного кальция в плазме крови был снижен, после приема курса терапии достоверно увеличился и восстановился до нормальных величин ($P<0,0001$). Исходно концентрация ионов магния в плазме крови была достоверно повышена ($P<0,0001$); после приема препарата снизилась до нормальных величин ($P<0,0001$). Концентрация ионов калия до проведения курсового лечения изменялась в пределах нормальных величин и была достоверно выше

по сравнению с группой контроля ($P<0,0001$). После терапии биспрололом уровень ионов калия несколько увеличился, однако данные изменения были недостоверны ($P>0,05$). Исходно содержание ионов натрия в плазме крови было в пределах нормы и не отличалось от величин в контрольной группе ($P>0,05$). Лечение биспрололом привело к уменьшению концентраций ионов натрия в плазме крови, хотя эти результаты не оказались достоверными ($P>0,05$). Уровень ионов хлора не отличался от величин в группе контроля ($P>0,05$). После терапии биспрололом содержание ионов хлора в плазме крови достоверно увеличилось ($P<0,0001$).

Для более глубокого изучения влияния препаратов на основные электролиты крови мы пронормировали показатели, используя общепринятый метод индексов, и сконструировали формулу индексов для каждого электролита:

$I \text{ электролита} = (I \text{ электролита после терапии} - I \text{ электролита до терапии}) / I \text{ электролита до терапии}$, где I – индекс, безразмерная величина. Также мы ввели по каждому препарату суммарный индекс электролитов, который характеризует сбалансиро-

Таблица 2. Сравнение средних значений изучаемых показателей в группе больных АГ до лечения телмисартаном с группой контроля и больных АГ до и после лечения телмисартаном 80 мг

Показатель	Группа контроля $M \pm m$, $n=30$	До лечения телмисартаном $M \pm m$, $n=30$	t-критерий (сравнение с группой контроля)	После лечения телмисартаном $M \pm m$, $n=30$	парный t-критерий (сравнение до и после лечения)
САД утро	124,6 \pm 1,6	143,5 \pm 1,4	$P<0,0001$	124,0 \pm 1,3	$P<0,0001$
ДАД утро	77,6 \pm 1,2	90,8 \pm 1,0	$P<0,0001$	80,4 \pm 1,0	$P<0,0001$
САД вечер	129,0 \pm 1,4	168,7 \pm 1,9	$P<0,0001$	144,0 \pm 1,6	$P<0,0001$
ДАД вечер	81,5 \pm 1,0	101,7 \pm 1,8	$P<0,0001$	90,8 \pm 1,3	$P<0,0001$
Ca^{2+} Общий $N=2,3-2,8$ ммоль/л	2,45 \pm 0,021	2,06 \pm 0,014	$P<0,0001$	2,14 \pm 0,016	$P<0,0001$
Ca^{2+} ионизирован. $N=1,03-1,3$ ммоль/л	1,10 \pm 0,016	0,96 \pm 0,014	$P<0,0001$	1,01 \pm 0,002	$P<0,001$
K^+ $N=3,6-5,5$ ммоль/л	4,27 \pm 0,089	4,69 \pm 0,158	$P<0,02$	5,03 \pm 0,052	$P<0,05$
Mg^{2+} $N=0,78-1,0$ ммоль/л	0,89 \pm 0,012	1,10 \pm 0,064	$P<0,01$	0,95 \pm 0,06	$P>0,05$
Na^+ $N=135-155$ ммоль/л	142,8 \pm 0,7	145,2 \pm 1,6	$P>0,05$	141,0 \pm 0,7	$P<0,05$
Cl^- N до 108 ммоль/л	114,3 \pm 0,6	114,6 \pm 0,5	$P>0,05$	118,7 \pm 0,9	$P<0,001$

Таблица 3. Сравнение средних значений изучаемых показателей в группе больных АГ до лечения бисопрололом с группой контроля и больных АГ до и после лечения бисопрололом 5 мг

Показатель	Группа контроля M±m, n=30	До лечения бисопрололом M±m, n=30	t-критерий (сравнение с группой контроля)	После лечения бисопрололом M±m, n=30	парный t-критерий (сравнение до после лечения)
САД утро	124,6±1,6	145,5±1,2	P<0,0001	127,6±1,4	P<0,0001
ДАД утро	77,6±1,2	92,4±0,8	P<0,0001	82,2±0,7	P<0,0001
САД вечер	129,0±1,4	166,6±2,0	P<0,0001	144,0±1,5	P<0,0001
ДАД вечер	81,5±1,0	101,3±1,1	P<0,0001	90,8±1,0	P<0,0001
Ca ²⁺ Общий N = 2,3-2,8 ммоль/л	2,45±0,021	2,04±0,023	P<0,0001	2,42±0,037	P<0,0001
Ca ²⁺ ионизирован. N=1,03-1,3 ммоль/л	1,10±0,016	0,96±0,015	P<0,0001	1,10±0,021	P<0,0001
K ⁺ N = 3,6-5,5 ммоль/л	4,27±0,089	4,77±0,062	P<0,0001	4,93±0,094	P>0,05
Mg ²⁺ N=0,78-1,0 ммоль/л	0,89±0,012	1,24±0,022	P<0,0001	0,95±0,048	P<0,0001
Na ⁺ N=135-155 ммоль/л	142,8±0,7	145,1±1,0	P>0,05	143,4±1,1	P>0,05
Cl ⁻ N до 108 ммоль/л	114,3±0,6	114,6±0,6	P>0,05	118,9±0,6	P<0,0001

ванность влияния препаратов на электролитный обмен.

Суммарный индекс электролитов:
I Ca²⁺ общий + I Ca²⁺ иониз. + I K⁺ – I Mg²⁺ – I Na⁺ + I Cl

Индексы основных электролитов крови у исследуемых препаратов представлены в таблице 4.

Для оценки изменения индексов основных электролитов крови и средних величин уровня АД у больных АГ под влиянием изучаемых препаратов использовался однофакторный дисперсионный анализ с множественными сравнениями по Шеффе (табл. 5).

Полученные результаты исследования, продемонстрированные в таблице 5, выявили следующее:

1. Курс приема периндоприла и бисопролола приводил к достоверному снижению повышенного утреннего САД, но эффективность терапии периндоприлом оказалась выше, чем бисопрололом (P<0,01).

2. Терапия телмисартаном и периндоприлом достоверно показала гипотензивный эффект в вечерние часы: после курса приема телмисартана наблюдалось более выраженное снижение высоких цифр САД (P<0,001).

3. Больные, принимавшие все вышеуказанные препараты, отмечали в среднем их одинаковое гипотензивное действие в утренние и вечерние часы на ДАД: они в равной степени

снижали повышенное ДАД (P>0,05).

4. Лечение бисопрололом, в отличие от телмисартана и периндоприла, достоверно в большей мере увеличило содержание общего Ca²⁺ в плазме крови.

5. Терапия телмисартаном, в отличие от периндоприла и бисопролола, достоверно в меньшей степени увеличила концентрацию ионизированного Ca²⁺ в плазме крови.

6. Курс приема периндоприла и бисопролола достоверно различно повысил уровень K⁺ в плазме крови: периндоприл в наибольшей степени увеличил содержание K⁺ в плазме крови (P<0,0001).

7. После курсового лечения периндоприлом, телмисартаном и бисопрололом выявилось в среднем одинаковое уменьшение концентрации Mg²⁺ и Na⁺ в плазме крови.

8. На фоне терапии бисопрололом, периндоприлом и телмисартаном обнаружилось в среднем одинаковое увеличение уровня Cl⁻ в плазме крови.

9. Суммарный индекс электролитов продемонстрировал, что телмисартан по действию на основные электролиты крови достоверно отличается от периндоприла и бисопролола. Он оказал наименьшее влияние на электролитный обмен.

В процессе исследования нами был выполнен сравнительный анализ

уровня АД и показателей электролитного обмена между группами больных АГ без МАУ и с МАУ, который выявил, что в группе больных с МАУ отмечается более выраженное достоверное снижение концентрации общего и ионизированного Ca²⁺, Mg²⁺ в плазме крови и некоторое повышение уровня K⁺. Существенного изменения содержания Na⁺ и Cl⁻ в плазме крови не отмечалось.

В ходе исследования на фоне терапии исследуемыми препаратами нами был выполнен фармакоэкономический анализ. В качестве метода анализа был использован метод соотношения «затраты – эффективность», так как три сравниваемых препарата отличаются по эффективности и по стоимости. Показателем эффективности изучаемых препаратов был выбран уровень САД утром и вечером. Для проведения фармакоэкономического анализа были использованы цены на лекарственные препараты, которые были взяты на 16.04.2007 г. – дата закупки препаратов в аптечной сети г. Саратова и соответствовали средней стоимости указанных препаратов в аптеках г. Саратова. Стоимость периндоприла (престариум) 0,008 г №30 – 320 рублей за упаковку; телмисартана (микардис) 0,08 г №28 – 600 рублей за упаковку; бисопролола (коронал) 0,005 г №30 – 90 рублей за упаковку.

Таблица 4. Индексы основных электролитов крови по изучаемым препаратам

Фактор	Периндоприл M±m, n=31	Телмисартан M±m, n=30	Бисопролол M±m, n=30
I Ca ²⁺ общий	0,11±0,016	0,03±0,007	0,18±0,016
I Ca ²⁺ ионизированный	0,14±0,022	0,05±0,016	0,14±0,024
I K ⁺	0,20±0,028	0,09±0,033	0,03±0,019
I Mg ²⁺	- 0,17±0,110	- 0,15±0,115	- 0,23±0,032
I Na ⁺	- 0,02±0,007	- 0,02±0,009	- 0,01±0,010
I Cl ⁻	0,05±0,010	0,03±0,010	0,03±0,007
Общий индекс электролитов	0,69±0,086	0,37±0,149	0,62±0,036

Таблица 5. Оценка изменения индексов основных электролитов крови и средних величин уровня АД у больных АГ на фоне терапии исследуемыми препаратами

Показатель	Препараты	Изменение показателя	P
Изменение утреннего САД	бисопролол, периндоприл	Различно снижают повышенное утреннее САД	P<0,01
Изменение утреннего ДАД	все изучаемые препараты	В среднем одинаково снижают повышенное утреннее ДАД	P>0,05
Изменение вечернего САД	телмисартан, периндоприл	Различно снижают повышенное вечернее САД	P<0,001
Изменение вечернего ДАД	все изучаемые препараты	В среднем одинаково снижают повышенное вечернее ДАД	P>0,05
I Ca ²⁺ общий	телмисартан,	По-разному увеличивают концентрацию общего Ca ²⁺	P<0,0001
	бисопролол,	По-разному увеличивают концентрацию общего Ca ²⁺	P<0,0001
	периндоприл	По-разному увеличивают концентрацию общего Ca ²⁺	P<0,0001
I Ca ²⁺ ионизированный	телмисартан,	По-разному увеличивают концентрацию ионизир. Ca ²⁺	P<0,001
	бисопролол	По-разному увеличивают концентрацию ионизир. Ca ²⁺	P<0,001
	периндоприл	По-разному увеличивают концентрацию ионизир. Ca ²⁺	P<0,001
I K ⁺	бисопролол, периндоприл	По-разному увеличивают концентрацию K ⁺	P<0,0001
I Mg ²⁺	все изучаемые препараты	В среднем одинаково уменьшают уровень Mg ²⁺	P>0,05
I Na ⁺	все изучаемые препараты	В среднем одинаково уменьшают уровень Na ⁺	P>0,05
I Cl ⁻	все изучаемые препараты	В среднем одинаково увеличивают уровень Cl ⁻	P > 0,05
Суммарный I электролитов	телмисартан,	По-разному влияют на баланс основных электролитов крови	P<0,05
	периндоприл	По-разному влияют на баланс основных электролитов крови	P<0,05

В исследовании учитывался 1-й уровень затрат, т.е. стоимость лекарств и затраты на его введение. Все изучаемые препараты вводились в таблетках и не требовали дополнительных затрат на введение. Все остальные прямые и косвенные затраты не принимались во внимание, так как они были идентичны во всех трех исследуемых группах больных. Поскольку

ку затраты и результаты совпадали по времени, необходимость в дисконтировании не возникала. Затраты на курсовое лечение, которое длилось три месяца, рассчитывались следующим образом: 1 таблетка в день умножалась на 90 дней, результат делился на количество таблеток в упаковке. Полученное количество упаковок, необходимых на полный курс лечения,

умножалось на стоимость одной упаковки. Таким образом, курсовая стоимость лечения изучаемыми препаратами составила: для периндоприла – 1×90:30×320=960 (руб.); для телмисартана – 1×90: 28×600=1928,57 (руб.); для бисопролола – 1×90:30×90=270 (руб.). На фоне лечения периндоприлом показатель утреннего САД уменьшился на 20,5 мм рт.ст., что

составляет 13,8%. На фоне лечения телмисартаном – на 19,5 мм рт.ст., что составляет 13,6%, бисопрололом – на 17,9 мм рт.ст., что составляет 12,3%. На фоне лечения периндоприлом показатель *вечернего* САД уменьшился на 22,3 мм рт.ст., что составляет 13,2%. На фоне лечения телмисартаном – на 24,7 мм рт.ст., что составляет 14,6%, бисопрололом – на 22,6 мм рт.ст., что составляет 13,6%. При проведении исследования побочные эффекты на препараты не возникали и, соответственно, больные не требовали дополнительного назначения каких-либо препаратов. Показатель «затраты-эффективность» по утреннему САД для *периндоприла* составил:

$CE R_{п-л} = 960 : 13,8 = 69,57$ (руб. на единицу эффективности).

Для *телмисартана*:

$CE R_{т-н} = 1928,57 : 13,6 = 141,8$ (руб. на единицу эффективности).

Для *бисопролола*:

$CE R_{б-л} = 270 : 12,3 = 21,95$ (руб. на единицу эффективности).

Показатель «затраты-эффективность» по *вечернему* САД для *периндоприла* составил:

$CE R_{п-л} = 960 : 13,2 = 72,72$ (руб. на единицу эффективности)

Для *телмисартана*:

$CE R_{т-н} = 1928,57 : 14,6 = 132,09$ (руб. на единицу эффективности)

Для *бисопролола*:

$CE R_{б-л} = 270 : 13,6 = 19,85$ (руб. на единицу эффективности).

Обсуждение. На фоне монотерапии в течение 12 недель исследуемыми препаратами обнаружена высокая антигипертензивная эффективность: у всех пациентов САД и ДАД снизилось более чем на 10% от исходного САД и ДАД [5]. Рефрактерной АГ не отмечалось. Гипотензивный эффект исследуемых препаратов можно обосновать различным механизмом антигипертензивного действия. Периндоприл обладает доказанным высоким и долговременным сродством к тканевому ангиотензинпревращающему ферменту (АПФ), ингибируя этот фермент в эндотелии и в адвентиции сосудов [6], тормозит превращение ангиотензина I в ангиотензин II, препятствует многогранному вазоконстрикторному эффекту ангиотензина II [7]. Телмисартан селективно блокирует рецепторы ангиотензина II типа 1, не влияя на АПФ (киназу II),

который разрушает брадикинин [8]. Бисопролол блокирует β_1 -адренорецепторы сердца, снижает внутриклеточный ток ионов Ca^{2+} и блокирует β_1 -адренорецепторы в клетках юкстагломерулярного аппарата почек: ток ионов Ca^{2+} в клетки уменьшается, секреция ренина угнетается, и образование ангиотензина II снижается [9]. Телмисартан, по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, действует наиболее физиологично: вся ренин-ангиотензин-альдостероновая система равномерно подавляется, блокируются обратные связи и конечная точка системы – выработка альдостерона [10].

Учитывая значительную роль в патогенезе АГ нарушения обмена кальция, магния [11], натрия и калия [12], можно предположить, что назначение адекватной антигипертензивной терапии должно приводить к восстановлению их уровней. Анализируя данные, приведенные в таблицах 1-3 у больных АГ наблюдалась явная тенденция к снижению уровня общего и ионизированного кальция в плазме крови. Курсовое лечение периндоприлом, телмисартаном и бисопрололом привело к достоверному увеличению концентрации общего, ионизированного кальция, однако бисопролол оказал более выраженное влияние на этот показатель ($P < 0,0001$). Периндоприл в наибольшей степени, в отличие от других препаратов, повысил содержание ионов K^+ в плазме крови ($P < 0,0001$). Анализируя уровень ионов магния, мы выявили, что только лечение бисопрололом обеспечило более выраженное и достоверное его снижение в плазме крови ($P < 0,0001$). Необходимо отметить, что терапия бисопрололом, в отличие от других изучаемых препаратов, достоверно восстановила динамическое равновесие между ионами кальция и магния. Терапия телмисартаном достоверно повысила уровень ионов K^+ ($P < 0,05$) и снизила уровень ионов Na^+ в плазме крови ($P < 0,01$), в целом оказала наименьшее влияние на электролитный баланс. Курс приема исследуемых препаратов одинаково достоверно увеличил содержание ионов хлора в плазме крови ($P < 0,001$). Повышенное содержание ионов хлора в контрольной группе можно объяснить его избыточным поступлением в организм с питьевой водой [13]. Ис-

ходно при проведении обследования больных АГ МАУ была обнаружена у 16 пациентов (17,6 %). МАУ у больных АГ является ранним маркером патологии почек [14] и сопровождается достоверным снижением в плазме крови концентраций общего и ионизированного Ca^{2+} , Mg^{2+} и повышением уровня K^+ .

Выполненный фармакоэкономический анализ продемонстрировал, что препарат телмисартан (микардис) имеет лучшую клиническую эффективность, однако препарат бисопролол (коронал) имеет наилучший коэффициент «затраты-эффективность» по сравнению с телмисартаном (микардисом) и с периндоприлом (престариумом) и может быть рекомендован в качестве предпочтительной терапии АГ с точки зрения фармакоэкономики. При выборе препарата для предпочтительного снижения утреннего или вечернего САД, полученные в ходе исследования данные показывают, что для купирования утреннего САД следует отдавать предпочтение периндоприлу (престариуму), а вечернего САД – телмисартану (микардису).

Заключение

Курсовое лечение больных АГ в течение трех месяцев периндоприлом, телмисартаном и бисопрололом привело к достоверному снижению САД и ДАД в утренние и вечерние часы. Изучаемые препараты активно и неоднозначно изменяли показатели электролитного обмена у больных АГ, что следует учитывать при их курсовом назначении. Телмисартан, в отличие от периндоприла и бисопролола, обладает наименьшим действием на электролитный обмен. МАУ является фактором риска у больных АГ и может влиять на баланс основных электролитов в крови. Бисопролол (коронал) имеет наилучший коэффициент «затраты-эффективность» по сравнению с телмисартаном (микардисом) и с периндоприлом (престариумом) и может быть рекомендован в качестве предпочтительной терапии артериальной гипертензии с точки зрения фармакоэкономики. Для купирования утреннего САД следует отдавать предпочтение периндоприлу (престариуму), а вечернего САД – телмисартану (микардису).

КОРОНАЛ

СЕЛЕКТИВНЫЙ β_1 -АДРЕНОБЛОКАТОР

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан от «26» 01 2011г. №36

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства КОРОНАЛ

Торговое название

Коронал

Международное непатентованное название

Бисопролол

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг

Состав Одна таблетка содержит активное вещество - бисопролола фумарат 5 мг и 10 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, натрия лаурилсульфат, кремний коллоидный безводный, магния стеарат,

состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 400, титана диоксид E171, железа оксид желтый E 172 (для Коронал 5 мг), железа оксид красный E172 (для Коронал 10 мг).

Описание

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета (для дозировки 5 мг), двояковыпуклые, с риской для деления с одной стороны. Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета (для дозировки 10 мг), двояковыпуклые, с риской для деления с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний сердца, селективные Бета-адреноблокаторы. Код АТС C07AB07

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После перорального приема всасывается 90% бисопролола фумарата. Прием пищи не влияет на абсорбцию. 30% бисопролола фумарата связывается с белками плазмы. 50% от общей дозы трансформируется в печени в инертные метаболиты, которые выделяются через почки. Оставшиеся 50% выделяются почками в неизменном виде. Следовательно, нет необходимости регулировать дозировку у пациентов с нарушенной функцией почек.

Период полувыведения составляет 10-12 часов и это также определяет его 24-часовой эффект. 98% выводится почками и 2% выделяется с калом.

Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры – низкая.

Фармакодинамика

Коронал является высокоселективным блокатором бета-1 адренергических рецепторов без характерной симпатомиметической активности и мембраностабилизирующего эффекта. Преимуществом является длительное действие (24 часа), обусловленное фармакокинетикой лекарственного препарата (период полувыведения составляет 10-12 часов). Коронал показан при острых и хронических формах ишемической болезни сердца, при которых требуется снижение метаболических потребностей миокарда (как результата отрицательного миотропного или отрицательного хронотропного эффекта). Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС, незначительного снижения сократимости, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда. Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусового и эктопического водителей ритма и замедлением атриовентрикулярного (AV) проведения (преимущественно в антеградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлениях через атриовентрикулярный узел) и по дополнительным путям.

При ишемической болезни сердца улучшается качество жизни пациента и, следовательно, благоприятный прогноз.

Вследствие значительной кардиоселективности, бронхоспазм метаболический эффект (гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия) менее выражены. Клинические исследования показали, что по эффективности 10 мг Коронала, принятые ежедневно, равны суточной дозе 100 мг атенолола, 100 мг метопролола или 160 мг пропранолола.

Показания к применению

- артериальная гипертензия
- ишемическая болезнь сердца (стенокардия)

Способ применения и дозы

Взрослым внутрь по 1 таблетке Коронала один раз в день. В случае легких форм гипертензии возможно лечение с помощью 2,5 мг Коронала (1/2 таблетки Коронал 5 мг). В случае если 2,5 мг и 5 мг неэффективны, доза может быть увеличена до 10 мг один раз в сутки. Обычно нет необходимости в корректировке дозы у пациентов с нарушением функции (легкой и средней степени тяжести) печени или почек. Суточная доза не должна превышать 10 мг Коронала у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина меньше, чем 33 мл/мин) и у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени. Доза должна быть индивидуально откорректирована во всех случаях.

Лечение Короналом обычно длительное.

Терапия Короналом не может быть остановлена внезапно, в связи с этим, дозу необходимо снижать постепенно, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Побочные действия

Часто

- повышенная утомляемость, головная боль, эпилептические припадки, нарушения сна, изменения психического статуса депрессия и т.д. (обратимы в течение первых недель лечения)
- мышечная боль, судороги, артропатия
- покраснение кожи, зуд
- повышенное потоотделение

- увеличение активности ферментов печени (АСТ, АЛТ), гепатит

- снижение толерантности к глюкозе у пациентов с явным или скрытым сахарным диабетом (симптомы гипогликемии могут быть скрыты)

Редко

- значительное снижение кровяного давления в случае изменения положения (ортостатическая гипотензия), брадикардия, нарушение проводимости
- парестезия, ухудшение состояния у пациентов с перемежающейся хромотой или синдромом Рейно

Очень редко

- снижение остроты зрения, сухость роговицы (учесть, если используются контактные линзы), конъюнктивит
- затруднение дыхания у пациентов с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом
- алоpecia
- нарушения слуха, шум в ушах
- увеличение массы тела
- эмоциональная неустойчивость
- эректильная дисфункция, фибропластическая индурация полового члена (болезнь Лейрона)
- повышение уровня триглицеридов
- псориаз

Противопоказания

- повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому другому компоненту препарата
- декомпенсированная сердечная недостаточность
- шок
- атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени
- синдром слабости синусового узла
- тяжелая синоаурикулярная блокада
- брадикардия больше 50 ударов/минуту до начала лечения
- гипотензия (систолическое кровяное давление не выше 90 мм. рт. ст.)
- бронхоспазм (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких)
- тяжелая стадия периферической дисциркуляторной недостаточности
- одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (MAO) (исключение: ингибиторы MAO-B)
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Коронал может усилить эффект гипотензивных средств, которые принимаются одновременно. Одновременный прием резерпина, альфа-метилдопы, клонидина, дигоксина или гуанфацина может привести к значительному увеличению частоты сердечных сокращений. Клонидин, дигоксин или гуанфацин могут вызвать задержку проводимости сердца. Одновременное применение симпатомиметических средств (например, глазные капли или капли в нос, противокашлевые средства) могут ослабить действие Коронала. Одновременное применение рифампицина, который активирует ферменты печени, может немного снизить период полувыведения Коронала, корректировка дозы в этом случае не требуется. Сочетание с блокаторами кальциевых каналов типа верапамила или с некоторыми антиаритмическими препаратами (хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон, амиодарон) может привести к брадикардии, нарушению проводимости или сердечной



недостаточности. С другой стороны, сочетание с блокаторами кальциевых каналов типа нифедипина или с другими сосудорасширяющими средствами (амлодипин) может проявляться в гипотензии. Лечение Короналом нужно прервать за несколько дней до завершения клонидина, применяемого одновременно, в связи с возможностью гипертонического криза. Одновременный прием производных эрготамина и Коронала может привести к замедлению периферического кровообращения.

Бета-блокаторы могут усилить воздействие инсулина или пероральных противодиабетических препаратов и скрыть симптомы гипогликемии. Поэтому необходимо регулярно следить за уровнями сахара в крови у пациентов с сахарным диабетом. Если пациенту проводится операция под общей анестезией, анестезиолог должен быть проинформирован о применении этого лекарства.

Особые указания

Коронал должен осторожно использоваться в случае:

- сахарного диабета со стабильным уровнем гликемии, т.к. могут быть скрыты симптомы гипогликемии
- голодания
- метаболического ацидоза
- тяжелых аллергических реакций в анамнезе
- приема гипосенсибилизирующих препаратов
- атриовентрикулярной блокады I степени
- стенокардии Принцметала

При лечении гипертензии Короналом необходимы регулярные осмотры врачом.

Аллергические реакции могут быть более выраженными у пациентов, принимавших бета-блокаторы, для купирования тяжелой анафилактической реакции в анамнезе. Пациентам с псориазом в анамнезе жизни или семейном анамнезе нужно прописывать бета-блокаторы только после тщательного анализа соотношения риска и пользы. Пациенты с феохромоцитомой не могут принимать Коронал без блокады альфа-рецепторов. При дозировке должна быть учтена печеночная и почечная функциональная недостаточность. Доза должна быть индивидуально откорректирована во всех случаях.

Беременность и период лактации Если, в силу исключительных обстоятельств, Коронал применяется во время беременности, то прием препарата должен быть прерван за 72 часа до планируемых родов в связи с возможным развитием брадикардии, гипотензии, гипогликемии и угнетения дыхания у новорожденного. Если препарат отменить не представляется возможным, то нужно внимательно наблюдать за новорожденным. Симптомы гипогликемии обычно проявляются в течение первых 3 дней. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами**

В связи с изменчивостью индивидуальных реакций, следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в основном в начале лечения и в случаях, если была изменена дозировка или одновременно употреблялся алкоголь.

Передозировка

Симптомы: выраженная брадикардия, снижение АД, одышка (может быть обусловлена бронхоспазмом).

Лечение: внутривенное введение атропина в дозе 0,5 – 2,0 мг медленно. Может быть также введен глюкагон в дозе 1 – 5 (10) мг. При бронхоспазме могут также вводиться в аэрозольной форме бронхолитики, например, фенотерол или сальбутамол.

После диализа (от 4 до 5 часов) диализат содержит приблизительно 5% немодифицированного Коронала.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из алюминиевой/алюминиевой фольги или поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилдихлорид твердой пленки/алюминиевой фольги.

По 3 или 6 контурных упаковок вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 2 года. Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

«Зентива а.с.», Словацкая Республика

Нитрианска 100, 920 27 Глоговец

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

050016 г. Алматы, ул. Кунаева 21Б

телефон: 8-727-244-50-96

факс: 8-727-258-25-96

e-mail: info@zentiva.kz

От тиамин к бенфотиамину: современные подходы в лечении диабетической полиневропатии



Строков И.А., Строков К.И., Солуянова Т.В.
Кафедра нервных болезней ММА имени И.М. Сеченова;
Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО, г. Москва

Современные возможности фармакологической компенсации сахарного диабета (СД) с поддержанием в течение суток уровня гликемии, близкого к норме, выходят на первый план в проблеме увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных с так называемыми поздними осложнениями СД – ретинопатией, нефропатией, невропатией. Наиболее частым из них является дистальная симметричная сенсорно-моторная невропатия – диабетическая полиневропатия (ДПН). Она формируется в результате влияния избыточного содержания глюкозы в крови на метаболические процессы в нервных волокнах и вследствие ухудшения эндоневрального кровотока. Поражение толстых и тонких нервных волокон при ДПН приводит к снижению чувствительности всех модальностей в дистальных отделах ног, ослаблению или отсутствию сухожильных рефлексов, в первую очередь ахилловых, появлению слабости мышц стопы и голени с изменением архитектоники стопы, что является причиной развития язвы стопы и угрожает последующей ампутацией конечности [13].

По современным представлениям, гипергликемия приводит к увеличению в плазме крови, мембранах и клетках уровня свободных радикалов на фоне недостатка ферментов защитной антиоксидантной системы – оксидантному стрессу [7, 23]. Слабость антиоксидантной системы, исходя из данных исследования полиморфизма генов антиоксидантных ферментов, имеет генетическую основу. Показано, что в группах больных с ранним (до 5 лет от дебюта СД) и поздним (после 10 лет) развитием ДПН имеется различие в структуре полиморфного маркера Ala(-9)Val – гена митохондриальной супероксиддисмутазы. Аллель Ala и генотип Ala/Ala коррелируют со сниженным риском развития ДПН, а аллель Val и генотип Val/Val – с повышенным риском ее возникновения [27]. Эти данные хорошо согласуются с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании позд-

них осложнений СД [11]. Гипергликемия индуцирует несколько базисных механизмов, ответственных за развитие ДПН:

- 1) активацию полиолового пути обмена глюкозы;
- 2) нарушение функции митохондрий супероксидом, вызывающее блокаду гексозаминового пути метаболизма глюкозы и развитие основных нарушений при СД:

- увеличение внутриклеточного образования конечных продуктов избыточного гликирования (Advanced Glycation End-products – AGEs);
- активация протеинкиназы C.

Пусковым механизмом в этой сложной многозвеньевой системе нарушений обмена, вызывающих изменения в структурах периферических нервов и микроциркуляторном русле, следует считать оксидантный стресс. Интенсивная гипогликемическая терапия может уменьшить вероятность развития

ДПН, но не в состоянии полностью исключить возникновение полиневропатии или привести к ее серьезному регрессированию [12]. В связи с этим понятен интерес фармакологов, патофизиологов, клиницистов к лечению ДПН препаратами, влияющими на ключевые механизмы ее формирования, – к патогенетической терапии ДПН. Основными препаратами, оказывающими патогенетическое действие, являются антиоксиданты и тиамин. Антиоксиданты уменьшают выраженность оксидантного стресса, действуя как ловушки свободных радикалов, в том числе супероксида, а тиамин увеличивает активность фермента транскетолазы, обеспечивая утилизацию промежуточных продуктов гликолиза в пентозофосфатном цикле. Антиоксидантной терапии ДПН в последнее десятилетие посвящена масса публикаций, в которых подробно обсуждены механизм дей-

ствия основного антиоксиданта – α-липоевой кислоты, его влияние на клинические и электрофизиологические проявления невропатии [3, 19, 29–31]. Совсем по-другому выглядит ситуация с тиамином, которому совершенно незаслуженно уделяется мало внимания как средству для лечения ДПН. Понятен скептицизм D.A. Green, поставившего под сомнение в обзоре 1991 г. действие тиамин на патогенетические механизмы развития диабетического поражения периферических нервов и отметившего эффективность лечения ДПН витаминами группы В. В то время еще отсутствовали данные о значении фермента транскетолазы в нормализации метаболических нарушений при гипергликемии. Работы, в которых подробно рассматривалась и доказывалась роль тиамин в активации транскетолазы – фермента, обеспечивающего утилизацию промежуточных продуктов метаболизма глюкозы, появились лишь в последние годы. Вместе с тем в книге Textbook of diabetic neuropathy, вышедшей в 2003 г. в издательстве Thieme, тиамин также не рассматривается как препарат для патогенетической терапии ДПН. В связи с этим назрела необходимость подробно рассмотреть проблему влияния тиамин на патогенетические механизмы формирования ДПН и обсудить данные клинических исследований, посвященных применению препаратов тиамин при этом осложнении СД.

Первый вопрос, нуждающийся в обсуждении, заключается в том, можно ли считать лечение тиамином патогенетическим, и если да, то на каком основании. Витамины группы В традиционно используются для лечения различных невропатий, что основано на клинических знаниях о том, что нехватка витаминов В1 (тиамин), В6 (пиридоксин) и В12 (кобаламин) приводит к развитию поражений периферических нервов. Известно, что тиамин, локализующийся в мембранах нервных клеток, оказывает существенное влияние на процессы регенерации поврежденных нервных проводников, а также обеспечивает энергией (АТФ) аксоплазматический транспорт. Пиридоксин поддержива-

ет синтез транспортных белков в нервах, кобаламин влияет на мембранные липиды.

Возможности широкого использования витаминов группы В при ДПН лимитировались двумя обстоятельствами. Во-первых, роль этих витаминов в механизмах развития ДПН не имела теоретического подтверждения, т.е. биохимической базы. Во-вторых, исследования содержания витаминов группы В в тканях больных СД не подтверждали в большинстве случаев их предполагаемого снижения. Уменьшение уровня тиамин в клетках крови больных СД было продемонстрировано только в некоторых работах. Определение содержания пиридоксина в плазме крови у пациентов с ДПН в одних исследованиях выявляло его снижение, а в других не обнаруживало [17, 18]. В контролируемых клинических исследованиях не было отмечено существенного эффекта пиридоксина при ДПН [4, 19]. Данные о содержании витамина В12 в тканях при СД также противоречивы. Установлено снижение уровня витамина В12 в тканях крыс со стрептозотоциновым СД и улучшение электромиографических (ЭМГ) показателей после лечения метилкобаламином [8]. Снижение содержания метилкобаламина в нервах обнаружено у больных СД только в одном исследовании, но использование неадекватной группы сравнения [28] ставит под сомнение этот результат. Имелись отдельные сообщения об улучшении состояния у больных ДПН при лечении метилкобаламином, однако они не соответствовали критериям доказательной медицины. Более современные исследования не выявили дефицита всех известных витаминов группы В у больных СД с ДПН [26]. Таким образом, имела необходимость теоретического и экспериментального подтверждения участия в патогенезе ДПН витаминов группы В. Первое серьезное экспериментальное обоснование действия на патогенетические механизмы формирования ДПН было получено для витамина В1. В 1996 г. удалось показать, что тиамин способен ингибировать образование AGEs у экспериментальных животных и человека [10]. В 2001 г. было подтверждено дей-

ствие тиамин на образование AGEs в периферических нервах у крыс со стрептозотоциновым диабетом [24]. В том же году M. Brownlee опубликовал в журнале Nature теоретическую статью, в которой на основании анализа обширного экспериментального материала предложил биохимическую модель развития поздних осложнений СД, которая объясняла механизм действия тиамин, ассоциируя его с ферментом транскетолазой [11].

Гипотеза о блокировании тиамином гипергликемических нарушений за счет активации транскетолазы подтверждена в работе, опубликованной в 2003 г. [15].

В экспериментальном исследовании большая группа немецких и американских ученых подтвердила способность тиамин активировать транскетолазу и предотвращать сосудистое поражение сетчатки. В этом исследовании было установлено несколько фактов, крайне важных для понимания механизмов, определяющих эффективность лечения тиамином поздних осложнений СД. Хотя ранее отмечался возможный антиоксидантный эффект тиамин, в этой работе не было получено данных о том, что он снижает продукцию внутриклеточного супероксида или предотвращает ингибирование фермента глицеральдегидфосфатдегидрогеназы. Таким образом, основной эффект тиамин связан именно с активацией фермента транскетолазы, а не с антиоксидантным действием. В этом исследовании не отмечено достоверного снижения активности транскетолазы при СД по сравнению с нормой, но назначение тиамин привело к активации данного фермента в 2,5 раза. Самым важным при назначении тиамин является факт торможения основных метаболических процессов, формирующих патологические изменения клеточных структур и сосудистой стенки, – образования AGEs, активности PKC и нуклеарного фактора NF-В. При назначении тиамин уменьшался и показатель активности гексозаминового пути утилизации глюкозы – уровень уридиндифосфат-М-ацетилглюкозамина. Не менее важно, что в результате действия тиамин

наряду с уменьшением метаболических нарушений в этом исследовании отмечено морфологически подтвержденное предотвращение структурных изменений сетчатки – ретинопатии. Таким образом, в настоящее время можно считать доказанным действие тиамин на основные механизмы метаболических нарушений, приводящих к формированию поздних осложнений СД.

Второй вопрос, требующий обсуждения, состоит в том, насколько лечение тиамином способно уменьшать клинические проявления ДПН у больных СД.

Прежде чем перейти к обсуждению этого вопроса, необходимо рассмотреть значение лекарственных форм тиамин, предлагаемых для лечения ДПН. Тиамин можно применять внутримышечно (в/м) или внутривенно (в/в) в виде водорастворимых (гидрохлорид, нитрат, дисульфид) форм либо внутрь в виде таблеток, которые могут содержать водорастворимый или жирорастворимый тиамин. Внутривенное введение водорастворимых форм тиамин в основном используется для лечения алкогольной полиневропатии с доказанным снижением уровня тиамин в плазме. У больных СД такой метод введения препарата нежелателен, кроме того, лечение ДПН следует проводить длительно, что исключает возможность в/в введения тиамин. В связи с этим у больных СД можно использовать в/м введение препарата или его пероральный прием.

Введение в/м водорастворимого тиамин (100 мг) в комбинации с другими витаминами группы В (пиридоксин 100 мг, цианокобаламин 1000 мкг) – препарат Мильгамма® – используется на начальном этапе лечения ДПН, когда желательно быстро достичь эффекта, оказывая патогенетическое (тиамин) и дополнительно неспецифическое положительное действие (пиридоксин, цианокобаламин) на функциональное состояние периферического нерва. Для длительного и профилактического лечения целесообразно использовать таблетированные формы тиамин. Ограничением для применения водорастворимой формы

тиамин внутрь в терапевтических дозах является его относительно низкая биодоступность, поскольку водорастворимый тиамин плохо всасывается и частично разрушается тиаминазой кишечника, в котором он в основном абсорбируется.

Решением этой проблемы стало создание жирорастворимых форм тиамин, не имеющих недостатков, свойственных водорастворимой пероральной форме этого витамина. Такие формы были синтезированы в Японии в 1950-х гг., и вся группа жирорастворимых тиамин была названа аллйтиаминами, так как впервые они были выделены из овощей группы Allium (лук, чеснок) [14]. Среди этих дериватов тиамин (ацетамин, бенфотиамин, фурсултиамин и др.) наибольшую биодоступность и способность проникать в клетку имеет бенфотиамин. Сравнительные исследования биодоступности бенфотиамин и водорастворимых тиамин показали, что бенфотиамин обеспечивает наибольшую концентрацию препарата в плазме, эритроцитах, спинномозговой жидкости и более длительно сохраняется в организме [9, 22]. В это же время было установлено, что бенфотиамин стимулирует активность транскетолазы [12]. Водорастворимые тиамин и бенфотиамин оказывают влияние на метаболические процессы в клетках за счет превращения в физиологически активное соединение – тиамин дифосфат. Возможность бенфотиамин проникать внутрь клетки намного выше, чем у водорастворимых тиамин, что определяет более высокий внутриклеточный уровень тиамин дифосфата при приеме бенфотиамин. Это является объяснением того, почему прием бенфотиамин способен предотвращать развитие поздних осложнений СД, например нефропатии и эндотелиальной дисфункции [6, 21]. Бенфотиамин стал наиболее широко применяться при клинических исследованиях по изучению возможности лечения ДПН тиамином. В 1989 г. проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности бенфотиамин в комбинации с витаминами В6 и В12 при ДПН у 20 больных СД [16]. Лечение в течение

3 недель привело к достоверному по сравнению с плацебо уменьшению боли и парестезии и улучшению вибрационной чувствительности. В другом контролируемом исследовании у 40 больных СД с ДПН наблюдали достоверное по сравнению с плацебо уменьшение позитивной невропатической симптоматики при 3-недельном лечении бенфотиамином [20]. Эффект более длительного применения бенфотиамин изучен в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, в котором препарат, содержащий 40 мг бенфотиамин, 90 мг пиридоксин и 0,25 мг цианокобаламин, назначался 24 больным в течение 14 дней в стационаре (две капсулы в день) и затем еще 10 недель амбулаторно (одна капсула в день) [25]. Отмечено, что у пациентов, получавших комбинацию витаминов группы В, достоверно увеличилась скорость распространения возбуждения по малоберцовому нерву ($p=0,006$), причем этот эффект сохранялся при обследовании через 9 месяцев. Эффективность комбинации бенфотиамин (100 мг) и пиридоксин (100 мг) была исследована у 14 больных СД с ДПН, получавших препарат Мильгамма® таблетки по одной таблетке 3 раза в день в течение 6 недель [2]. После курса лечения достоверно снизилась выраженность всех позитивных невропатических симптомов (боль, онемение, парестезии, зябкость), а также улучшилась вибрационная чувствительность. Авторы особо отметили улучшение вегетативной иннервации, что проявлялось достоверным уменьшением тахикардии, увеличением вариабельности сердечного ритма по результатам исследования интервалов R-R в покое, при ортостатической пробе и пробе Вальсальвы, уменьшением латенции и увеличением амплитуды вызванного кожного симпатического ответа. Клинически на фоне лечения наиболее существенным было уменьшение количества липотимических состояний. Достоверное улучшение функции соматических и вегетативных нервов отмечалось начиная с 3-й недели лечения. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, выполненном

О.А. Маркиной, эффективность различных форм витаминов группы В была изучена у 70 больных СД с ДПН [5]. В течение 6 недель одна группа (40 пациентов) получала препарат Мильгамма® таблетки (100 мг бенфотиамина, 100 мг пиридоксина), вторая (15 больных) – водорастворимые витамины В1 и В6 (по 100 мг каждого) в/м и третья группа (15 больных) – плацебо. У всех пациентов отмечалось уменьшение выраженности позитивной невропатической симптоматики (стреляющая боль, жжение, онемение, парестезии), оцениваемой по шкале TSS (Total Symptom Score) [4]. Анализ суммы баллов по шкале TSS показал, что она достоверно существенно уменьшалась в группе больных, получавших препарат Мильгамма® таблетки, по сравнению с группой плацебо. Негативная невропатическая симптоматика (снижение чувствительности всех модальностей, коленных и ахилловых рефлексов на ногах), оцениваемая в баллах по шкале NIS LL (Neuropathy Impairment Score), не изменилась через 6 недель в группе плацебо и достоверно значительно уменьшилась в группе больных, получавших препарат Мильгамма® таблетки, по сравнению с группой, получавшей водорастворимые витамины. По данным ЭМГ лишь в группе, принимавшей препарат Мильгамма® таблетки, отмечено достоверное улучшение функции соматических нервов: двигательного (малоберцовый) и чувствительного (икроножный).

И только в этой же группе выявлено достоверное улучшение функции вегетативных нервов по данным изучения вариабельности сердечного ритма с помощью анализа интервалов R-R.

Важным достоинством данной работы было сопоставление клинических и электрофизиологических эффектов с концентрацией тиамина в плазме крови и гемолизате. На фоне парентерального введения происходило более быстрое повышение концентрации тиамина в плазме и гемолизате, однако с 14-го дня лечения концентрация тиамина в плазме на фоне приема препарата Мильгамма® таблетки достоверно ($p < 0,01$) пре-

вышала таковую в группе больных, получавших водорастворимый тиамин в/м, и оставалась на этом уровне до конца лечения. В гемолизате уровень тиамина при приеме препарата Мильгамма® таблетки был в 1,5 раза выше, чем при его в/м введении, на 3-й неделе ($p < 0,05$) и в 2 раза выше на 6-й неделе лечения ($p < 0,002$). Таким образом, клинические исследования убедительно подтвердили, что лечение бенфотиамином уменьшает проявления ДПН, улучшая функцию соматических двигательных и чувствительных нервов, а также вегетативных нервных волокон. Выбор лекарственной формы тиамина определяется несколькими факторами. Желание получить быстрое увеличение концентрации тиамина в плазме крови и клетках можно реализовать, начиная лечение с парентерального введения в виде курса из 10 инъекций адекватных доз водорастворимых форм всего комплекса витаминов группы В (препарат Мильгамма® в 2 мл содержит по 100 мг тиамина и пиридоксина и 1000 мкг цианокобаламина). Необходимости дальнейшего применения цианокобаламина в этом случае нет, так как после 10 инъекций его запасы в печени, где он депонируется, обеспечат организм кобаламином на несколько лет. Следующим этапом является переход на прием таблетированных препаратов.

Пероральную терапию следует проводить длительно, поэтому необходимо заменить водорастворимую форму тиамина жирорастворимой, так как она более эффективна. До 2 месяцев можно применять препарат Мильгамма® таблетки, содержащий бенфотиамин и пиридоксин, по две таблетки в день.

Вместе с тем угроза развития ДПН сохраняется у больных СД постоянно, даже если удастся добиться хорошего контроля СД, из-за феномена гипергликемической памяти. В этих условиях показан длительный прием бенфотиамина в дозе 300 мг в день в течение 6-12 месяцев. Практическое отсутствие у бенфотиамина побочных явлений позволяет применять его длительно с целью постоянного поддержания активности фермента транскетолазы. В связи с тем, что

бенфотиамин не обладает выраженным антиоксидантным эффектом, а одним из основных механизмов формирования ДПН является оксидантный стресс, нарушающий гексааминовый путь утилизации глюкозы, для лечения ДПН целесообразно одновременное использование бенфотиамина и антиоксидантов. Но эта позиция нуждается в серьезной экспериментальной и клинической проверке. Анализ клинических исследований эффективности тиамина при лечении ДПН позволяет рассмотреть вопрос о перспективах дальнейшего изучения возможностей его применения у больных СД. Проводимые в настоящее время экспериментальные и клинические исследования в основном направлены на изучение эффективности бенфотиамина при поздних осложнениях СД, например при ретинопатии и нефропатии. Вместе с тем имеется настоятельная необходимость дополнительного изучения эффективности бенфотиамина при ДПН. Выполненные исследования не позволяют провести их мета-анализ по двум основным причинам. Во-первых, в ранних контролируемых исследованиях использовались разные дозы бенфотиамина, а во-вторых, в наиболее доказательных работах применялся не один бенфотиамин, а его комбинации с другими витаминами группы В. Поэтому существует необходимость проведения рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности бенфотиамина при ДПН на достаточно большом контингенте больных СД, с длительным сроком лечения, например 3 или 6 месяцев, с тестированием по шкалам позитивной и негативной невропатической симптоматики, ЭМГ, а также количественным сенсорным и автономным тестированием. После его завершения можно будет рассчитывать на самое активное внимание к лечению ДПН тиамином со стороны всех исследователей и клиницистов, занимающихся проблемами поздних осложнений СД.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации»

Влияние терапии церебролизином на динамику проявлений диабетической полинейропатии



Богданов З.И., Саковец Т.Г., Гильмуллин И.Ф.
Кафедра неврологии и реабилитации Казанского государственного
медицинского университета

Обследовали 60 больных с клиническими признаками симметричной дистальной диабетической полинейропатии. Из них 30 пациентов составили основную группу, лечившуюся церебролизином; 30 больных, лечившихся мильгаммой, составили контрольную группу. Эффективность лечения оценивали по динамике полинейропатических нарушений в баллах с использованием шкал ДПН и NDS. Болевой синдром оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). По ряду показателей была выявлена значительная терапевтическая эффективность церебролизина.

Известно, что полинейропатия является частым и труднокурабельным осложнением сахарного диабета (СД), которое в некоторых случаях может выявляться уже на ранних этапах заболевания [23] и прогрессировать, несмотря на активную терапию. Такая полинейропатия выявляется у 30% больных СД [21]. Симметричная, главным образом, сенсорная полинейропатия часто ассоциируется с автономной полинейропатией, которая у 25-50% больных заканчивается летально при длительности СД более 10 лет [23]. Тяжелым клиническим проявлением поражения тонких сенсорных нервных волокон является хроническая нейропатическая боль [9], наблюдающаяся у 16-26% больных СД [14].

Фактором, способствующим возникновению автономной полинейропатии, так же как и нейропатической боли, является на-

рушение скорости проведения по нервному волокну [23]. Возникающая при этом гипералгезия при болевых стимулах может быть связана с изменением уровня циклооксигеназы-2 в спинном мозге [19], аллодиния и холодовая гипералгезия определяются повреждением С-волокон и А-δ волокон [24].

По мере развития полинейропатии проходит несколько этапов: от отсутствия полинейропатии и асимптомной стадии с наличием и без такового признаков полинейропатии до симптомной стадии с дальнейшим нарушением трудоспособности [26].

Существуют различные классификации диабетических полинейропатий. По клиническим признакам различают полинейропатию с псевдосирингомиелитическим синдромом [25], атаксическую [22, 25], обратимые и необратимые полинейропатии [2] с вариантами

острой сенсорной нейропатии, гипергликемической нейропатии, дистальной полинейропатии [24]. Выделяются также сенсорная, моторная автономная нейропатии [26]. По типу поражения волокон различают полинейропатию с поражением тонких и толстых волокон [22, 26], а по локализации – фокальную и мультифокальную нейропатию [24].

На ранних стадиях выделяют преимущественно сенсорные формы полинейропатии [26] – наиболее часто встречается дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия [2]. Некоторые авторы [6] указывают на различие клинических проявлений полинейропатии у больных с диабетом I и II типов, но другие указанных различий не находят [26].

В патогенезе диабета важным является накопление конечных продуктов неферментного гликирования, сорбитола и фруктозы,

нарушение метаболизма жирных кислот [7] и простагландинов, эндоневральной микроциркуляции, дефицит нейротрофических факторов, иммунологические процессы с образованием антител [25], нарушение равновесия между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантных ферментов, нарушение аксонального транспорта. При этом отмечаются различия в патогенезе полиневритических нарушений при СД I и II типов [6, 21]. Эффективность терапии с поддержанием эугликемии для сдерживания развития полинейропатии при СД I типа и отсутствие ее влияния на полиневритические нарушения при СД II типа [10] может объясняться именно этими различиями. Одним из важных патогенетических звеньев в развитии нейропатии при диабете является истощение нейротрофических факторов в нервных волокнах [25], а также нарушение аксоплазматического транспорта различных нейротрофических и ростовых факторов, играющих важную роль в поддержании и восстановлении функции и структуры нейронов [18].

Более полувека назад был описан так называемый фактор роста нервов (NGF), относящийся к группе нейротрофинов (NTR) – полипептидных факторов роста. Кроме NGF, к ним принадлежат нейротрофический фактор мозга (BDNF), нейротрофин-3 (neurotrophin 3, NT-3) и NT-4/5.

При СД изменяются экспрессия и синтез нейротрофина 3, участвующего в контроле функционирования толстых нервных волокон, реализующих двигательную функцию и вибрационную чувствительность. В тонких волокнах периферических нервов, которые реализуют тактильную и болевую чувствительность, при диабете выявляется максимальный дефицит фактора роста нервов.

При СД I типа нейтрализация фактора роста нервов антителами к инсулину может являться дополнительной причиной тяжести и быстрого прогрессирования полинейропатии [1].

Таким образом, при диабетической полинейропатии важным является контроль нейротрофических нарушений с выбором адекватной тактики лечения. Используемые при экспериментальной терапии диабетической полинейропатии нейротрофические факторы [13] являются одним из возможных инструментов терапевтического воздействия при нейропатии [20]. В связи с этим привлекает внимание церебролизин, обладающий выраженным нейротрофическим, нейропротективным действием, в том числе в отношении мотонейронов [16]. Его терапевтическая эффективность была установлена во многих исследованиях [5, 15, 17], особенно при полинейропатии у больных с СД II типа [12]. Основой механизма действия церебролизина служит

модулирующее влияние на энергетический метаболизм, его нейротрофическое влияние [11], модуляция активности эндогенных факторов роста, взаимодействие с системами нейропептидов и нейромедиаторов, влияние на пластичность нервной ткани [4]. Наличие устойчивых концентраций комплекса витаминов (B₁, B₁₂, E) в церебролизине вносит определенный вклад в трофический эффект данного препарата [3, 8]. Целью данной работы было изучение эффективности церебролизина и установление особенностей его влияния на клинические проявления диабетической дистальной симметричной полинейропатии.

Материал и методы

Наблюдали 60 пациентов с СД и проявлениями симметричной дистальной диабетической полинейропатии нижних и верхних конечностей. В основную группу вошли 30 пациентов, которые получали курс лечения церебролизин. Он вводился внутривенно капельно по 10 мл в течение 10 дней. Больным контрольной группы (30 человек), соответствующим по возрасту, выраженности клинических проявлений полинейропатии и длительности диабета, вводилось 2 мл миллиграммы внутримышечно 10 дней. В контрольной группе женщин было 53,3%, мужчин – 46,7%, в основной группе женщин – 56,7%, мужчин – 43,3%. В контрольной группе больных СД

Таблица 1. Клиническая характеристика больных основной и контрольной групп

Показатель (M±m)	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
Возраст, годы	54,6±1,8	51,5±3,3
Длительность заболевания, годы	12,3±1,3	10±1,7
Длительность приема инсулина, годы	4,7±1,3	4,9±1,5
Шкала ДПН, баллы	10,1±0,7	10,3±0,4
Шкала NDS, баллы	16,2±0,8	15,7±0,7
Шкала ВАШ, баллы	10,6±1,1	9,9±1
Нарушение чувствительности в нижних конечностях (шкала NDS)		
поверхностной	7,1±0,6	7,2±0,5
вибрационной	2,8±0,2	2,3±0,2

I типа выявлялся в 36,7% случаев, II типа – в 63,3% случаев (в том числе требующих лечения инсулином – в 26,7% случаев). В основной группе СД I типа выявлялся в 36,7% случаев, СД II типа – в 63,3% случаев (в том числе требующих лечения инсулином – в 16,7% случаев). Клиническая характеристика этих групп, которые были сопоставимыми по всем показателям, приведена в табл. 1.

Больные обследовались до начала лечения и по его окончании. Кроме того, все больные на протяжении исследования получали специфическую терапию, направленную на нормализацию углеводного обмена. При изучении выраженности диабетической полинейропатии неврологическую симптоматику оценивали по шкалам диабетической полинейропатии – ДПН (по Строкову А.И. и соавт., [9]) и Neuropathy Dysfunction Score – NDS. *Критерием включения* в исследование являлось наличие манифестной диабетической полинейропатии: не менее 5 баллов по шкале ДПН и 3 балла и более по шкале NDS. *Критерии исключения:* пациенты, возраст которых составлял 75 лет и более, больные с тяжелыми поражениями печени, почек, глаз, окклюзией сосудов ног, наличие других причин развития полинейропатии.

Болевой синдром при диабетической полинейропатии оценивали по 20-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Определение порога вибрационной чувствительности проводили с помощью градуированного камертона, порога болевой чувствительности – с помощью укола иглой, температурной чувствительности – с помощью аппарата Tri-term, тактильной чувствительности – с помощью инструмента Tactile circumferencial discriminator.

Также оценивались ахиллов, коленный, карпорадиальный рефлексы, рефлексы с *m. biceps*, *m. triceps*. Статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica for Windows.

Полученные данные обработаны дескриптивными методами и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Для статистических расчетов использовали критерии Фишера, χ^2 , Манна-Уитни.

Результаты

Были установлены достоверные различия в степени увеличения мышечной силы в ногах у пациентов основной и контрольной групп под влиянием терапии. В последней в процессе терапии с меньшей (23,3%) частотой определялся регресс пареза по сравнению с основной группой (66,7%). Отсутствие положительной динамики сниженной мышечной силы отмечали в основной группе у 33,3% больных (в контрольной – в 76,7% случаев). Не наблюдали достоверных различий положительной динамики со стороны угнетенных ахилловых и коленных рефлексов в контрольной и основной группах – в 10 и 13,3% случаев соответственно. Отсутствие динамики со стороны сухожильных рефлексов нижних конечностей определялось в контрольной группе – в 90% случаев, в основной – в 83,7%.

Были выявлены межгрупповые различия в динамике (разница в баллах между первым и повторным осмотром) и болевого синдрома (оцениваемого по ВАШ), клинических проявлений диабетической полинейропатии по шкалам NDS (полинейропатических нарушений в нижних конечностях), ДПН. Наблюдалось достоверное преобладание положительной динамики полинейропатических проявлений в группе больных, получавших церебролизин – по шкале NDS и ВАШ, слабодостоверное – по шкале ДПН (табл.2). Исследование динамики нарушения поверхностной чувствительности в ногах (по шкале NDS) выявило достоверное превалирование регресса (разница в баллах между первым и повторным осмотром) в основной группе по сравнению с контрольной.

Межгрупповые различия положительной динамики нарушенной вибрационной чувствительности нижних конечностей были недостоверны с преобладанием разности в баллах между первым и повторным осмотром в основной группе. При сравнении динамики клинических проявлений диабетических полинейропатических нарушений у пациентов с СД I типа в контрольной и основной группах были выявлены достоверные различия в регрессе клинических проявлений полинейропатии нижних конечностей (шкала NDS); болевого синдрома (ВАШ) с превалированием положительной динамики у больных, получавших курс лечения церебролизин. Также отмечалось достоверное различие регресса нарушений поверхностной чувствительности у пациентов контрольной и основной групп с преобладанием разницы в баллах между первым и повторным осмотром в последней группе. Подобных достоверных межгрупповых различий в динамике нарушенной вибрационной чувствительности выявлено не было. В основной группе у пациентов с СД II типа (в том числе требующего лечения инсулином) на фоне терапии церебролизин наблюдалось достоверное уменьшение полиневритических нарушений нижних конечностей (шкала NDS) по сравнению с контрольной группой. Наряду с регрессом объективных признаков полинейропатии нижних конечностей регистрировали межгрупповые различия в динамике болевых нарушений – с преобладанием у пациентов, получавших церебролизин, которое, однако, было незначимым.

В ходе исследования были выявлены достоверные различия в динамике клинических проявлений полинейропатии (по шкале ДПН, NDS) у больных, получавших инсулин (с I и II типами диабета), с превалированием регресса у пациентов основной группы. К окончанию исследования регистрировались достоверные межгрупповые раз-



ДЕМЕНЦИЯ

Инсульт

4MT

ЧТО ЯДРО
Нейрогенез
BRAIN ДНК

EverNeuroPharma Нейротрофическая Активность

НЕЙРОЛОГИЯ www.cerebrolysin.kz

ИНГУЛЬТ

EverNeuroPharma NEURON
НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ

[illegible]

Представительство компании
"ЭВЕР-Нейро Фарма ГмбХ" в Казахстане

050051, г. Алматы
пр. Достык, 97, кв. 49, блок Б
Тел.: +7 727 264 16 93
Факс: +7 727 264 49 08
www.everpharma.com
www.cerebrolysin.kz

Таблица 2. Влияние терапии на динамику (разность баллов между первым и вторым обследованием) клинической симптоматики и болевого синдрома в основной и контрольной группах

Показатель	Диабет I и II типов	Диабет I типа	Диабет II типа	Диабет I и II (требующий лечения инсулином)
Основная группа				
Шкала ДПН	3±0,4**	4,2±0,8	2,4±0,5	3,6±0,6*
Шкала NDS	3,2±0,4*	2,8±0,4*	3,5±0,6*	2,8±0,4*
ВАШ	5,4±1*	8,3±2,1*	3,7±0,7**	6,8±1,5*
Нарушение чувствительности в нижних конечностях				
Поверхностной	2,3±0,3*	2,3±0,5*	2,2±0,4	1,8±0,4
Вибрационной	0,4±0,2**	0,5±0,2	0,4±0,3	0,3±0,3
Контрольная группа				
Шкала ДПН	2,1±0,3	2,6±0,5	1,8±0,4	2,1±0,3
Шкала NDS	1,3±0,4	1,1±0,6	1,3±0,6	1±0,4
ВАШ	2,4±0,9	3,2±0,9	1,9±1,4	2,2±1,2
Нарушение чувствительности в нижних конечностях				
Поверхностной	1,1±0,4	0,8±0,5	1,3±0,5	0,8±0,3
Вибрационной	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,2	0,2±0,1

Примечание. * — Достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$); ** — слабые межгрупповые различия ($0,1 > p > 0,05$).

личия с превалированием регресса болевых нарушений (по ВАШ) у пациентов основной группы.

Обсуждение

Оценка эффективности 10-дневного курса терапии церебролизина показала, что сразу после его завершения отмечался достоверный положительный результат как в отношении болевого синдрома, так и основных клинических проявлений диабетической полинейропатии. Особенно заметным был регресс полинейропатических нарушений по шкале ДПН при сравнении основной группы с контрольной.

Хотя статистически соответствующие различия были незначительными. Определялись достоверные межгрупповые различия в регрессе нарушений поверхностной чувствительности, степени парезов нижних конечностей с преобладанием положительной динамики у больных, получавших церебролизин. В меньшей

степени использование церебролизина было эффективно при нарушении вибрационной чувствительности (были выявлены слабодостоверные межгрупповые различия). Выявленные особенности регресса болевых феноменов и объективных проявлений полинейропатии при лечении церебролизинотерапией указывают на различную реактивность тонких и толстых нервных волокон (с разным темпом восстановления нарушенной поверхностной и вибрационной чувствительности, моторных расстройств). Это может иметь значение для дальнейшего течения и прогноза заболевания. Были выявлены достоверные различия динамики клинических проявлений диабетической полинейропатии по шкале NDS у пациентов с СД как I, так и II типов с превалированием регресса признаков полинейропатии у больных основной группы. У пациентов с СД I типа также регистрировали достоверные меж-

групповые различия в регрессе болевого синдрома и поверхностной чувствительности с преобладанием положительной динамики в основной группе. У пациентов, получавших инсулин (с СД I и II типов), отмечалось достоверное преобладание в основной группе положительной динамики объективных клинических проявлений (по шкалам ДПН, NDS) и боли (ВАШ) в сравнении с контролем. Выявленные различия в динамике полинейропатических нарушений у больных с СД I и II типов по шкале ДПН указывают на важный вклад в регресс клинических проявлений у этих пациентов как субъективных, так и объективных признаков, учитывающихся в данной шкале. Полученные результаты позволяют рекомендовать внутривенное введение церебролизина для лечения диабетической полинейропатии.

Список литературы находится в редакции

По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению тиреотоксикоза

Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов



Фадеев В.В., Корселадзе Е.А.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России, г. Москва

А. Обследование пациентов с тиреотоксикозом

РЕКОМЕНДАЦИЯ 1

При тиреотоксикозе сцинтиграфию щитовидной железы (ЩЖ) необходимо проводить в ситуациях, когда клинические проявления заболевания не позволяют уверенно диагностировать болезнь Грейвса (БГ), особенно если имеются узловые образования ЩЖ.

Комментарий. Под признаками, позволяющими уверенно диагностировать БГ, в первую очередь подразумевается эндокринная орбитопатия (ЭОП), в меньшей степени ряд других данных. Во многих ситуациях, в том числе и при наличии признаков аутоиммунной патологии ЩЖ, может понадобиться дифференциальная диагностика с заболеваниями, протекающими с деструктивным тиреотоксикозом (послеродовый, молчащий тиреоидиты и пр.)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 2

При субклиническом и малосимптомном тиреотоксикозе β-адреноблокаторы необходимо назначать пожилым пациентам, а также большинству пациентов с частотой сердечных сокращений в покое, превышающей 90 ударов в минуту, или имеющим сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 3

При клинически выраженном и тяжелом тиреотоксикозе β-адреноблокаторы показаны всем пациентам.

В. Лечение болезни Грейвса

РЕКОМЕНДАЦИЯ 4

Пациенты с развернутой картиной гипертиреоза при БГ должны получить один из следующих методов лечения: терапия ^{131}I , антитиреоидные препараты либо тиреоидэктомия

Комментарий. К сожалению, других методов, подтвердивших свою реальную эффективность, до сегодняшнего дня не разработано, и мы вот уже на протяжении от 70 до 100 лет используем перечисленные здесь.

С. Терапия радиоактивным йодом при БГ

РЕКОМЕНДАЦИЯ 5

Пациенты с БГ, находящиеся в группе риска по развитию осложнений из-за усугубления гипертиреоза (т.е. те, у кого симптоматика весьма выражена или у которых уровень свободного Т4 превышает нормальный в 2-3 раза), должны получать лечение β-адреноблокаторами перед терапией радиоактивным йодом.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6

Лечение тиамазолом перед проведением терапии радиоактивным йодом при БГ следует считать оправданным у пациентов, находящихся в группе риска по развитию осложнений из-за усугубления гипертиреоза (т.е. тех, у кого симптоматика весьма выражена или у которых уровень свободного Т4 превышает нормальный в 2-3 раза).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 7

Медикаментозное лечение любого сопутствующего заболевания должно быть оптимизировано перед введением радиоактивного йода.

Комментарий. Эти три рекомендации особых сомнений не вызывают, хотя и имеют разный уровень доказательности. Исходный посыл состоит в том, что в ряде ситуаций терапия ^{131}I может быть назначена и без какой-либо подготовки, при этом в первую очередь речь идет о пациентах с побочными эффектами тионамидов (лейкопеническая реакция, выраженная аллергия и др.).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8

При БГ надлежащая активность ^{131}I должна быть назначена однократно (обычно 10-15 мКи) с целью достижения у пациента гипотиреоза.

Комментарий. Очень емкая рекомендация: в ней обозначены три основных положения: целесообразность однократного назначения ^{131}I (а не дробного), примерная активность (10-15 мКи) и цель терапии – разрушение всей ЩЖ с целью достижения гипотиреоза.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 9

У пациенток детородного возраста за 48 ч до процедуры терапии радиоактивным йодом необходимо провести тест на беременность. Лечащий врач должен подтвердить отрицательный результат теста (по тест-полоске) перед назначением радиоактивного йода.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 10

Врач, назначающий радиоактивный йод, должен обеспечить пациента письменными рекомендациями (памяткой) по поводу правил радиационной безопасности после проведения лечения. Если меры предосторожности не могут быть соблюдены, необходимо выбрать другой (альтернативный) метод лечения.

Комментарий. В реальной жизни, особенно если пользоваться реальными нормами радиационной безопасности, обоснованными с позиции тех активностей ^{131}I , которые назначаются при БГ, такого рода проблемы возникают очень редко.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 11

Последующее наблюдение в течение первых 1-2 мес. после терапии ^{131}I должно включать в себя определение уровня свободного Т4 и общего Т3. Если у пациента сохраняется тиреотоксикоз, наблюдение должно быть продолжено с интервалом 4-6 нед.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 12

Если тиреотоксикоз при БГ сохраняется через 6 мес. после терапии ^{131}I или имеется лишь минимальный ответ через 3 мес после терапии, рекомендуется повторное лечение ^{131}I .

Комментарий. Важные с практической точки зрения сроки. Хотелось бы добавить, что если гипо-

тиреоз развивается в ранние сроки после терапии ^{131}I , т. е. уже примерно через 4-6 нед., он зачастую носит транзиторный характер и после него в ряде случаев может даже вновь возобновиться тиреотоксикоз.

Д. Если в качестве первичного лечения БГ выбрана тиреостатическая терапия

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13

Тиамазол является препаратом выбора для всех пациентов, которым планируется проведение консервативного лечения БГ, за исключением лечения БГ в I триместре беременности, тиреотоксического криза и развития побочных эффектов на тиамазол, когда предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу (ПТУ).

Комментарий. В США на протяжении последнего года продолжают «гонения» на ПТУ, который, в отличие от Европы и России, был там более популярным тиреостатиком, чем тиамазол. Связано это с тем, что при анализе баз данных побочных эффектов было показано, что ПТУ обладает большей гепатотоксичностью, чем тиамазол. На мой взгляд, токсичность ПТУ значительно преувеличена.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 14

Пациент должен быть предупрежден о побочных эффектах тиреостатических препаратов и необходимости без промедления обратиться к лечащему врачу при появлении зудящей сыпи, желтухи (пожелтения кожных покровов), ахолического кала или потемнения мочи, артралгии, болей в животе, тошноты, усталости, лихорадки или фарингита. До начала медикаментозной терапии и при каждом последующем визите пациента необходимо информировать о том, что он должен незамедлительно прекратить прием препаратов и позвонить своему врачу при появлении симптомов, которые могут быть связаны с наличием агранулоцитоза или повреждением печени.

Комментарий. Справедливая рекомендация, но сгущать краски избыточно я бы тоже не стал. Все-таки тиреостатики – достаточно безопасные препараты и значимые побочные эффекты (если не брать кожный зуд и сыпь) встречаются достаточно редко.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 15

Перед началом тиреостатической медикаментозной терапии при БГ мы рекомендуем определение у пациентов исходной развернутой гемограммы с подсчетом процентного содержания пяти типов лейкоцитов, а также печеночного профиля, включая билирубин и трансаминазы.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 16

У всех пациентов, получающих тиреостатики, при фебрильных состояниях и фарингите необходимо определять уровень лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. Рутинное периодическое определение уровня лейкоцитов не рекомендуется.

Комментарий. Последнее положение базируется на исследованиях, показавших, что периодическое определение уровня лейкоцитов неэффективно в плане выявления агранулоцитоза. Легкие лейкопенические реакции у пациентов, получающих тиреостатики, возникают не редко, но они почти всегда транзиторны.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 17

Функция печени и гепатоцеллюлярная сохранность должны быть оценены у пациентов, принимающих пропилтиоурацил, при наличии зудящей сыпи, желтухи, обесцвеченного стула или потемнения мочи, артралгии, боли в животе или метеоризма, потери аппетита и тошноты.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 18

При возникновении незначительных кожных реакций возможно параллельное назначение антигистаминных препаратов без прекращения антигипертиреотической терапии. При наличии стойких умеренных и легких побочных эффектов антигипертиреотической терапии необходимо отменить тиреостатик и направить пациента на терапию радиоактивным йодом или хирургическое вмешательство или перевести его на другое антигипертиреотическое средство, если терапия радиоактивным йодом или операция пока не показана. При развитии тяжелых аллергических реакций назначение другого препарата не рекомендуется.

Комментарий. Последнее положение базируется на том, что не менее чем в половине случаев при переводе пациента с тиамазола на ПТУ (или наоборот) аллергические реакции сохраняются.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 19

Если тиамазол выбран в качестве начального лечения БГ, то лекарственная терапия должна продолжаться около 12-18 мес., после чего она постепенно отменяется, если у пациента нормальный уровень ТТГ.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 20

Перед отменой тиреостатической терапии желательно определение уровня антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), так как это помогает в прогнозировании исхода лечения: больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем АТ-рТТГ.

Комментарий. Положение рекомендательное, так как независимо от уровня АТ-рТТГ пациенту после отмены тиреостатиков необходимо определять функцию ЩЖ в динамике.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 21

Если у пациента с БГ после отмены тиамазола вновь развивается гипертиреоз, необходимо рассмотреть вопрос о проведении лечения радиоактивным йодом или тиреоидэктомии. В ряде случаев может быть рассмотрена более длительная терапия небольшими дозами тиамазола.

Комментарий. Последнее положение, против которого по многим причинам хочется возразить, про-

истекает из нескольких недавних работ (в частности, Azizi из Ирана и Laurberg из Дании), в которых анализ отдаленных результатов длительной (более 2 лет) тиреостатической терапии показал как минимум приемлемость такого подхода в отдельных случаях, но, что важно подчеркнуть, не с позиции достижения пациентом ремиссии спустя много лет лечения, а с позиции относительной безопасности такой терапии, аспектов доступности лечения и некоторых других моментов.

Е. Если в качестве лечения БГ выбрана тиреоидэктомия

РЕКОМЕНДАЦИЯ 22

Перед проведением тиреоидэктомии у пациента необходимо достигнуть эутиреоидного состояния на фоне терапии тиамазолом. Йодид калия можно назначать непосредственно в предоперационном периоде.

Комментарий. Назначение раствора Люголя перед проведением тиреоидэктомии традиционно используется во многих странах, но не является обязательным, поскольку данные о меньшем числе осложнений на фоне такой подготовки по сравнению с операцией без применения йода отсутствуют.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 23

При исключительных обстоятельствах, когда невозможно достигнуть эутиреоидного состояния перед проведением тиреоидэктомии (аллергия на антигипертиреотические препараты) и существует необходимость в ее срочном проведении, следует назначать пациенту β-блокаторы и йодид калия непосредственно в предоперационном периоде. Хирург и анестезиолог должны иметь опыт лечения таких пациентов.

Комментарий. Такого рода ситуации, особенно в нашей стране, вполне реальны. При непереносимости (аллергии) тиреостатиков и при отсутствии возможности назначения терапии ¹³¹I подготовка к тиреоидэктомии может осуществляться с помощью пламмерунга. В этой ситуации важны две вещи: во-первых, соблюсти сроки проведения операции – провести ее сразу, как только пациент достигнет состояния, близкого к эутиреоидному (по уровню Т4 и Т3), а во-вторых, произвести именно тиреоидэктомию. Если не соблюсти эти условия, в обоих случаях можно ожидать «прорыва блокады» с возможным усугублением тиреотоксикоза: в первом случае из-за несоблюдения сроков, а во втором – при проведении частичной резекции ЩЖ – из-за «прорыва блокады» в тиреоидном остатке. Альтернативным методом подготовки к операции в обсуждаемых случаях может быть плазмаферез, проведение которого не вполне оправдано с экономических позиций.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 24

Предельно-субтотальная или тотальная тиреоидэктомия является методом выбора хирургического лечения БГ.

Комментарий. Предельно-субтотальная и тотальная тиреоидэктомия несколько отличаются технически, но не отличаются с функциональной точки зрения – в обоих случаях исходом операции является гипотиреоз.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 25

Если операция выбрана в качестве лечения БГ, пациент должен быть направлен к специализированному хирургу, владеющему техникой тиреоидэктомии.

Комментарий. В оригинале такой хирург обозначен как «high-volume surgeon».

РЕКОМЕНДАЦИЯ 26

После тиреоидэктомии по поводу БГ рекомендуется определение уровня кальция и интактного паратгормона и, при необходимости, назначение дополнительно препаратов кальция и витамина Д.

Комментарий. Вероятность развития транзиторной гипокальциемии после тиреоидэктомии составляет около 20%. В подавляющем большинстве случаев она остается бессимптомной и незамеченной, если среди прооперированных пациентов не проводится скрининговое определение уровня ионизированного кальция. Вероятность развития стойкого гипопаратиреоза в учреждениях, специализирующихся на хирургическом лечении патологии ЩЖ, после тиреоидэктомии (как первой операции на ЩЖ) составляет менее 0,5%.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 27

После тиреоидэктомии по поводу БГ прием анти-тиреоидных препаратов и β-адреноблокаторов необходимо прекратить.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 28

После тиреоидэктомии по поводу БГ необходимо начать прием левотироксина (L-T4) в суточной дозе, соответствующей массе тела пациента (1,7 мкг/кг), и определить уровень ТТГ через 6-8 нед. после операции.

Комментарий. Совершенно логично, что пациенту, подготовленному тиреостатиками и находившемуся ко времени операции в эутиреоидном состоянии, после тиреоидэктомии назначается полная доза L-T4. Если будет назначена меньшая доза, это неизбежно приведет к развитию гипотиреоза. Это правило не работает при выполнении частичной резекции ЩЖ, после которой ситуация на неопределенный срок остается непредсказуемой. Но такой объем операции этими клиническими рекомендациями не предлагается.

Г. Какова тактика в случае сочетания болезни Грейвса с узловым зобом

РЕКОМЕНДАЦИЯ 29

Если у пациента с БГ выявлено узловое образование в ЩЖ, тактика диагностики и лечения не отличается от таковой, изложенной в последних клинических рекомендациях по узловому зобу.

Г. Какова тактика при тиреотоксическом кризе?

РЕКОМЕНДАЦИЯ 30

Используется комбинированный подход, включающий блокаду β-адренорецепторов, терапию анти-тиреоидными препаратами, неорганическим йодом, глюкокортикостероидами, охлаждение с помощью ацетаминофена и охлаждающих покрывал, регидратацию, искусственную вентиляцию легких и наблюдение в отделении интенсивной терапии.

Н. Какова тактика при многоузловом токсическом зобе (МТЗ) и токсической аденоме (ТА)?

РЕКОМЕНДАЦИЯ 31

Пациентам с МТЗ или ТА показана терапия радиоактивным йодом или тиреоидэктомия; длительное лечение тиамазолом целесообразно лишь в редких случаях.

И. Если для лечения МТЗ и ТА выбрана терапия ¹³¹I

РЕКОМЕНДАЦИЯ 32

Пациенты с МТЗ или ТА, которые находятся в группе повышенного риска развития осложнений за счет усугубления тиреотоксикоза, включая пожилых и пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или тяжелым тиреотоксикозом, должны получать β-блокаторы перед терапией ¹³¹I и до того момента, пока не будет достигнут эутиреоз.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 33

Предварительное лечение тиамазолом перед проведением терапии ¹³¹I при МТЗ и ТА должно обсуждаться для пациентов, имеющих повышенный риск развития осложнений в связи с усилением тиреотоксикоза, включая пожилых пациентов и тех, у кого имеются заболевания сердечно-сосудистой системы или тяжелый тиреотоксикоз.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 34

Пациенты с нефункционирующими узлами по данным скинтиграфии или узлами с подозрительной ультразвуковой характеристикой должны быть обследованы согласно недавно изданным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению узлового зоба.

Комментарий. Исходят из того, что в соответствии с последними рекомендациями по узловому зобу в пункции «горячих» по данным скинтиграфии узлов необходимости нет.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 35

При лечении МТЗ радиоактивным йодом он должен быть назначен однократно, в такой активности, которая обеспечит ликвидацию тиреотоксикоза.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 36

При лечении ТА радиоактивным йодом он должен

быть назначен однократно, в такой активности, которая обеспечит ликвидацию тиреотоксикоза.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 37

Наблюдение пациентов после терапии радиоактивным йодом по поводу МТЗ или ТА в течение 1-2 мес. подразумевает определение свободного Т4, общего Т3 и ТТГ. Его необходимо повторять с интервалом 1-2 мес. до тех пор, пока не будут получены стабильные результаты, в дальнейшем – как минимум 1 раз в год по клиническим показаниям.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 38

Если тиреотоксикоз сохраняется в течение 6 мес после терапии ^{131}I по поводу МТЗ или ТА, рекомендовано повторное назначение ^{131}I .

К. Если для лечения МТЗ и ТА выбрано хирургическое лечение

РЕКОМЕНДАЦИЯ 39

Если в качестве метода лечения МТЗ или ТА выбрана операция, у пациентов с манифестным тиреотоксикозом необходимо достижение эутиреоза на фоне терапии тиамазолом (при отсутствии на него аллергии), возможно в комбинации с β -адреноблокаторами; назначение йода перед операцией в данном случае не показано.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 40

Операцией выбора при МТЗ является предельно субтотальная или тотальная тиреоидэктомия.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 41

Операция по поводу МТЗ должна быть проведена высококвалифицированным хирургом, который имеет опыт проведения тиреоидэктомии.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 42

Операцией выбора при ТА является резекция пораженной доли ЩЖ (лобэктомия) или истмусэктомия, если аденома располагается в перешейке.

Комментарий. Термин «токсическая аденома» очень часто трактуется достаточно широко, с распространением на те ситуации, когда с морфологической позиции об аденоме речь не идет. В противоположность МТЗ, где речь идет о поражении большей части ЩЖ (а по данным пункционной биопсии ситуация неотличима от коллоидного пролиферирующего зоба), о ТА говорят, когда речь идет о солитарном «горячем» узле в неизменной ЩЖ. Истинные ТА встречаются относительно редко у лиц относительно более молодого возраста, чем при МТЗ. Морфологически речь идет об истинной аденоме, хотя, как указывалось, выяснять морфологию солитарного «горячего» узла не обязательно, т.е. пункцию «горячих» узлов последними рекомендациями предлагается не делать.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 43

Операцию по поводу ТА должен проводить спе-

циализированный хирург, имеющий опыт проведения тиреоидэктомий.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 44

После тиреоидэктомии по поводу МТЗ мы рекомендуем определение уровня кальция сыворотки или интактного паратгормона и, основываясь на полученных результатах, дополнительное назначение препаратов кальция и витамина Д.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 45

Прием тиамазола должен быть прекращен после операции по поводу МТЗ или ТА. β -адреноблокаторы должны быть постепенно отменены после операции.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 46

После операции по поводу МТЗ заместительная терапия L-T4 должна быть начата в дозе, соответствующей массе тела пациента (1,7 мкг/кг) и его возрасту, пожилые пациенты нуждаются в немного меньшей дозе. ТТГ следует определять каждые 1-2 мес. до тех пор, пока он не стабилизируется, а затем ежегодно.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 47

У пациентов, оперированных по поводу ТА, уровень ТТГ и св. Т4 необходимо определять через 4-6 нед после операции и при устойчивом повышении уровня ТТГ должна быть начата терапия L-T4.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 48

После неадекватной по объему операции по поводу МТЗ или ТА методом выбора лечения тиреотоксикоза является терапия радиоактивным йодом.

Л. Может ли для лечения МТЗ и ТА использоваться тиреостатическая терапия

РЕКОМЕНДАЦИЯ 49

Мы рекомендуем избегать длительной терапии тиамазолом при МТЗ и ТА, за исключением отдельных пожилых пациентов и пациентов с ограниченной предполагаемой продолжительностью жизни, при условии возможности регулярного наблюдения.

М. Каковы принципы лечения БГ у детей и подростков

РЕКОМЕНДАЦИЯ 50

Методами лечения БГ у детей являются терапия тиамазолом, ^{131}I или тиреоидэктомия. Терапии ^{131}I необходимо избегать у очень маленьких детей (младше 5 лет). Терапия ^{131}I допустима у пациентов в возрасте от 5 до 10 лет, если расчетная доза активности ^{131}I составляет менее 10 мКи. Терапия ^{131}I у пациентов старше 10 лет допустима, даже если активность более 150 мКи/г ткани ЩЖ. Тиреоидэктомия должна быть выбрана в случае, когда необходима быстрая ликвидация заболевания, ребенок слишком мал для терапии ^{131}I , при условии, что операция технически может быть проведена специализированным хирур-

гом, имеющим опыт проведения тиреоидэктомии у детей.

Н. Если в качестве лечения БГ у детей выбрана тиреостатическая терапия

РЕКОМЕНДАЦИЯ 51

В качестве тиреостатического препарата практически у всех детей необходимо использовать тиамазол.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 52

Дети и их опекуны должны быть проинформированы о возможных побочных эффектах тиреостатиков и о необходимости немедленного прекращения приема препарата и оповещении своего лечащего врача при появлении зудящей сыпи, желтухи, ахолического стула или темной мочи, артралгий, болей в животе, тошноты, усталости, лихорадки или фарингита.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 53

Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение у детей исходной развернутой гемограммы с подсчетом процентного содержания пяти типов белых кровяных телец, а также печеночного профиля, включая билирубин, трансаминазы и щелочную фосфатазу.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 54

У детей с выраженными симптомами тиреотоксикоза, особенно при ЧСС более 100 ударов в минуту, рекомендуется назначение β -адреноблокаторов.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 55

При развитии лихорадки, артралгий, язв на языке, фарингита или выраженного недомогания прием тиреостатиков у детей должен быть немедленно прекращен и определена расширенная лейкограмма.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 56

Если у детей, принимающих ПТУ, появляются анорексия, кожный зуд, сыпь, желтуха, светлоокрашенный стул или потемнение мочи, боли в суставах, боли в правом верхнем квадранте живота или его вздутие, тошнота или выраженное общее недомогание, прием препарата необходимо прекратить и провести функциональные печеночные тесты с оценкой гепатоцеллюлярной сохранности.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 57

При появлении у детей незначительных кожных реакций на терапию тиамазолом необходимо назначение антигистаминной терапии или прекращение приема препарата с последующей терапией радиоактивным йодом или операцией; в случае тяжелой аллергической реакции на тиреостатики назначение другого антигипертиреоидного препарата не рекомендуется.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 58

Если тиамазол выбран в качестве терапии первой

линии при БГ у детей, длительность его приема составляет 1-2 года, после чего его прием прекращается или доза препарата значительно снижается, чтобы оценить, наступила ли ремиссия заболевания.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 59

У детей с БГ, у которых спустя 1-2 года после терапии тиамазолом не достигнута ремиссия заболевания, необходимо рассмотреть вопрос о лечении радиоактивным йодом или проведении тиреоидэктомии.

О. Если в качестве лечения БГ у детей выбрана терапия ¹³¹I

РЕКОМЕНДАЦИЯ 60

У детей с выраженным тиреотоксикозом, когда уровень общего Т4 > 20 мкг/дл (260 нмоль/л) или уровень свободного Т4 > 5 нг/дл (60 пмоль/л), перед проведением терапии ¹³¹I необходимо назначение тиамазола и β -адреноблокаторов с целью нормализации этих показателей.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 61

Если в качестве метода лечения БГ у детей выбрана терапия ¹³¹I, последний необходимо назначить однократно в дозе, достаточной для достижения стойкого гипотиреоза.

Р. Если у детей с БГ планируется проведение хирургического лечения

РЕКОМЕНДАЦИЯ 62

У детей с БГ, которым планируется проведение тиреоидэктомии, необходимо достичь эутиреоидного состояния с помощью тиамазола. Йодид калия можно назначать непосредственно в предоперационном периоде.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 63

Операцией выбора в лечении БГ у детей является тотальная или предельно-субтотальная тиреоидэктомия.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 64

Тиреоидэктомию у детей должен выполнять специализированный хирург, имеющий опыт проведения тиреоидэктомии у детей.

Комментарий. Блок, посвященный лечению БГ у детей, на мой взгляд, идеологически очень важен. При простом сравнении рекомендаций для взрослых и детей становится очевидным, что они практически не отличаются. Исключение составляет оговорка о том, что терапии радиоактивным йодом стоит избегать у детей младше 5 лет, хотя она представляется малопрактичной, поскольку в таком возрасте БГ – казуистика, а в целом большую часть детей с БГ, по сути дела, составляют не дети, а подростки. В качестве равноправного метода лечения БГ у детей на сегодняшний день предстает терапия радиоактивным йодом. На мой взгляд, это наиболее перспективный метод лечения БГ, особенно у детей,

поскольку хирургов, имеющих опыт тиреоидэктомии у детей (обязательное условие выбора оперативного лечения), очень мало и операция, как это было многократно продемонстрировано, несет куда больший риск, чем терапия радиоактивным йодом. Не менее важно то, что рекомендации предлагают для детей **такую же продолжительность курса тиреостатической терапии**, как и у взрослых. На мой взгляд, бытующее на протяжении многих десятилетий представление о том, что у детей длительная (по 5 лет и более) тиреостатическая терапия имеет какое-то научное основание, не соответствует истине.

На практике столь длительная терапия у ребенка (фактически подростка) обусловлена тем, что технически направление ребенка на радикальное лечение очень сложно и встречает сопротивление родителей, при этом терапия ^{131}I малодоступна и в ее отношении еще сильны радиофобические предрассудки. Оперировать же ребенка «жалко», да и некому... В результате все заканчивается тем, что ребенок (подросток) получает тиреостатики до тех пор, пока не становится взрослым и переходит от детского эндокринолога к взрослому, которому уже «не жалко»... при этом радикальное лечение БГ у взрослых поставлено на поток. Ситуацию «спасает» редкость БГ у детей, хотя эта редкость существенно тормозит научное изучение данной проблемы.

Q. Какова должна быть тактика при субклиническом тиреотоксикозе

РЕКОМЕНДАЦИЯ 65

Если ТТГ стойко держится на уровне ниже 0,1 мЕд/л, лечение субклинического тиреотоксикоза (СТ) должно быть настоятельно рекомендовано у всех пациентов 65 лет и старше, у женщин в постменопаузе, которые не принимают эстрогены или бифосфонаты, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, заболеваниями сердца, остеопорозом и при наличии симптомов тиреотоксикоза.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 66

Если уровень ТТГ стойко держится ниже границы референсного диапазона, но $\geq 0,1$ мЕд/л, лечение СТ должно быть рассмотрено у пациентов 65 лет и старше и у пациентов с заболеваниями сердца или симптомами тиреотоксикоза.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 67

Если необходимо лечение СТ, оно должно быть основано на этиологии нарушения функции ЩЖ и придерживаться тех же принципов, которые приняты для лечения манифестного гипертиреоза при этих заболеваниях.

R. Как лечить тиреотоксикоз во время беременности

РЕКОМЕНДАЦИЯ 68

Диагноз гипертиреоза во время беременности необходимо ставить на основании уровня сывороточно-

го ТТГ и/или уровня общего Т3 и Т4, которые превышают референсные значения в 1,5 раза, либо на основе значений триместр специфических референсных значений свободных Т3 и Т4.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 69

При транзиторном ХГЧ-индуцированном снижении уровня ТТГ на ранних сроках беременности терапия тиреостатиками назначаться не должна.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 70

Терапия тиреостатиками во время беременности должна проводиться при гипертиреозе, вызванном БГ. В I триместре рекомендуется назначение пропилтиоурацила, во II и III – тиамазола.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 71

У пациенток, получающих тиамазол, при подозрении на беременность необходимо в максимально ранние сроки проводить тест на беременность и при ее наступлении переводить их на прием ПТУ, а в начале II триместра вновь возвращаться к приему тиамазола. Если пациентка исходно получала ПТУ, ее аналогичным образом в начале II триместра рекомендуется перевести на прием тиамазола.

Комментарий. Две рекомендации с достаточно низким уровнем доказательности (как и большинство касающихся лечения эндокринных заболеваний во время беременности), на мой взгляд, происходящие из новомодных «гонений» на ПТУ в США.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 72

При БГ во время беременности необходимо применять как можно меньшие дозы тиреостатиков для поддержания уровня тиреоидных гормонов немного выше референсного диапазона, при подавленном ТТГ. Уровни свободного Т4 должны находиться немного выше верхней границы референсных значений. Функцию ЩЖ следует оценивать ежемесячно и изменять дозу тиреостатика по необходимости.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 73

При возникновении необходимости в проведении во время беременности тиреоидэктомии операцию оптимально проводить во II триместре.

Комментарий. Реальная необходимость в этом возникает крайне редко.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 74

Уровень АТ-рТТГ необходимо определить в ситуации, когда причина тиреотоксикоза не ясна.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 75

У пациенток, которым в прошлом проводилось лечение радиоактивным йодом или была выполнена тиреоидэктомия по поводу БГ до беременности, уровень АТ-рТТГ целесообразно оценивать исходно, а при его повышении еще и на 22-26-й неделе беременности.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 76

Пациенткам, у которых БГ была диагностирована во время беременности, уровень АТ-рТТГ необходимо

определять при постановке диагноза, а при его повышении еще и на 22-26-й неделе беременности.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 77

Уровень АТ-рТТГ, измеренный на 22-26-й неделе беременности, должен быть использован для принятия решения относительно неонатального мониторинга.

Комментарий. После аблативного лечения (тиреоидэктомия, терапия ^{131}I) АТ-рТТГ могут циркулировать у женщин достаточно долго и потенциально вызывать транзиторный неонатальный тиреотоксикоз у плода и новорожденного. Истинная ремиссия на фоне тиреостатической терапии сопровождается исчезновением АТ-рТТГ, и в этой ситуации в контроле их уровня во время беременности нет необходимости.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 78

При выявлении у женщины тиреотоксикоза в послеродовом периоде необходимо проведение дифференциальной диагностики между БГ и послеродовым тиреоидитом.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 79

Женщинам с выраженными симптомами тиреотоксической фазы послеродового тиреоидита могут быть рекомендованы β -адреноблокаторы.

S. Каковы подходы к лечению БГ у пациентов с эндокринной орбитопатией (ЭОП)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 80

У пациентов с ЭОП или при наличии факторов риска ее развития необходимо максимально быстро добиться эутиреоидного состояния и стойко его поддерживать.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 81

У некурящих пациентов с БГ, у которых нет клинических признаков ЭОП, терапия ^{131}I (без сопутствующего назначения глюкокортикоидов), тиамазол или тиреоидэктомия являются конкурирующими и одинаково приемлемыми методами лечения.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 82

Клиницисты должны рекомендовать пациентам с БГ отказаться от курения и при необходимости направить их на структурированную программу по прекращению курения. Пациенты, подвергающиеся пассивному курению, должны быть проинформированы о его негативном влиянии.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 83

У пациентов с БГ при легкой активной ЭОП и отсутствии факторов риска ее утяжеления терапия ^{131}I , тиамазол и тиреоидэктомия являются одинаково допустимыми методами лечения.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 84

У пациентов с БГ и легкой активной ЭОП без фак-

торов риска ее утяжеления при планировании терапии радиоактивным йодом необходимо рассмотреть вопрос о параллельном назначении глюкокортикоидов.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 85

Пациенты с БГ и легкой активной ЭОП, которые курят или имеют другие факторы риска прогрессирования орбитопатии, во время терапии ^{131}I должны параллельно получать глюкокортикоиды.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 86

Пациентам с БГ при наличии активной ЭОП средней тяжести или тяжелого течения в качестве лечения тиреотоксикоза или следует назначить терапию тиамазолом, или им должна быть предпринята тиреоидэктомия.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 87

У пациентов с БГ и неактивной ЭОП терапия ^{131}I (без сопутствующего назначения глюкокортикоидов), тиамазолом или тиреоидэктомия являются конкурирующими и одинаково приемлемыми методами лечения.

T. Каковы подходы к лечению медикаментозно-индуцированного тиреотоксикоза

РЕКОМЕНДАЦИЯ 88

Для лечения манифестного йодиндуцированного тиреотоксикоза используются β -адреноблокаторы в виде монотерапии или в комбинации с тиамазолом.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 89

У пациентов с тиреотоксикозом, развившимся на фоне терапии интерфероном- α или интерлейкином-2, необходимо проведение дифференциальной диагностики между БГ и цитокининдуцированным тиреоидитом.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 90

На фоне терапии амиодароном оценка функции ЩЖ рекомендуется перед лечением, затем через 1 и 3 мес. от начала лечения, в последующем с интервалом 3-6 мес.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 91

При развитии амиодарониндуцированного тиреотоксикоза необходима дифференциальная диагностика его 1-го (йодиндуцированный) и 2-го типа (деструктивный тиреоидит).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 92

Решение о прекращении приема амиодарона на фоне развившегося тиреотоксикоза должно быть принято индивидуально, на основании консультации кардиолога и наличия или отсутствия альтернативной эффективной антиаритмической терапии.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 93

Тиамазол должен быть использован для лечения 1-го типа амиодарониндуцированного тиреотоксикоза и глюкокортикостероиды – для лечения 2-го типа амиодарониндуцированного тиреотоксикоза.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 94

При выраженном амиодарониндуцированном тиреотоксикозе, который не отвечает на монотерапию, а также в ситуациях, когда тип заболевания не может быть точно определен, показано назначение комбинации тиреостатиков и глюкокортикоидов.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 95

У пациентов с амиодарониндуцированным тиреотоксикозом при отсутствии эффекта от агрессивной комбинированной терапии тиамазолом и преднизолоном должна быть выполнена тиреоидэктомия.

U. Какова тактика при тиреотоксикозе вследствие деструктивного тиреоидита

РЕКОМЕНДАЦИЯ 96

Пациенты с легкими симптомами подострого тиреоидита могут получать β -блокаторы и нестероидные противовоспалительные препараты. При отсутствии эффекта, а также при умеренной или тяжелой симптоматике могут быть назначены глюкокортикоиды.

V. Какова тактика при тиреотоксикозе редкой этиологии

РЕКОМЕНДАЦИЯ 97

Диагноз ТТГ-секретирующей опухоли гипофиза (тиреотропиномы) базируется на несоответствии нормального или повышенного уровня ТТГ высокому уровню свободного Т4 и Т3; при этом обычно при МРТ выявляется аденома гипофиза, отсутствуют семейный анамнез и данные генетического исследования, характерные для синдрома резистентности к тиреоидным гормонам.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 98

Пациентам с тиреотропиномами показано оперативное лечение, которое должно проводиться опытным нейрохирургом.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 99

Пациентам с *struma ovarii* показано оперативное лечение.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 100

Лечение тиреотоксикоза, вызванного хориокарциномой, включает тиамазол и лечение первичной опухоли.

Заключение (В.В. Фадеев)

Представленный документ – точнее, небольшой, но самый главный его фрагмент, собственно рекомендации – представляет собой первый в мировой клинической практике систематизированный и очень подробный свод современных представлений о диагностике и лечении заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, базирующийся на принципах доказательной медицины. Тиреотоксикоз был и остается наиболее драматичной страницей тиреодологии по многим причинам. Во-первых, гиперфункция эндокринной железы всегда опасней и значительно сложнее контролируется, чем гипофункция. Современные средства, к сожалению, не могут достаточно надежно контролировать большинство ситуаций, связанных с тиреотоксикозом, что зачастую диктует необходимость удаления ЩЖ и назначения более надежной заместительной терапии гипотиреоза. Во-вторых, заболевание №1 – болезнь Грейвса, которой посвящена большая часть представленных рекомендаций, спустя почти 200 лет после его описания по-прежнему остается загадкой:

у нас нет методов лечения этого заболевания, которые бы могли бы даже в первом приближении претендовать на этиотропность. Еще более беспомощным представляется положение дел с лечением эндокринной офтальмопатии (когда она более или менее тяжелая). В-третьих, очень плохая доступность в нашей стране основного метода лечения тиреотоксикоза – терапии радиоактивным йодом – создает целый клубок проблем на практическом уровне.

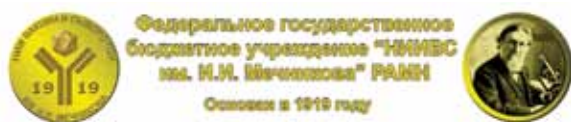
В-четвертых, разобщенность эндокринных хирургов и эндокринологов, а если писать более открыто, то оторванность или обособленность первых от вторых, является причиной того, что по-прежнему пациентам в большинстве случаев продолжают выполняться разработанные в 30-х годах прошлого века частичные резекции ЩЖ, не отвечающие современным представлениям о патогенезе этой патологии и современным возможностям заместительной терапии гипотиреоза.

На фоне того, что тиреотоксикоз, особенно при болезни Грейвса, – это яркое, порой драматично протекающее заболевание, все эти противоречия нередко являются причиной инвалидизации или как минимум значительного снижения качества жизни пациента и его тяжелой психологической травматизации.

А вот последних в большинстве случаев можно избежать. Пусть мы далеки от понимания сути патогенеза болезни Грейвса, но на современном уровне мы можем обеспечить приемлемое качество жизни большинству пациентов с тиреотоксикозом. Этому и служат представленные в данной статье клинические рекомендации.

Большинство их положений уже многократно обсуждались как на страницах журнала «Клиническая и экспериментальная тиреоидология», так и на многочисленных конференциях и съездах в большинстве регионов нашей страны. В числе прочего эти рекомендации являются для нас серьезным идеологическим подспорьем: из них становится очевидным, что многие позиции, которые обсуждаются нами на протяжении вот уже многих лет (начиная с объема операций, заканчивая длительностью курса тиреостатической терапии и пр.), не являются какой-то особой позицией или неким «собственным виденьем проблемы», а представляют собой реальные и принятые на международном уровне наиболее рациональные клинические подходы.

Изучение эпитопной специфичности аутоантител к тиреоидной пероксидазе при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы



Зубков А.В., Свиридов В.В., Кириллова Г.А., Гаврилова Н.Ф.,
Кузнецова Г.И., Яковлева И.В., Шамкина Е.В., Кузьмина Н.С.
ГОО Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова РАМН, г. Москва

Проблема гетерогенности эпитопов антитиреопероксидазных аутоантител человека, выявляемых при болезни Грейвса и аутоиммунном тиреоидите, изучалась с использованием моноклональных антител к тиреоидной пероксидазе. Показано, что в конкуренции за центры связывания тиреоидной пероксидазы с аутоантителами из сыворотки крови пациентов с болезнью Грейвса и аутоиммунным тиреоидитом участвуют 8 моноклональных антител к эпитопам 1, 70, 82, 88, 2, 3, 77 и 79. Максимальное подавление связывания отмечено для аутоантител, направленных к конформационному эпитопу 3, при болезни Грейвса – $60,3 \pm 12,7\%$, при аутоиммунном тиреоидите – $61,8 \pm 32,2\%$. Причем степень подавления связывания не зависела от концентрации антител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови пациентов с болезнью Грейвса в отличие от образцов сыворотки больных с аутоиммунным тиреоидитом. Аутоантитела в сыворотке больных аутоиммунным тиреоидитом подавляли связывание моноклональных антител к эпитопу 77 значительно сильнее, чем в сыворотке пациентов с болезнью Грейвса, – $36,3 \pm 17,2$ и $54,3 \pm 9,6\%$ соответственно ($p \leq 0,05$). Полученные результаты свидетельствовали о специфичности аутоантител к определенным участкам молекулы тиреоидной пероксидазы и согласовывались с данными литературы. Можно предположить, что дальнейшее изучение конкурентных взаимодействий с аутоантителами других моноклональных антител, не включенных в проведенное исследование, а также расширение панели сывороток крови больных с различными формами патологии щитовидной железы, позволит выявить новые иммунодоминантные участки на молекуле тиреоидной пероксидазы, ответственные за формирование аутоантител при различных заболеваниях, и будет способствовать улучшению диагностики, контроля за состоянием функции щитовидной железы и проводимым лечением.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АИЗ ЩЖ) – наиболее актуальные проблемы современной эндокринологии. Болезнь Грейвса (БГ) и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) являются самыми частыми причинами нарушения функции щитовидной же-

лезы (ЩЖ), при этом распространенность перечисленных выше заболеваний продолжает увеличиваться [1–4].

Основными антигенами ЩЖ, имеющими значение в развитии АИЗ, являются тиреоглобулин (ТГ), тиреопероксидаза (ТПО) и

рецептор тиреотропного гормона (рТТГ). Современные исследования сосредоточены на выявлении эпитопов молекул аутоантигенов (ТГ, ТПО, рТТГ), с которыми взаимодействуют тиреоидспецифические Т-клетки и тиреоидные аутоантитела. Имеющиеся данные

убедительно свидетельствуют о том, что у разных лиц эти эпитопы неодинаковы [5-11].

В настоящее время ТПО рассматривается как ведущий аутоантиген [12-16]. Антитела (АТ) к ТПО выявляются в 90-100% случаев в сыворотке больных с АИЗ ЩЖ, в 20-35% – с узловым зобом, в 60-70% – с гипотиреозом. Отмечена корреляция между титром антител к ТПО и гистологическими изменениями ЩЖ при АИТ [17, 18]. Эти антитела в отличие от АТ-ТГ и рТТГ способны фиксировать комплемент и таким образом участвовать в лизисе тиреоцитов. При этом антимикросомальные АТ по своей цитотоксичности гетерогенны. Только часть исследованных сывороток крови больных с АИТ Хашимото обладала способностью лизировать тиреоциты в присутствии комплемента [19]. С помощью химерных белков выявлено трехкратное превышение количества аутоантител к фрагменту ТПО, сформированному 513-633 аминокислотными основаниями, в сыворотке крови пациентов с АИТ (n=45) по сравнению с сывороткой больных с БГ

(n=48) [20]. Методом проточной цитофлуорометрии на культуре тиреоцитов было показано, что аутоантитела в образцах сыворотки крови больных с БГ (n=15) к эпитопу МкАт 64 [21] выявляются на 45% чаще, чем у больных с многоузловым эутиреоидным зобом (n=15) [22]. Выяснение причин подобной гетерогенности аутоантител у больных с различными нарушениями функции ЩЖ может уточнить патофизиологические механизмы развития АИЗ ЩЖ. Одним из способов решения этой проблемы является использование моноклональных антител (МкАТ) и генно-инженерных пептидов [13, 23, 24]. На основе сравнительного анализа специфичности МкАТ и выявляемых в сыворотке с АИЗ ЩЖ аутоантител возможно определение тонкой эпитопной направленности аутоантител при различных формах патологии ЩЖ. В связи с этим целью работы являлось изучение эпитопной направленности аутоантител к ТПО при различных заболеваниях ЩЖ с использованием ранее полученной коллекции моноклональных антител к ТПО [25-27].

Материал и методы

В работе использовали 10 МкАТ к ТПО, из которых 5 реагировали с нативной ТПО, а пять с денатурированной (табл. 1). Эпитопную специфичность изучали методом конкурентного ИФА: в лунки планшета одновременно вносили МкАТ и МкАТ-ПХ (МкАТ, конъюгированные с пероксидазой хрена), в концентрации соответствующей 50% связыванию АТ с антигеном, иммобилизованным на планшете [25-27]. В качестве контроля использовали лунки с МкАТ-ПХ. Оптическую плотность проб, не содержащих антител, принимали за 100%, ингибирование связывания на 60% и более считали полным, на 30-59% – частичным, менее чем на 30% – недостоверным. Степень связывания МкАТ-ПХ позволяла определить специфичность используемой пары АТ.

Образцы сыворотки крови больных были получены из ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ (Москва) (табл. 2). 1-ю и 2-ю группы составили пациенты с клинически подтвержденным диагнозом «болезнь Грейвса» и

Таблица 1. Моноклональные антитела (МкАТ) к тиреоидной пероксидазе (ТПО)

Антиген	Количество МкАТ	Титр МкАТ в супернатантах	Титр МкАТ в асцитах
Нативная ТПО	5 : 2, 3, 55, 77, 79	10^2-10^3	10^5-10^7
Денатурированная ТПО	5 : 1, 70, 76, 82, 88	10^2-10^3	10^3-10^6

Таблица 2. Образцы сыворотки крови

Группы	Диагноз	Общее число образцов сыворотки	Концентрация АТ к ТПО, МЕ/мл (количество образцов сыворотки)
1-я	БГ 80-200 (n=5) 200-500 (n=4)	13	Менее 50 (n=2)
2-я	Гипотиреоз в исходе АИТ 200-500 (n=4) Более 500-1000 (n=6) Более 1000 (n=2)	16	Менее 15 (n=4)
3-я	Практически здоровые	20	Менее 50

гипотиреозом в исходе АИТ соответственно. В 3-ю группу были включены практически здоровые лица без патологии ЩЖ.

АТ-ТПО в сыворотке крови человека определяли методом ИФА [27, 28]. В качестве твердой фазы использовали планшеты, сенсibilизированные ТПО человека в концентрации 5,0-7,5 мкг/мл. АТ выявляли конъюгатом моноклональных антител к IgG человека, меченных пероксидазой из корня хрена в рабочем разведении. Калибровочные пробы готовили на основе сывороток крови человека и оценивали по международному стандарту АТ-МФТ №66/387. Чувствительность метода составляла 10 МЕ/мл, диапазон определяемых концентраций 25-1000 МЕ/мл. Уровень АТ-ТПО в сыворотке крови доноров не превышал 50 МЕ/мл.

Эпитопную специфичность аутоантител изучали методом конкурентного ИФА. В лунки планшета, сенсibilизированного ТПО в концентрации 1,0 мкг/мл, предварительно вносили МкАТ в разведении, соответствующем 50% связыванию с ТПО; в контрольные лунки – 0,01 М ФСБТ. Планшет инкубировали в течение 1 ч при температуре 370° С. В. После проведения этапа отмывки в лунки добавляли образцы сывороток крови пациентов с АИЗ ЩЖ. Планшет выдерживали 1 ч при 370° С, отмывали и добавляли конъюгированные с пероксидазой из корня хрена мышиные МкАТ к IgG человека в рабочем разведении и инкубиро-

вали 1 ч при 370° С. Реакцию проявляли субстратно-хромогенной смесью (ТМБ). Снижение связывания аутоантител с сорбентом (ТПО) в лунках с предварительно внесенными МкАТ по сравнению с контрольными позволяло выявить общую эпитопную направленность аутоантител и данных моноклональных АТ. Значимым считали подавление связывания 15% и более. Статистический анализ проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Данные в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm SD$ (M – средняя арифметическая, SD – среднее квадратичное отклонение).

Результаты и их обсуждение

По данным конкурентного ИФА 10 моноклональных АТ взаимодействовали с пятью иммуногенными участками ТПО: с доменом 1, в состав которого входили эпитопы трех МкАТ – 1, 70, 88; доменом 2 – 2, 82; доменом 3 – 55, 77, 79; доменом 4 – 3 и доменом 5 – 76 (рис. 1). МкАТ 1 и 70 направлены к одной или двум близкорасположенным антигенным детерминантам на молекуле ТПО. Полученные данные об эпитопной структуре ТПО позволили подойти к изучению проблемы гетерогенности эпитопов антипероксидазных аутоантител человека, выявляемых при различной тиреоидной патологии.

При изучении эпитопной специфичности аутоантител больных с различными заболеваниями ЩЖ (БГ ($n=13$), АИТ ($n=16$)) было показано, что в конкуренции за центры

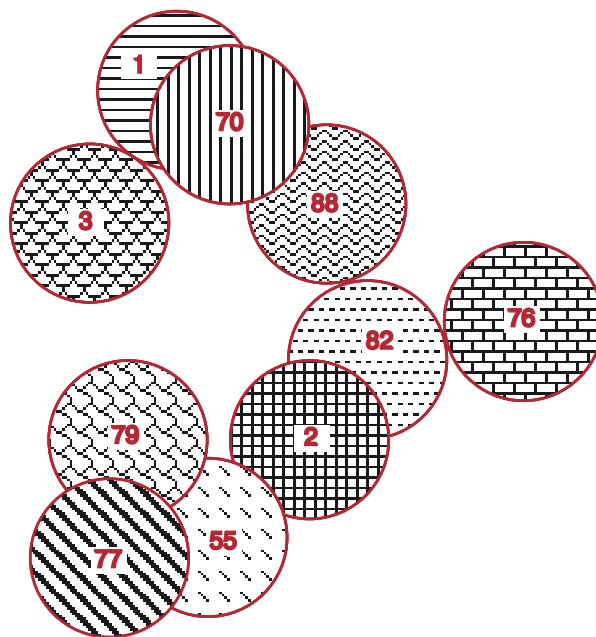


Рис. 1. Распределение эпитопов ТПО, распознаваемых МкАТ. Домен 1 образован участками молекулы ТПО, распознаваемыми АТ 1, 70 и 88; домен 2 – 2 и 82; домен 3 – 55, 77 и 79; домены 4 и 5 распознаются АТ МкАТ 3 и МкАТ 76 соответственно.

связывания ТПО с аутоантителами из сыворотки крови больных БГ и АИТ участвуют 8 МкАТ к эпитопам 1, 70, 82, 88, 2, 3, 77 и 79. Максимальное подавление связывания отмечено для аутоантител, направленных к конформационному эпитопу 3, при БГ – $60,3 \pm 12,7\%$, при АИТ – $61,8 \pm 32,2\%$. Причем степень подавления связывания не зависела от концентрации АТ-ТПО в сыворотке крови больных БГ (рис. 2, а) в отличие от образцов сыворотки больных с АИТ (рис. 2, б). На рис. 2 (а, б) проиллюстрированы результаты экспериментов на примере 7 образцов сыворотки больных БГ и 14-АИТ.

Как видно из данных табл. 3, аутоантитела сыворотки больных АИТ подавляли связывание МкАТ к эпитопу 77 значительно сильнее, чем сыворотки больных БГ – $36,3 \pm 17,2$ и $54,3 \pm 9,6\%$ соответственно ($p \leq 0,5$). В сыворотке больных АИТ степень подавления их связывания не зависела от общего уровня антител к ТПО в широком диапазоне концентраций (3,0 – более 10 000 МЕ/мл), (рис. 3). В сыворотке больных с БГ отмечено усиление торможения связывания МкАТ 77 при высоком уровне АТ к ТПО (более 500 МЕ/мл).

Полученные результаты свидетельствовали о специфичности аутоантител к определенным участкам молекулы ТПО и согласовывались с данными литературы о преимущественной направленности аутоантител к конформационным эпитопам молекулы ТПО [13, 14, 29, 30].

Таблица 3. Перекрестная реактивность аутоантител с МкАТ*

Исследованные образцы	Процент подавления связывания МкАТ аутоантителами (М ± SD)							
	номер МкАТ							
	линейные эпитопы				конформационные эпитопы			
БГ (n = 13)	1	70	82	88	2	3	77	79
АИТ (n = 16)	32,0±5,6	43,2±9,9	43,0±9,8	50,8±15,0	43,2±14,7	60,3±12,7	36,3±17,2	49,8±12,6
	42,1±16,9	36,1±20,1	45,2±17,1	43,8±15,0	43,2±19,6	61,8±32,2	54,3±9,6	57,8±19,1

Примечание. *Процесс подавления связывания МкАТ аутоантителами сыворотки крови доноров не превышал 15%.

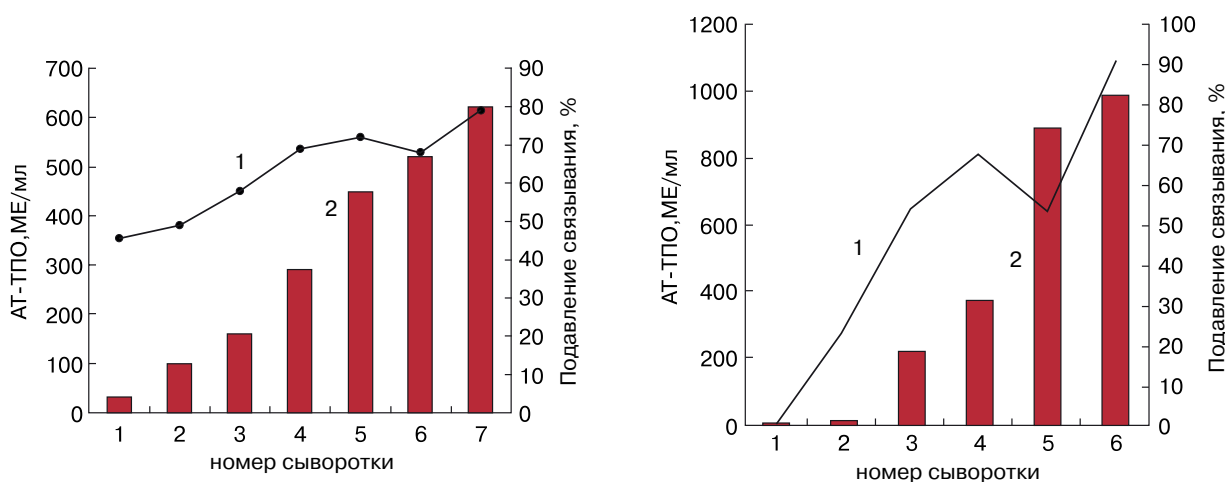


Рис. 2. а – специфичность аутоантител сыворотки крови больных ДТЗ к эпитопу 3 молекулы ТПО (по данным конкурентного ИФА с МкАТ 3). 1 – кривая изменения степени подавления связывания в зависимости от концентрации АТ-ТПО; 2 – уровень АТ-ТПО в сыворотке, МЕ/мл;

б – специфичность аутоантител сыворотки крови больных гипотиреозом к эпитопу 3 молекулы ТПО (по данным конкурентного ИФА с МкАТ 3). 1 – кривая изменения степени подавления связывания в зависимости от концентрации АТ-ТПО; 2 – уровень АТ-ТПО в сыворотке, МЕ/мл

Однако нами было показано, что линейные эпитопы 1, 70, 82 и 88 также являлись иммунодоминантными. МкАТ подавляли связывание аутоантител к указанным эпитопам на 32-51%.

Таким образом, картирование эпитопов ТПО с помощью МкАТ-ТПО позволило подойти к изучению проблемы гетерогенности специфичности анти-ТПО аутоантител человека, выявляемых при различных заболеваниях ЩЖ. Следует полагать, что оценка конкурентных взаимодействий с аутоантителами других МкАТ, не включенных в проведенное исследование, а также расширение панели сывороток крови больных с различными формами патологии ЩЖ позволит выявить иммунодоминантные эпитопы аутоантигенов, определяющие специфичность аутоантител при разных формах патологии ЩЖ, и подойти к дифференциальной диагностике АИЗ ЩЖ.

Список литературы
находится в редакции

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОДОЛОГИЯ, 2011,
том 7, №2

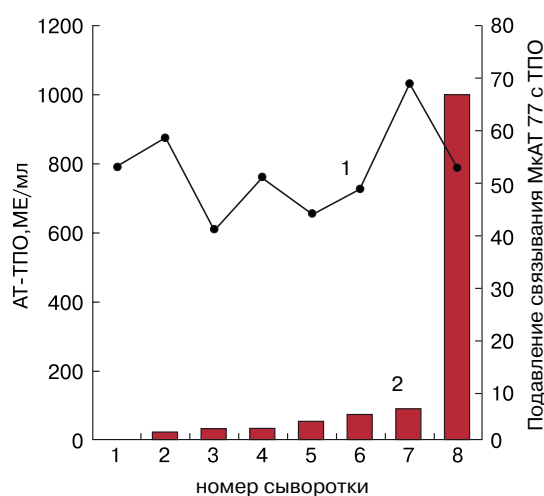


Рис.3 Специфичность аутоантител сыворотки крови больных гипотиреозом к эпитопу 77 молекулы ТПО (по данным конкурентного ИФА с МкАТ77); 1 – кривая изменения степени подавления связывания, в зависимости от концентрации АТ-ТПО; ряд 2 – уровень АТ-ТПО в сыворотке, МЕ/мл.

Современные возможности ультразвукового исследования в диагностике заболеваний щитовидной железы



Сыч Ю.П.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

С момента своего появления в 40-х годах прошлого века ультразвуковое исследование (УЗИ) заняло важное место в диагностике заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Преимуществами УЗИ являются его доступность, хорошая визуализация ЩЖ за счет ее поверхностного расположения, хорошая воспроизводимость результатов и безопасность для пациента. Это очень быстро развивающийся и совершенствующийся метод диагностики. Помимо стандартного исследования в В-режиме, которое позволяет получить уже привычное двумерное серошкальное изображение органа, в арсенале врачей быстро появляются новые дополнительные методики, такие как доплеровские методы исследования, дающие возможность оценивать кровоток в паренхиме ЩЖ (цветовое доплеровское картирование, импульсная доплерометрия), получение трехмерных (3D) и четырехмерных (4D) изображений, эластография.

Возможности УЗИ в диагностике тиреоидитов

При стандартном серошкальном исследовании основным признаком любых видов тиреоидитов являются диффузные изменения паренхимы железы, выраженные в разной степени. Наиболее частым, но в то же время универсальным признаком аутоиммунных тиреопатий является диффузное снижение эхогенности паренхимы ЩЖ [44].

Наиболее специфические изменения, такие как отек капсулы и гипоехогенные участки паренхимы неправильной формы, соответствующие очагам воспаления, выявляются при подостром тиреоидите (тиреоидите Де Кервена)

[41]. Исследование кровотока методом цветового доплеровского картирования показало, что в этих очагах он резко снижен или полностью отсутствует [32]. Степень выраженности ультразвуковых изменений может использоваться врачом для оценки течения заболевания. По мнению некоторых исследователей, большая площадь поражения паренхимы ЩЖ (площадь гипоехогенных очагов) может рассматриваться как фактор риска развития гипотиреоза у пациентов, перенесших подострый тиреоидит [40].

В диагностике аутоиммунных тиреопатий, к которым прежде всего относятся аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и

болезнь Грейвса (БГ), в настоящее время широко используются доплеровские исследования. В частности, при БГ цветовое доплеровское картирование позволяет выявить диффузное усиление кровотока, а импульсная доплерометрия – повышение систолической скорости кровотока в основных артериях ЩЖ; при достижении компенсации на фоне лечения показатели систолических скоростей уменьшаются [19]. При проведении цветового и энергетического картирования у пациентов с БГ отмечается повышенная васкуляризация паренхимы ЩЖ, вид которой был образно назван «тиреоидным адом» [48].

Допплеровские методы также позволяют различить два типа амиодарониндуцированного токсикоза, при которых показаны разные варианты лечения пациентов [11, 34, 56]. При умеренном или усиленном кровоснабжении паренхимы скорее всего имеет место предсуществующее заболевание ЩЖ: латентная БГ или компенсированная функциональная автономия. Такая ситуация обозначается как йодиндуцированный тиреотоксикоз (тип 1 амиодарониндуцированного токсикоза), и страдающие им пациенты не отвечают на терапию преднизолоном [35].

При слабой или почти отсутствующей васкуляризации паренхимы ЩЖ высока вероятность деструктивного процесса, приводящего к тиреотоксикозу (тип 2 амиодарониндуцированного токсикоза) [18].

Следует отметить, что в регионах с нормальным потреблением йода, для которых характерен низкий популяционный уровень захвата радиофармпрепаратов, ультразвуковое доплеровское исследование в диагностике различных типов тиреотоксикоза по ценности приближается к скинтиграфии [12].

Инвазивный фиброзирующий тиреоидит (тиреоидит Риделя) – казуистически редкое заболевание ЩЖ, характеризующееся прогрессирующим фиброзом паренхимы с вовлечением в патологический процесс окружающих тканей [21]. Описания этого заболевания единичны, поэтому диагностические критерии неоднозначны. В одной публикации двух случаев тиреоидита Риделя были описаны хорошие диагностические возможности тканевой доплерографии и эластографии сдвиговой волны при этом заболевании [49]. Описаны две женщины с очень плотными зобами большого размера и с симптомами сдавления сосед-

них органов. У одной пациентки зоб сопровождался ретроперитонеальным фиброзом. В обоих случаях диагноз был подтвержден гистологически. При стандартном УЗИ у первой пациентки был обнаружен многоузловой зоб, сдавливающий трахею, с крупными, солидными, гипоехогенными и плохо васкуляризованными узлами. У второй пациентки железа была диффузно увеличена, имела сниженную эхогенность с крупными двусторонними зонами еще более низкой эхогенности. В обоих случаях был отмечен необычный признак: наличие тканевых муфт вокруг общей сонной артерии и тромбоз внутренней яремной вены.

Количественная эластография сдвиговой волны выявила неоднородную жесткость паренхимы ЩЖ, которая варьировала от 21 до 281 кПа. На фоне терапии кортикостероидами произошло уменьшение объема железы и исчезновение тканевой муфты вокруг сосудов шеи. По мнению авторов, специфическими ультразвуковыми признаками этого редкого заболевания являются очень высокие неоднородные значения жесткости паренхимы ЩЖ, а также ткань, окружающая крупные сосуды наподобие муфты, и ее исчезновение на фоне терапии кортикостероидами.

УЗИ в диагностике узловых образований ЩЖ

Узловой и многоузловой зоб является очень распространенным заболеванием, особенно в регионах с сохраняющимся йодным дефицитом. По данным крупных популяционных исследований, распространенность пальпируемых узловых образований ЩЖ составляет примерно 5-6% среди женщин и 1-1,5% у мужчин [55]. С появлением в клинической практике высокочастотного ультразвука частота

выявления узлов ЩЖ в популяции увеличилась до 68% [29]. Это соответствует истинной распространенности узлов ЩЖ по данным аутопсийных исследований, которая варьирует от 20 до 70% и зависит от степени выраженности йодного дефицита в регионе исследования [2].

Основной риск для пациента с узлами в ЩЖ обусловлен тем, что узел может потенциально оказаться злокачественным опухолевым образованием. Большинство узлов ЩЖ являются доброкачественными образованиями (коллоидными узлами, кистами, так называемыми псевдоузлами при АИТ). Рак (папиллярный, фолликулярный, медуллярный или анапластический) составляет, по данным разных авторов, от 1 до 15% всех узлов (в том числе непальпируемых или менее 1 см в диаметре) [2].

Появление ультразвука в начале XX века не только способствовало увеличению количества выявляемых узлов ЩЖ, в том числе и непальпируемых, но и на длительный период времени стало диагностической процедурой «первой линии», позволяющей заподозрить злокачественный характер узла ЩЖ. При этом увеличилось количество оперативных вмешательств по поводу узлового зоба, а смертность от рака ЩЖ уменьшилась [5,43].

К распространенным ультразвуковым признакам злокачественности принято относить сниженную эхогенность узла, наличие микрокальцинатов в его структуре, внутринодулярный кровоток, неровные и нечеткие контуры и отсутствие гипоехогенного венчика [22]. Каждый из этих признаков имеет низкую специфичность. Их диагностическая ценность повышается только при обнаружении одновременно двух и более признаков злокачественности [39].

Большое количество исследований было посвящено возможностям доплеровского исследования в выявлении рака ЩЖ. По мере совершенствования ультразвуковых сканеров становилось возможным визуализировать все более мелкие сосуды, в том числе внутри узлов. В качестве основных доплеровских критериев злокачественности предлагался интранодулярный, или центральный, характер васкуляризации узла. Такой тип васкуляризации выявляется у большей части разных типов рака ЩЖ [22]. Тем не менее, часто опухолевые узлы оказываются аваскулярными [22], в них может наблюдаться усиление как перинодулярного (периферического), так и центрального кровотока [15]. Кроме того, повышенная васкуляризация и повышение пиковых скоростей кровотока наблюдались в активно функционирующих (токсических) узлах, которые чаще всего оказываются коллоидными [19]. Таким образом, несмотря на все ожидания, доплеровский метод не совершил революции в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных узловых образований ЩЖ. По мнению некоторых специалистов, сосудистый рисунок узла сам по себе или в сочетании с серошкальным изображением не так хорошо свидетельствует о возможности наличия рака ЩЖ, как общепринятые «подозрительные» признаки узлов при исследовании в обычном В-режиме. [38]. Кроме того, отсутствие четких и однозначных ультразвуковых критериев злокачественности образований ЩЖ делает практически невозможным сопоставление результатов различных исследований [4].

Около 20 лет назад появилась возможность компьютерной трехмерной (3D) и четырехмерной (4D) реконструкции ультразвукового изображения, которая

позволяет точнее оценить форму, объем и пространственную локализацию узловых образований.

К преимуществам этого метода визуализации относятся: возможность анализировать полученные и сохраненные в электронном виде данные после проведения самого исследования, что сокращает время обследования пациента, меньшая зависимость от оператора (большая воспроизводимость), почти неограниченное количество плоскостей визуализации, возможность применения дополнительных алгоритмов для оценки результатов с целью получения новой и унифицированной информации, представление результатов в форме, сопоставимой с результатами компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Тем не менее, работ, посвященных трехмерному ультразвуковому сканированию ЩЖ, оказалось не так много.

Были проведены интересные исследования с использованием трехмерной энергетической доплерографии с количественной оценкой кровотока в узлах ЩЖ. С помощью этого метода можно хорошо визуализировать всю сосудистую сеть узла. Однако вследствие «наложения» друг на друга центральных и периферических сосудов при трехмерной визуализации всего узла трудно сделать вывод о преобладании одного вида кровотока над другим (центрального над периферическим, и наоборот). Для того чтобы справиться с этой проблемой, были предложены разные методики послойного анализа данных, аналогичного тому, что применяется в томографии. Это позволяет визуализировать более протяженные фрагменты сосудов, чем при обычном двумерном доплеровском сканировании. В работе Slapa и соавт. [51] были выявлены три признака злокачественных образо-

ваний ЩЖ: неровные контуры узла в трехмерной реконструкции, дольчатое строение узла и плотность центральных сосудов узла больше или меньше среднего диапазона значений (25-го и 75-го перцентиля). Но примерно в половине случаев раковых узлов этот метод не позволил оценить однородность центральных сосудов, что скорее всего связано со слишком большой или слишком малой плотностью этих сосудов.

После пальпации и УЗИ центральное место в диагностике злокачественных образований ЩЖ сегодня занимает тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), которая давно стала рутинным методом дифференцирования доброкачественных и злокачественных узлов ЩЖ благодаря высокой диагностической чувствительности и специфичности, относительной простоте и доступности [9]. Тем не менее среди получаемых аспиратов от 5 до 15% оказываются неинформативными и еще 15-25% не позволяют сделать точное цитологическое заключение и классифицируются как «неопределенные» [6]. Низкая информативность пунктатов в некоторых случаях обусловлена сложностями в получении достаточного количества клеточного материала (например, из небольших по размерам узлов или узлов, расположенных в труднодоступных участках железы), возможностью обнаружения одних и тех же клеточных признаков как при доброкачественных, так и при злокачественных образованиях [16]. Такие случаи часто ставят врача в тупик, затрудняя принятие определенного клинического решения. Недостаточное качество пунктатов может оказаться источником диагностических ошибок, приводя к ложноотрицательным или ложноположительным заключениям, доля которых по результатам одного крупного исследования

среди нескольких клиник составила соответственно 25 и 9,9% [45]. В связи с этим продолжается активный поиск новых методов оценки узлов ЩЖ. Перспективным направлением в этом поиске может оказаться разработка эластографии – ультразвукового метода оценки твердости (или жесткости) тканей на основе получения изображения распределений модулей упругости и эластичности в мягких тканях [42]. По сути эластографию можно сравнить с виртуальной пальпацией, которая пока остается распространенным и доступным методом обследования ЩЖ [1, 17]. При эластографии, так же как при простой пальпации, основным критерием злокачественности выявленного узла является его плотность.

Очевидно, что пальпация является субъективным методом диагностики, а ее результаты зависят от размера и локализации узла, а также от опыта врача-исследователя. Среди всех вариантов эластографии наиболее широкое практическое применение получили два метода – компрессионная эластография и эластография сдвиговой волны.

Метод компрессионной эластографии был реализован компанией Hitachi в технологии эластографии в режиме реального времени (Hi-RTE). Система анализирует и сравнивает эхосигналы до и во время небольшого давления, производимого датчиком. Для проведения эластографии в режиме реального времени свободной рукой исследователь должен оказывать давление на ткани, совершая определенные движения датчиком. Относительная эластичность тканей рассчитывается и выводится на экран в виде цветового наложения на стандартное ультразвуковое изображение в В-режиме. Более жесткие структуры окрашиваются при этом в голубые оттенки, а более

деформируемые участки тканей – в различные оттенки красного цвета [25].

Этот метод был внедрен в клиническую практику для оценки локальных образований в молочной железе, ЩЖ, предстательной или поджелудочной железе. В отличие от молочной железы, которая расположена между подкожной жировой тканью и большой грудной мышцей, на ткань ЩЖ трудно оказывать равномерное давление, даже несмотря на то, что ЩЖ является поверхностным органом. Ее изогнутая поверхность и расположенные рядом жесткие анатомические структуры (хрящи трахеи и гортани) затрудняют проведение эластографии по описанному выше методу. Тем не менее, в клинических исследованиях с разными модификациями компрессионной эластографии была продемонстрирована возможность выявления рака ЩЖ независимо от размеров и локализации узлов [8, 53]. Диагностическая ценность эластографии распространяется и на узлы с неопределенными или неинформативными результатами ТАБ [47, 46]. Но в другом исследовании были получены низкие значения чувствительности и специфичности эластографии в режиме реального времени в дифференциальной диагностике узлов с неопределенными результатами ТАБ [33].

На сегодняшний день опубликован мета-анализ восьми исследований, посвященных изучению эластографии в режиме реального времени (639 узлов).

Обязательным условием включения исследования в анализ являлась морфологическая (гистологическая) верификация природы узлов ЩЖ. По результатам анализа общая чувствительность и специфичность эластографии в диагностике рака ЩЖ составили соответственно 92% (95% доверительный интер-

вал 88-96%) и 90% (95% доверительный интервал 85-95%). При этом исследования очень сильно различались по показателям специфичности [13].

Несмотря на все преимущества, эластография в режиме реального времени, по-видимому, не позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные узловые образования на фоне воспалительных изменений паренхимы ЩЖ, например при подостром тиреоидите [57]. Диагностическая ценность этого вида эластографии также снижается, если узлы представлены преимущественно кистозным компонентом [10].

Эластография сдвиговой волны в отличие от компрессионной эластографии позволяет провести не качественную, а количественную оценку эластических свойств тканей. В основу метода положен закон Юнга, согласно которому эластичность среды (ткани) находится в обратной зависимости от скорости прохождения в ней сдвиговой волны. Другими словами, чем жестче или тверже ткань, тем быстрее распространяется в ней сдвиговая волна. Этот метод был реализован в технологии ультразвуковой визуализации с усиленным акустическим импульсом (ARFI) компании Siemens и в технологии эластографии сдвиговой волны компании SuperSonic. В технологии ARFI результаты измерений выражаются в метрах в 1 с (скорость прохождения сдвиговой волны), а эластографии сдвиговой волны – в килопаскалях (кПа, единицы измерения модуля эластичности).

На сегодняшний день исследований, посвященных эластографии сдвиговой волны в диагностике заболеваний ЩЖ, крайне мало (по базам данных PubMed и MEDLINE – 4 публикации). Большинство из них касаются возможностей выявления рака, и при этом полу-

ченные результаты оказываются вполне оптимистичными.

Первое исследование по количественной оценке жесткости узловых образований ЩЖ *in vivo* с помощью методики ARFI было проведено группой ученых во главе с Friedrich-Rust на небольшой выборке пациентов (55 человек, 60 проанализированных узлов) [26]. Помимо стандартного ультразвукового сканирования, у всех пациентов с узлами в ЩЖ не менее 1 см без признаков функциональной автономии по результатам сцинтиграфии проводилась и эластография методом ARFI. Контрольными методами оценки результатов служили цитологическое и/или гистологическое исследования. В 3 узлах из 60 выявлена папиллярная карцинома. Полученные результаты показали, что скорости волн в здоровой ткани железы и в доброкачественных узлах существенно не различались, в то же время между злокачественными и доброкачественными узлами ЩЖ, а также между раком и нормальной тканью были получены статистически значимые различия в скорости распространения сдвиговой волны ($p=0,018$ и $p=0,014$ соответственно). В этой работе специфичность эластографии ARFI при дифференцировании доброкачественных и злокачественных узлов ЩЖ составила примерно 91-95%. Пока опубликовано лишь несколько сообщений о возможностях эластографии сдвиговой волны в диагностике узлов ЩЖ. В одной работе [37], выполненной в случайной выборке из 195 пациентов, у 157 человек при стандартном УЗИ были выявлены солитарные или множественные узлы. В общей сложности УЗИ и эластографии подвергся 161 узел.

При эластографии рассчитывались жесткость узла в килопаскалях и соотношение жесткости узла и окружающей нормальной ткани ЩЖ. Была проведена ТАБ всех узлов, а при получении подо-

зрительного в отношении злокачественности цитологического заключения – оперативное лечение с последующим гистологическим исследованием материала. В зависимости от результатов ТАБ узлы были разделены на группы: рак, аутоиммунный тиреоидит, полиморфные узлы, фолликулярная опухоль, коллоидный зоб, коллоидная киста, доброкачественный малоклеточный материал ТАБ). Эластичность окружающей нормальной ткани ЩЖ в этих группах существенно не различалась. Рак ЩЖ отличался повышенной жесткостью (114 ± 61 кПа) по сравнению с нормальной паренхимой (31 ± 12 кПа) и другими узлами (34 ± 17 кПа). При этом хорошее прогностическое значение имело соотношение жесткости узла и окружающей паренхимы, которое примерно в 5 раз превышало аналогичный показатель для других видов узлов ($p<0,001$). К сожалению, в публикации не приводятся данные о видах рака, подтвержденных гистологически. Спорной также представляется группа так называемых фолликулярных опухолей, в которой могли оказаться случаи высокодифференцированного фолликулярного рака.

В исследовании F. Sebag и соавт. [50] участвовали 93 пациента, из них у 61 имелся солитарный узел в ЩЖ и у 32 – многоузловой зоб. У 5 человек выявлен субклинический гипотиреоз и еще у 3 – субклинический тиреотоксикоз. 79 человек подверглись оперативному лечению, среди которых оказались все пациенты с многоузловым зобом и 47 из 61 пациента с единичными узлами. В исследование была включена дополнительная контрольная группа, состоявшая из лиц с нормальной функцией ЩЖ, которым также проводили эластографию сдвиговой волны и стандартное УЗИ. Авторы этой работы не указывают, проводилась ли пункционная биопсия узловых образований перед хирургическим лечением.

По результатам послеоперационного гистологического исследования у 8 человек с многоузловыми зобами были обнаружены 14 карцином. Средний индекс эластичности ($\pm SD$) в злокачественных узлах оказался значительно выше [150 ± 95 кПа (95% доверительный интервал – ДИ от 30 до 356 кПа)], чем в доброкачественных узлах [36 ± 30 кПа (95% ДИ от 0 до 200 кПа)] и в неизменной ткани ЩЖ [$15,9\pm 7,6$ кПа (95% ДИ от 5 до 35 кПа)] ($p<0,001$).

При диагностической мощности метода в 80% критическое значение индекса эластичности, свидетельствующее о наличии рака, составило 65 кПа. Индекс эластичности менее 65 кПа (отрицательное значение) был получен в трех случаях папиллярного рака и в одном случае фолликулярной опухоли с неустановленным потенциалом злокачественности. Существенным моментом этого исследования оказалось то, что во всех случаях фолликулярного рака, а также в одном узле медуллярного рака и одном случае анапластической карциномы (наиболее агрессивные формы рака ЩЖ) индекс жесткости оказался более 65 кПа.

Помимо количественной оценки жесткости узлов, преимуществом эластографии сдвиговой волны является ее способность оценивать истинную жесткость узлов ЩЖ независимо от наличия фоновых изменений паренхимы, например при носительстве антиреодных антител или АИТ [36].

С практической точки зрения метод эластографии может дать дополнительные возможности в диагностике фолликулярного рака. Цитологическое исследование – «золотой стандарт» дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными образованиями ЩЖ – не позволяет дифференцировать фолликулярные неоплазии, в связи с тем что одни и те же признаки могут встречаться как



Но для окончательных выводов необходимо большее количество исследований на больших объемах выборок.

Другой перспективной областью применения эластографии, возможно, является многоузловой зоб. Долгое время считалось, что риск наличия рака в многоузловом зобе значительно ниже, чем в солитарных узлах, и в дальнейшем было показано, что в том и другом случае он существенно не отличается [23, 28]. В соответствии с последними рекомендациями профессиональных ассоциаций необходимо проводить ТАБ всех пальпируемых образований, за исключением функционально автономных, даже если речь идет о многоузловом зобе [1, 7], особенно если узловые образования в многоузловом зобе характеризуются разной экзогенностью. Если у пациента более трех узлов в ЩЖ, то одновременная биопсия всех образований будет сопровождаться выраженным дискомфортом и болезненностью. Эластография в сочетании со стандартным УЗИ потенциально позволяет отбирать для проведения ТАБ наиболее подозрительные в плане злокачественности узлы у пациентов с многоузловым зобом.

Заклучение

Современные возможности УЗИ существенно облегчили постановку диагноза при разных заболеваниях ЩЖ и открывают перспективы дальнейшего развития простых и доступных способов диагностики. В частности, применение современных доплеровских методов у некоторых пациентов с тиреотоксикозом позволяет помочь установить его природу и в отдельных случаях может явиться альтернативой менее доступной скинтиграфии ЩЖ. Развитие трехмерного ультразвука и эластографии может повысить эффективность и несколько сузить показания для проведения ТАБ при узловом и многоузловым зобом.

при фолликулярной аденоме, так и при карциноме [3, 14, 20]. Попытки дифференцировать фолликулярные образования с помощью доплеровских методов по типу сосудистого рисунка или интенсивности кровотока также оказались безрезультатны [30, 54]. В исследовании N. Fukunari [27] эластография в режиме реального времени позволила с достаточно высокой точностью (94,2%) дифференцировать фолликулярный рак от фолликулярной аденомы с чувствительностью 87,5% и специфичностью 95,3%. Вместе с тем в другом исследовании она имела низкую специфичность и чувствительность в выявлении фолликулярного рака. В этой работе 102 узла с цитологическим диагнозом «фолликулярная опухоль» или «подозрение на фолликулярную опухоль» были разделены на 2 группы в зависимости от результатов эластографии в режиме реального времени. Первую группу образовали относительно мягкие узлы с эластичностью в 1-2 условных балла, вторую груп-

пу – относительно жесткие узлы с эластичностью в 3-4 балла. В группе «мягких» узлов фолликулярная карцинома гистологически была подтверждена в 50% случаев, что даже выше, чем в группе «жестких» узлов (34%) [33]. Такие расхождения в результатах, по-видимому, связаны прежде всего с субъективной оценкой качественных эластограмм. Действительно, несмотря на предпринятые попытки унифицировать данные, получаемые при эластографии в режиме реального времени (классификация Ueno) [31], в опубликованных клинических исследованиях с использованием этого метода визуализации наблюдалось значимое расхождение результатов между независимыми операторами [52]. Лучшие результаты были получены при количественной оценке эластичности фолликулярных новообразований. В небольшом исследовании с эластографией сдвиговой волны коэффициенты жесткости фолликулярных карцином в несколько раз превышали жесткость аденом [50].

Новости мировой тиреодологии

1. Радиотерапия при орбитопатии Грейвса

Эффективность низкодозированной радиотерапии орбит в лечении эндокринной орбитопатии (ЭОП) остается спорным вопросом. Целью данного ретроспективного исследования явилось обобщение результатов радиотерапии орбит, выполненной пациентам с ЭОП за последние 12 лет в Битсонском онкологическом центре. Учитывались следующие характеристики пациентов: длительность клинических проявлений ЭОП, активность по шкале CAS, пре- и постбульбарное лучевое воздействие, потребность в иммуносупрессивном и хирургическом лечении, а также субъективные данные о самочувствии пациентов.

Результаты. До начала лучевого лечения у всех 59 пациентов был отмечен положительный ответ на введение глюкокортикоидов, что свидетельствовало об активной фазе заболевания. Все пациенты в ходе исследования (2 нед) получили по 12 сеансов облучения ретробульбарной зоны в суммарной дозе 20 Гр. После радиотерапии только 5 пациентам потребовалось продолжение терапии глюкокортикоидами и только у 1 пациента сохранилась активность

ЭОП (CAS ≥ 3 баллов). Эффективность радиотерапии оказалась статистически значимой: активность по шкале CAS снизилась с $3,17 \pm 1,75$ SD (стандартное отклонение) до $0,73 \pm 0,92$ SD ($p < 0,001$) в течение 6,5 мес. Снижение активности наблюдалось во всех подгруппах пациентов: с легкой ЭОП (CAS 1-2 балла), умеренной ЭОП (CAS 3-4 балла), тяжелой ЭОП (CAS 5-7 баллов) и оптической нейропатией.

Заключение. Радиотерапия может играть определенную роль в купировании активности ЭОП; у большинства пациентов, принявших участие в исследовании, наблюдалось снижение активности ЭОП независимо от тяжести заболевания.



2. Аблативная активность радиоактивного йода при раке ЩЖ

Абляция остаточной тиреоидной ткани радиоактивным йодом после тиреоидэктомии по поводу папиллярного рака ЩЖ остается предметом дискуссий, а выбор оптимальной активности радиоактивного йода – непростой задачей.

Материал и методы. Было проведено двойное слепое рандомизированное исследование эффективности высоких (3700 МБк, $n=170$) и низких активностей радиоактивного йода (1110 МБк, $n=171$). Эффективность абляции тиреоидной ткани оценивалась с помощью УЗИ шеи и исследования уровней ТГ и АТ-ТГ через 6 и 12 мес после лечения. Основными критериями успешной абляции считались уровень ТГ < 2 нг/мл и уровень АТ-ТГ < 100 МЕ/мл на фоне отмены левотироксина и отсутствие остаточной тиреоидной ткани. Дополнительное назначение радиоактивного йода рекомендовалось в случаях неэффективности первого курса терапии. Сравнение между группами проводилось по следующим показателям: результатам первого курса радиойодтерапии, суммарному времени госпитализации, кумулятивной дозе радиоактивного йода, полученной за период исследования (12 мес).

Результаты. По первоначальным оценкам, радиойодтерапия оказалась успешной в 51,6% случаев: при использовании низких активностей радиоактивного йода – в 39,2% случаев, а при использовании высоких активностей – в 64,1% случаев. Через 12 мес наблюдения эффект отмечался в 55,1; 41,5 и 68,8% случаев соответственно. Относительный риск неэффективности лечения низкими дозами радиоактивного йода по сравнению с высокими дозами составил 1,695 (95% ДИ 1,34–2,14). При использовании низких доз радиоактивного йода намного большему числу пациентов потребовалось дополнительное введение данного препарата, что привело к более высоким кумулятивным активностям (медиана 4810 против 3700 МБк, $p < 0,0001$) и большим срокам госпитализации (медиана – 4 против 3 дней) по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, получивших высокие активности радиоактивного йода исходно. Дополнительными факторами, предопределяющими эффективность абляции тиреоидной ткани радиоактивным йодом, оказались исходные уровни ТГ и ТТГ, эффективность ТТГ-супрессивной терапии и пол пациентов.

Заключение. Высокие активности радиоактивного йода (3700 МБк) ассоциируются с лучшими результатами лечения, чем низкие (1110 МБк).

3. Пункционная биопсия недоминантных узлов

В соответствии со многими рекомендациями при многоузловом зобе (МУЗ) целесообразна пункционная биопсия лишь доминантных образований. Целью настоящего исследования явилась оценка необходимости пункции нескольких образований в подобных случаях и оценка выявляемости злокачественного роста среди недоминантных узлов.

Материал и методы. Тонкоигольная аспирационная биопсия под УЗ-контролем была проведена 1606 пациентам (2001-2010 гг.). При МУЗ были пунктированы как доминантные, так и недоминантные узлы более 1 см в диаметре.

Результаты. Частота выявления «подозрительных» и злокачественных образований ЩЖ составила 5,7% среди доминантных узлов и 2,3% среди недоминантных узлов ($p=0,0003$). По данным гистологического исследования злокачественными оказались 15 (35,7%) «подозрительных» недоминантных узлов и 27 (64,2%) «подозрительных» доминантных узлов. Различия оказались статистически значимыми.

Закключение. Риск злокачественности недоминантных образований при МУЗ не стоит недооценивать. Несмотря на то что выявляемость злокачественного роста среди доминантных узлов в 2,5 раза выше, чем среди недоминантных, биопсия недоминантных образований может существенно повысить выявляемость рака ЩЖ.



4. Размер узлового зоба и результативность тонкоигольной аспирационной биопсии

Цель исследования – оценить взаимосвязь между размером узлового зоба и диагностической ценностью тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием. В данное исследование ретроспективно были включены пациенты, которым проводилась ТАБ в течение 2009 г.

Результаты. Пункционная биопсия была выполнена 790 пациентам. При цитологическом исследовании доброкачественными были признаны 479 (60%) узлов, атипичными – 166 (22%), злокачественными – 9 (1%) узлов, неинформативными – 136 (17%) пунктатов. ТАБ различных по размеру образований проводилась 134 врачами, цитологическое исследование – 16 патоморфологами. Образования малого размера (<50 ТАБ) чаще оказывались атипичными (32 против 13%; $p<0,001$) и реже – доброкачественными (50 против 70%; $p<0,001$) по сравнению крупными образованиями (≥ 50 ТАБ) и среднестатистическими данными ($p<0,001$). Заключение об атипичности образований малого размера чаще подтверждались при повторных исследованиях, чем подобные заключения, полученные по пунктатам крупных образований (64 против 42%; $p<0,02$). Неинформативные пунктаты с одинаковой частотой наблюдались при ТАБ узлов малого и крупного размера (≥ 20 ТАБ) (16 против 15%; $p=0,47$).

Закключение. Размер образования статистически значимо сказывается на результатах цитологического исследования пунктатов ЩЖ (образования малого размера чаще оказываются атипичными) и принципиально не сказывается на вероятности получения неинформативных мазков.

5. Потребление йода и аутоиммунные тиреопатии

Цель исследования – оценить распространенность носительства АТ к ЩЖ среди пожилых людей, проживающих в регионах с недостаточным потреблением йода и в регионах с нормальной йодной обеспеченностью.

Материалы и методы. Содержание йода в воде датских городов Рандерса и Скагена существенно различается. В ходе исследования были изучены образцы крови и мочи 430 жителей Рандерса и Скагена в возрасте 75-80 лет. Оценивались уровни АТ-ТПО, АТ-ТГ в крови, йода и креатинина в моче.

Результаты. 212 (47%) участников исследования оказались жителями Рандерса (соотношение мужчины/женщины – 82/130), 218 (53%) участников – жителями Скагена (соотношение мужчины/женщины – 84/134). Было установлено, что йодный дефицит превалировал в Рандерсе, в то время как жители Скагена потребляли достаточно йода (медиана йодурии 74 против 184 мкг/сут, $p<0,001$). Носительство АТ к ЩЖ оказалось более характерным для жителей Рандерса (42 против 32%; $p=0,006$) и для лиц с экскрецией йода <50 мкг/сут (отношение шансов, 95% ДИ 1,9, 1,1-3,4).

Закключение. Носительство АТ к ЩЖ крайне распространено в пожилом возрасте и зависит от йодной обеспеченности. При этом наименьшая вероятность антителоносительства отмечается у лиц, потребляющих достаточное количество йода.

6. Уровень свободного Т4 у пожилых мужчин

Плохое самочувствие является характерным для пожилого возраста. Некоторые неспецифичные проявления плохого самочувствия могут являться симптомами нарушений функции ЩЖ. Целью настоящего исследования явилась оценка взаимосвязи между самочувствием пожилых лиц и нарушениями функции ЩЖ.

Материал и методы. Было проведено поперечное эпидемиологическое исследование у мужчин в возрасте от 70 до 89 лет. В ходе исследования оценивались уровни ТТГ, св.Т4, проводилось анкетирование пациентов. Плохому самочувствию соответствовали ≥ 3 баллов по шкале FRAIL, учитывающей уровень утомляемости, выносливости (сложность при подъеме по лестнице), трудности при ходьбе (100 м), болезненность (>5 заболеваний) и потерю массы тела ($>5\%$).

Результаты. Среди 3943 мужчин субклинический тиреотоксикоз был выявлен в 27 случаях, субклинический гипотиреоз – в 431 случае; 608 (15,4%) мужчин были признаны страдающими плохим самочувствием. Между уровнями ТТГ и св. Т4 отмечалась отрицательная лог-линейная взаимосвязь. Между уровнем ТТГ и плохим самочувствием взаимосвязи не выявлено. У мужчин с уровнем св. Т4, соответствующим двум верхним квартилям референсных значений, отмечался повышенный риск плохого самочувствия (Q3:Q1, отношение шансов – 1,32, 95% ДИ 1,01-1,73 и Q4:Q1, ОШ – 1,36, 95% ДИ 1,04-1,79, $p=0,010$). Более высокий уровень св.Т4 ассоциировался с утомляемостью ($p=0,038$) и потерей массы тела ($p<0,001$). Взаимосвязь между св.Т4 и плохим самочувствием оставалась значимой даже после исключения из выборки мужчин с эутиреозом.

Заключение. Высоконормальный уровень св.Т4 является независимым предиктором плохого самочувствия среди пожилых мужчин; даже в эутиреоидном диапазоне уровень св.Т4 может способствовать ограничению физических возможностей. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить значимость этой находки и оценить возможности предупреждения плохого самочувствия среди пожилых мужчин.



7. Динамика массы тела после тиреоидэктомии

Пациенты, перенесшие тиреоидэктомию, часто сообщают о прибавке массы тела, резистентной к усилиям по ее снижению, и считают удаление щитовидной железы причиной такой ситуации. Авторы данного исследования решили установить, является ли прибавка массы тела в течение года более значительной у пациентов после тиреоидэктомии по сравнению с прибавкой у пациентов с предшествующим гипотиреозом.

Материал и методы. Было выполнено ретроспективное исследование с участием пациентов, получавших медицинскую помощь в академической клинике. Масса тела и гормональный статус были определены и задокументированы у 120 пациентов, перенесших тиреоидэктомию, сразу после достижения эутиреоза на фоне заместительной терапии тироксином и год спустя. Были набраны также три группы пациентов, сходных по полу, возрасту, менопаузальному статусу, возрасту и росту с пациентами из группы тиреоидэктомии. В одну из групп были отобраны пациенты с предшествующим гипотиреозом, во вторую – лица без тиреоидной патологии и в третью – пациенты с оперированным раком щитовидной железы; каждая группа включала 120 человек. Антропометрические данные регистрировали дважды с промежутком в один год. Авторы сравнивали изменения массы тела и ее индекса, которые происходили за 12 мес в четырех разных группах.

Результаты. У пациентов, недавно перенесших тиреоидэктомию, масса тела в течение года увеличилась в среднем на 3,1 кг, тогда как в сходной по характеристикам группе лиц с предшествующим гипотиреозом средняя прибавка массы тела за год составила 2,2 кг, у лиц без тиреоидной патологии – 1,3 кг, а у пациентов с медикаментозным тиреотоксикозом (пациенты, получающие супрессивную терапию тироксином) – 1,2 кг. Прибавка массы тела в группе пациентов, перенесших тиреоидэктомию, была значимо выше, чем в группе пациентов с предшествующим гипотиреозом ($p=0,004$), а также в группе лиц без патологии щитовидной железы ($p=0,001$) и в группе пациентов с ятрогенным тиреотоксикозом ($p=0,001$).

В группе лиц, перенесших тиреоидэктомию, прибавка массы тела у женщин в менопаузе была больше, чем у женщин репродуктивного возраста (4,4 против 2,3 кг, $p=0,007$) или у мужчин (4,4 против 2,5 кг, $p=0,013$).

Заключение. У пациентов, перенесших тиреоидэктомию, в течение года прибавка массы тела была больше, чем в сходных по характеристикам группам, в том числе в группе с предшествующим гипотиреозом. Кроме того, у всех пациентов с гипотиреозом, несмотря на адекватную заместительную терапию тироксином, прибавка массы тела за год была больше, чем у лиц без гипотиреоза или пациентов, получающих супрессивную терапию тироксином. Наибольшая прибавка массы тела наблюдалась у женщин в постменопаузе. Результаты

исследования позволяют предположить существование неидентифицированного фактора, ассоциированного с прибавкой массы тела у пациентов, получающих заместительную гормональную терапию, а также пока не изученное влияние на массу тела самой тиреоидэктомии.

Постменопауза обуславливает повышенный риск прибавки массы тела. Эти группы пациентов следует отбирать для более настойчивых усилий по поддержанию или снижению массы тела.

8. Функция ЩЖ после бариатрических операций

Некоторые эндокринные заболевания, включая гипотиреоз и гиперкортицизм, могут быть причиной ожирения.

Цель данного исследования — оценить распространенность эндокринных расстройств и ассоциированных с ожирением заболеваний, а также эффект значительного снижения массы тела.

Материал и методы. Скрининг проводился среди 433 пациентов с морбидным ожирением (средний возраст 41 ± 12 лет; индекс массы тела – ИМТ $47 \pm 6,9$ кг/м², женщин 76%). Для исключения гиперкортицизма был проведен малый дексаметазоновый тест (с 1 мг дексаметазона), для исключения гипотиреоза был определен уровень ТТГ. С помощью орального глюкозотолерантного теста, а также методом инсулинового клэмпа оценивалась инсулинорезистентность. Обследование пациентов проводилось в начале исследования, а также через 6 и 12 мес после бариатрического оперативного лечения.

Результаты. Распространенность гиперкортицизма оказалась менее 0,6%. Перед хирургическим вмешательством уровень ТТГ был повышен по сравнению с таковым в сходной по возрасту и полу группе контроля (лица с нормальной массой тела) ($2,4 \pm 1,2$ против $1,5 \pm 0,7$ мЕд/мл; $p < 0,001$). Согласно критериям метаболического синдрома, диагноз установлен у 39,5% пациентов. Нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет выявлены у 23,5 и 22,6% пациентов соответственно. У 72% пациентов имела повышенная резистентность к инсулину. В течение периода наблюдения масса тела пациентов (ИМТ $47 \pm 6,9$ против $36 \pm 6,4$ против $32 \pm 6,6$ кг/м²; $p < 0,001$) и уровень ТТГ ($2,4 \pm 1,2$ против $1,8 \pm 1,0$ против $1,8 \pm 1,0$ мЕд/мл; $p < 0,001$) значительно уменьшились. Уровень кортизола сыворотки у лиц с метаболическим синдромом был выше, чем у пациентов без метаболического синдрома ($15,0 \pm 6,3$ против $13,5 \pm 6,3$ мг/дл; $p = 0,003$).

Заключение. По мнению авторов, гиперкортицизм является редкой причиной морбидного ожирения. Нормализация незначительно повышенного уровня ТТГ после снижения массы тела позволяет предположить, что ожирение вызывает некоторое повышение уровня ТТГ, а не наоборот.



9. ТТГ как предиктор нарушений функции ЩЖ

Высоконормальный уровень ТТГ в сыворотке крови иногда объясняется ранней стадией аутоиммунного тиреоидита и, таким образом, может служить предиктором гипотиреоза в будущем. И наоборот, относительно низкий уровень сывороточного ТТГ может быть предиктором развития тиреотоксикоза.

Целью данного исследования была оценка риска последующего развития гипер- и гипотиреоза у лиц с уровнем ТТГ в пределах референсных значений. Выполнено проспективное популяционное исследование с использованием Норвежской рецептурной базы данных.

Материал и методы. В исследование были включены 10 083 женщины и 5023 мужчины без патологии щитовидной железы в анамнезе; у всех в начале исследования уровень ТТГ находился в пределах

0,20-4,5 мЕд/л. Через 11 лет у этих лиц проводилась повторная оценка гормонального статуса. Оценивалась предикторная способность исходного уровня ТТГ в прогнозе развития гипотиреоза или тиреотоксикоза в будущем.

Результаты. В течение 11 лет наблюдения у 3,5% женщин и 1,3% мужчин развился гипотиреоз, у 1,1% женщин и 0,6% мужчин – тиреотоксикоз. У лиц обоего пола исходный уровень ТТГ был положительно ассоциирован с риском последующего гипотиреоза. Этот риск постепенно возрастал, начиная с уровня ТТГ 0,5-1,4 мЕд/л [женщины, 1,1%, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,8-1,4; мужчины, 0,3%, 95% ДИ 0,1-0,6] до уровня ТТГ 4,0-4,5 мЕд/л (женщины, 31,5%, 95% ДИ 24,6-39,3; мужчины, 14,7%, 95% ДИ 7,7-26,2). Риск развития тиреотоксикоза у женщин с исходным уровнем ТТГ 0,20-0,49 мЕд/л был выше (3,9%, 95% ДИ 1,8-8,4) по сравнению с таковым у жен-

щин с уровнем ТТГ 0,50-0,99 мЕд/л (1,4%, 95% ДИ 0,9-2,1) и выше (1,0%).

Таким образом, наблюдалась положительная сильная ассоциация между уровнем ТТГ в пределах референсных значений и риском развития гипотиреоза в дальнейшем. Низконормальный уровень ТТГ может быть связан с повышенным риском развития тиреотоксикоза.



10. Проспективное наблюдение семейных случаев болезни Грейвса

Авторами проведено восьмилетнее проспективное исследование с целью определения факторов, влияющих на рецидивы и развитие болезни Грейвса, а также потенциальных факторов риска, ассоциированных с возникновением тиреоидной дисфункции и повышением уровня аутоантител у китайских семей. В 2000 г. для участия в исследовании были набраны 54 китайские семьи (322 человека), имеющие в своем составе пациента с болезнью Грейвса. 45 семей (263 члена) наблюдались на протяжении всего исследования. Их клинические и лабораторные характеристики, а также уровень йодурии были определены с помощью одинаковых методов на двух временных точках.

Результаты. Авторы обнаружили, что средний возраст манифестации болезни Грейвса у потомства был значительно моложе, чем у родителей ($p=0,013$). На момент начала исследования распространенность тиреотоксикоза, гипотиреоза и субклинического гипотиреоза у родственников первой степени родства составляла 5,5; 1,6 и 1,1% соответственно.

У лиц с тиреоидной дисфункцией имелся повышенный уровень тиреоидных аутоантител. Частота встречаемости повышенного уровня АТ к ТПО, антител к ТГ и антител к рецепторам ТТГ у эутиреоидных родственников первой степени родства составила 18,6; 17,4 и 56,9% соответственно.

В течение периода наблюдения лица с повышенным уровнем АТ к ТПО имели повышенный риск развития тиреоидной дисфункции, тогда

как пациенты с положительным результатом АТ к рТТГ имели повышенный риск рецидива тиреотоксикоза после курса консервативной терапии. Доля лиц с повышенным уровнем АТ к ТПО и АТ к ТГ была значимо больше среди некурящих по сравнению с курильщиками ($p<0,05$), однако уровень АТ к рТТГ был значимо выше у курильщиков (при сравнении исходных результатов и результатов при наблюдении; $p<0,01$).

Заключение. Генетические факторы играют очень важную роль в развитии аутоиммунной тиреоидной патологии, тиреоидной дисфункции и исходах консервативной терапии у пациентов с болезнью Грейвса.

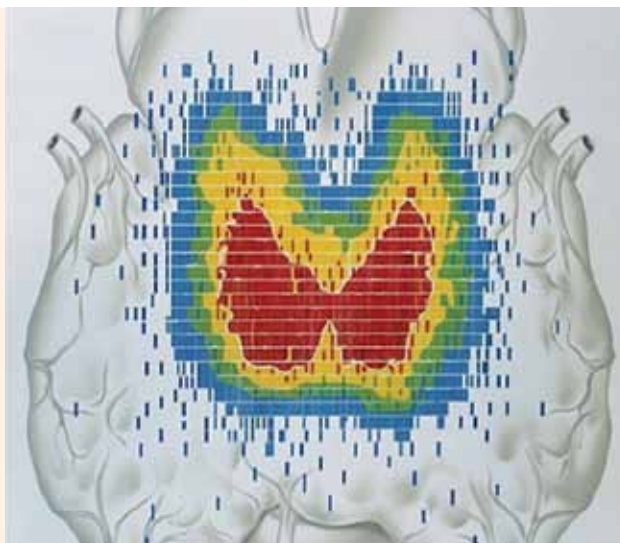
Несмотря на то что курение снижало риск обнаружения повышенного уровня АТ к ТПО и АТ к ТГ, курение может индуцировать болезнь Грейвса или обусловить более тяжелое течение данной патологии.

11. Семейный рак ЩЖ

До сих пор не выяснено, является ли семейная форма папиллярной карциномы щитовидной железы более агрессивной по сравнению со спорадическими случаями этого заболевания. Для изучения этого вопроса, а также для прояснения того, увеличивается ли агрессивность опухоли в семьях при множественном поражении их членов, было проведено данное исследование.

Авторы применили критерий χ^2 при выполнении анализа трендов путем сравнения клинических и патоморфологических данных пациентов с папиллярным раком щитовидной железы: семьи, в которых выявлено 3 и более случаев папиллярного рака у родственников первой степени родства, сравнивали с семьями, в которых выявлено 2 случая папиллярного рака у родственников первой степени родства, а также со спорадическими случаями папиллярной карциномы.

Результаты. Не было выявлено статистически значимых трендов для какого-либо из рассмотренных параметров патологии, а также для возраста на момент установления диагноза, продолжительности периода наблюдения либо распределения патологии по половому признаку. В семейных группах наблюдалась значимая тенденция к более высокой частоте повторного оперативного вмешательства ($p=0,05$) и/или потребности в радиоактивной абляции ($p=0,03$), а также к повышению частоты обнаружения удаленных метастазов ($p=0,003$) и смертности ($p=0,01$). Эти агрессивные черты заболевания были наиболее выражены в семьях, в которых были поражены 3 члена семьи и более. Авторы делают вывод о том, что при использовании критерия χ^2 для анализа трендов было продемонстрировано более агрессивное течение папиллярной карциномы при семейной форме заболевания по сравнению со спорадическими случаями. Своевременное обнаружение семейной формы папиллярного рака может обеспечить более раннее выявление заболевания и начало лечения у пораженных членов семьи.



12. Функция ЩЖ у детей с ожирением

Детское ожирение – широко распространенная проблема, значимость которой неуклонно и драматически возрастает во всем мире. У детей с ожирением имеется значительно больший риск дислипидемии, повышения артериального давления и нарушений углеводного обмена по сравнению со своими сверстниками с нормальной массой тела, что существенно увеличивает вероятность возникновения сердечно-сосудистой и метаболической патологии. При обследовании у детей с ожирением часто выявляется повышенный уровень ТТГ в сочетании с нормальными или слегка повышенными уровнями свободного Т4 и/или свободного Т3, однако механизмы таких гормональных изменений все еще остаются неясными.

Выдвигаются противоречивые версии: необходимо выяснить, является ли более высокий уровень ТТГ у детей с ожирением адаптивной реакцией, которая обеспечивает более высокую скорость обмена веществ, или же эти изменения свидетельствуют о

субклиническом гипотиреозе либо резистентности к ТТГ и, таким образом, вносят свой вклад в развитие нарушений жирового и/или углеводного обмена.

Существуют разные объяснения взаимоотношений между измененной работой гипоталамо-гипофизарной оси и ассоциированными с ожирением метаболическими нарушениями (гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, инсулинорезистентность, неалкогольный стеатогепатоз) в данной популяции пациентов.



Перевод Свиридоновой М.А., Шведовой А.Е.
(Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2011, том 7, выпуск 4)

Коррекция гормонального дисбаланса у женщин с поздними акне в период менопаузы



Копаница О.М.

Киевский городской центр пластической микрохирургии и эстетической медицины

Акне до сих пор остается загадкой. Это не только одно из самых распространенных кожных заболеваний подросткового и молодого возрастов, но и постпубертатного (угревая болезнь наблюдается во всех возрастных группах – от грудных детей до пожилых лиц).

Данным недугом в определенное время страдают в той или иной степени до 85% людей в возрасте от 12 до 25 лет и около 11% – старше 25 лет, словом, весомая часть населения земного шара, независимо от пола, имеющая жирную кожу или подверженная временному нарушению салоотделения в сторону его увеличения.

Приблизительно у 80% больных с угревой болезнью имеются психосоциальные и психоневрологические проблемы, при этом 17-20% нуждаются в специализированном лечении. Наличие угревой сыпи на видимых участках кожи значительно снижает самооценку у больных, у них возникает тревога, депрессия. Как следствие – проблема внешней непривлекательности порождает дисморфофобию, что является основной причиной обраще-

ния к дерматокосметологу пациенток, нередко возрастной группы. Врачам разных профилей необходимо учитывать, что угревую болезнь следует рассматривать и как психосоциальную проблему.

Угревая болезнь – это результат сложных комплексных, функциональных и патологических изменений в организме. Примерно 20% пациентов отмечают регулярное появление высыпаний в области подбородка за 2-7 дней до начала следующего менструального цикла и постепенное исчезновение высыпаний в начале менструации. В некоторых случаях угревая сыпь существует постоянно. Усиливаясь в пубертатном периоде, она в большинстве случаев ослабевает к 24-25 годам, но может продолжаться практически всего в течение всего фертильного периода жизни.

Приблизительно у 5% женщин и 3% мужчин в возрасте 40-49 лет наблюдаются клинические проявления угревой болезни, а иногда так называемые «физиологические» акне существуют вплоть до 60 лет. Иногда между угрями подросткового возраста и более поздними (постпубертатным) возобновлением высыпаний есть «светлый» промежуток. В таком случае разновидность угрей, согласно общепринятой классификации, относят к угрям взрослых (acne adultorum), включающих и поздние угри (acne tarda).

Поздние угри (acne tarda), развивающиеся в постпубертатном периоде, могут быть как пролонгированными, так и возникать впервые на фоне стойкого сдвига в соотношении половых гормонов в сторону преобладания, чаще – андрогенов. В частности, у

мужчин с конституционально обусловленной жирной кожей это явление довольно частое. Нередко, бурно начавшись в юношеском возрасте, патологический процесс сохраняется и после завершения полового созревания, но уже в виде периодического появления отдельных более или менее выраженных проявлений, до старости. Только прекращение функционирования половых желез окончательно «избавляет» и от угрей. Обычно мужчины в этом большой беды не видят. Однако причиной гиперандрогенемии у мужчин может быть не только эндокринный дисбаланс (например, в подростковом возрасте), а также андроген-продуцирующие опухоли (например, семинома).

Основной же контингент больных с постпубертатными угрями, посещающий косметологические учреждения, врачей дерматокосметологов и специалистов других профилей – терапевтов, гинекологов, неврологов, психотерапевтов и т.д., составляют женщины. Чаще у таких пациенток обнаруживаются папулезные папуло-пустулезные элементы, однако могут быть и узловато-кистозные угри. Обеспокоенность подобными эстетическими изменениями вполне обоснована, поскольку у взрослых женщин, ввиду природных особенностей их полового гормонального профиля (отличающегося преобладанием эстрогенов), угрей быть просто не должно. Поэтому, когда к врачу дерматокосметологу обращается взрослая женщина с жалобами на угревую сыпь на лице, а иногда и теле, протекающую обычно с периодическими обострениями, связанными или не связанными с менструальным циклом, необходимо отправить

данную пациентку к гинекологу-эндокринологу на специализированное обследование для определения гормонального профиля, лежащего в основе патологии. Хорошо, если дело ограничится выявлением чисто функциональных нарушений гормонального профиля, обусловленных, например, нерациональным применением гормональных контрацептивных средств. Однако нередко обнаруживается поликистоз яичников или так называемый синдром поликистозных яичников (поликистоз в сочетании с ановуляторными менструальными циклами и нередко с гирсутизмом, нарушением менструального цикла, включая аменорею, синдром преждевременного истощения яичников, ранний климакс, патологический климакс и т.д.). в случаях резистентности к терапии, проводимой у взрослых пациенток с угревой болезнью, необходимо выработать онконастороженность. Следует исключать опухоли надпочечников или яичников.

Деятельность сальных желез регулируется гормональными и вегетативными механизмами. Следовательно, гиперпродукция кожного сала может быть обусловлена одной или двумя из перечисленных причин. Весьма важна роль эндокринных нарушений в возникновении себорей (состояние, являющееся фоном для развития угревой болезни, связанное с гиперпродукцией кожного сала и изменением его состава). Ведь именно во время физиологического эндокринного дисбаланса возникает угревая сыпь, как в период полового созревания, так и в последующих возрастных периодах.

Появление себорей и угревой болезни объясняется из-

менениями нормальных соотношений в организме между андрогенами и прогестероном. Поэтому чаще всего обнаруживается гиперандрогенемия в сочетании с гипозестрогенемией или гиперпрогестеронемией. Отмечается нарушение гормонального равновесия, выражающееся следующим соотношением:

Андрогены + гестагены
(прогестерон)

Эстрогены

При этом всякое уменьшение знаменателя или увеличение числителя предполагает возможность появления угрей или обострение заболевания. И наоборот, уменьшение числителя или увеличение знаменателя приводит к улучшению состояния больного. В менопаузальном возрасте изменение функций сальных желез происходит не только в сторону снижения секреторной активности последних, определяя одну из причин формирования чрезмерной сухости кожи (за счет вторичной гипофункции сальных желез), но и в сторону повышения, которое приводит, в частности, к развитию себорей и ее осложнений (разные формы угревой сыпи).

Гормональный профиль женщин меняется в зависимости от возраста. Так, после 30-35 лет функции яичников и гормональный спектр претерпевают существенные изменения, а после 40-45 лет становятся клинически значимыми. Как следствие патологических изменений гормонального «зеркала» в менопаузальном периоде развивается климактерический синдром (КС). Изменения гормонального фона, при разнообразных вариантах последнего, обуславливают де-бют или обострение ряда хро-



нических дерматозов (угревая болезнь, розацеа, себорея, псориаз, чрезмерная сухость кожи, экзема, нейродермит и т.п.) и в некоторых случаях существенным образом влияют на их ход.

Кроме того, наступление менопаузы у определенного контингента женщин нередко связано с развитием психоэмоциональных и вегето-сосудистых нарушений. Частота возникновения КС, по данным разных авторов, колеблется от 25 до 90%. В современных условиях климактерический синдром рассматривают как мультифакторное патологическое состояние. В его развитии немаловажную роль играют не только факторы влияния окружающей среды и наследственность, но и соматическое состояние женщины ко времени наступления менопаузы. У 34% женщин КС наступает на фоне заболеваний желудочно-кишечного комплекса, у трети больных – на фоне гипертонической болезни, которая предшествует заболеванию на протяжении 5-6 лет, у 13% больных отмечается астено-невротический синдром (у 3%

с ипохондрической фиксацией личности). Особенно продолжительное и тяжелое течение имеет климактерический синдром, развивающийся на фоне преждевременного наступления менопаузы.

Многими авторами выделяется перименопаузальный период, который состоит из пременопаузы, менопаузы и одного года постменопаузы, тем не менее, понятие «пременопауза» (ПМП) трактуется по-разному. Началом перименопаузы следует считать первые нарушения менструальной функции, которые наступают перед полным ее угасанием; однако есть мнение, что ПМП начинается с появлением первых проявлений климактерических нарушений, независимо от их клинической характеристики и особенностей менструальной функции, и длится 12 месяцев после наступления последней менструации. Перименопаузальный период еще называют переходным периодом (Menopausal transition).

Кожа женщин в перименопаузальном периоде характеризуется повышенной рас-

тяжимостью и склонностью к формированию телеангиэктазий, особенно кожа лица, где находится сетка мелких кровеносных сосудов. Низкая эстрогенная насыщенность и прогрессирующее снижение иммунологической реактивности создают условия для колонизации кожи и слизистых грибковой микрофлорой, *P. aspes*, демодексом и другими микроорганизмами, которые способствуют сенсibilизации кожи и могут стать причиной развития дерматозов (в частности, себореи, поздних акне, розацеа и т.д.).

Как следствие, лечение поздних угрей – задача непростая, особенно у женщин. Помимо диеты и продуманного косметического ухода за кожей, большое значение имеет рациональная медикаментозная терапия. Одним из главных моментов является приведение в нормальное состояние соотношения половых гормонов.

Между тем психосоматические механизмы играют важную роль в развитии целого ряда заболеваний и в частности вульгарных угрей. Поэтому не

следует забывать, что обязательным в лечении папулопустулезных акне является психовегетативная коррекция имеющихся практически у всех больных психологических нарушений, ибо угри сами по себе служат выраженным косметическим недостатком и серьезно осложняют жизнь пациенток. При выяснении анамнеза у женщин следует определить длительность течения угревой болезни, обращая внимание на такие факторы, как влияние стресса, предменструальное и сезонное обострение. Кроме того, весьма важным является выявление наследственной предрасположенности к получению подробного гинекологического анамнеза: менструальный цикл, беременности, роды, пероральная контрацепция.

Относительно коррекции эндокринных изменений, большинство ученых считают, что основным методом профилактики и лечения климактерического синдрома является заместительная гормональная терапия, так как именно гормональные нарушения лежат в основе этого заболевания, возникая первично в репродуктивной системе, со временем они захватывают и всю эндокринную систему. Существуют разные принципы заместительной гормональной терапии (ЗГТ) – от продолжительного, иногда пожизненного лечения до ограниченного краткосрочными курсами. Между тем основная цель ЗГТ – обеспечение минимальных физиологических концентраций гормонов, необходимых для поддержания гомеостаза. При этом препараты ЗГТ не являются контрацептивами.

В настоящее время нашли свое применение специальные трансдермальные системы для введения эстрадиола, новые врачебные формы в виде влагалищных кремов, ампул с гормонами для имплантации в подкожную клетчатку. Но наиболее распространенным является пероральный метод назначения медикаментов как более привычный для пациенток и врачей. После индивидуального подбора для лечения пациенток, страдающих различными формами КС, применяют современные двух-, трехфазные комбинированные препараты (климонорм, климен, циклопрогинова, фемостон и т.д.). Объем исследований, которые необходимо провести перед назначением ЗГТ, включает детальный сбор анамнеза, общее клиническое и гинекологическое обследование, определение состояния молочных желез и эндометрия (ультразвуковое исследование, онкоцитология), определение половых и гонадотропных гормонов в сыворотке крови пациенток.

Согласно современным представлениям, общепринято положение об использовании только натуральных эстрагенов для заместительной гормонотерапии с обязательным добавлением низких доз прогестагенов (натуральных или синтетических), что предупреждает и исключает гиперпластические процессы в эндометрии. Хотя натуральные эстрагены не так активны, как синтетические, однако они имеют существенное преимущество, ибо метаболизируются в печени, как и эндогенные эстрогены, и не имеют настолько выраженного влияния, как синте-

тические, на печень, факторы коагуляции, углеводный обмен, не повышают синтез пролактина.

Доказано, что после приема препаратов заместительной гормональной терапии не только регулируется гормональный дисбаланс, но и указывается повышение тургора и эластичности кожи, уменьшение степени сухости кожи и выраженности морщинистости, улучшение процесса кератинизации, восстановление гидролипидной пленки, влажности и pH кожи. Кроме того, в результате иммуногистохимического исследования отмечено увеличение количества коллагеновых волокон, в частности, коллагена III типа.

Пациентки, которые применяют препараты заместительной гормональной терапии должны находиться под наблюдением гинеколога-эндокринолога с целью своевременного выявления возможных побочных эффектов и коррекции дозы выбранного препарата или чтоб поменять его на другой. Кроме того, больные должны осматриваться каждые 3-6 месяцев, включая вышеуказанный объем обследований.

В принципе, провести коррекцию гормонального дисбаланса, казалось бы, не так сложно, назначив препараты заместительной гормональной терапии. Однако применять их огульно, всем без разбора нельзя, ввиду возможности побочных эффектов, противопоказаний и даже осложнений. Поэтому гормональное лечение должно проводиться только после предварительного специализированного обследования совместно с гинекологом-эндокринологом.

АКРОМЕГАЛИЯ: диагностика и лечение



Базарбекова Р.Б., Косенко Т.Ф.
Алматинский государственный
институт усовершенствования врачей

Акромегалия – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста у лиц с закончившимся физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным ростом костей скелета, мягких тканей и внутренних органов, а также нарушением различных видов обмена веществ. Чаще всего акромегалия начинается в возрасте от 20 до 40 лет, но описаны случаи развития заболевания, как у пожилых больных, так и у детей.

Акромегалия встречается относительно редко. На миллион населения в разных странах приходится от 40 до 90 случаев, а заболеваемость составляет 3-4 случая в год на 1 миллион населения.

Анализ анамнестических данных показал, что у половины больных первые симптомы акромегалии появились на фоне полного здоровья, около 18% – имели предшествовавшие черепно-мозговые травмы, у 6% женщин были повторные роды и аборт, а 20% пациентов страдали хроническими синуситами и отитами с частыми обострениями.

Акромегалия ассоциируется с прогрессирующей инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни. Смертность среди больных с акромегалией в 10 раз выше, чем в контрольной популяции. Половина не леченных больных умирает в возрасте до 50 лет. В то же время своевре-

менная диагностика и адекватное лечение акромегалии позволяют улучшить качество жизни больных, сохранить трудоспособность и уменьшить смертность в 2-5 раз.

КЛИНИКА АКРОМЕГАЛИИ

Длительная гиперсекреция гормона роста оказывает влияние на все органы и системы, что делает клиническую картину акромегалии чрезвычайно яркой и многосимптомной. Жалобы больных разнообразны их частота и степень выраженности варьируют.

Основные субъективные признаки акромегалии и их частота:

- изменение внешности **100%**
- увеличение кистей и стоп **100%**
- головная боль **80–86%**

- боли в суставах и спине **70–76%**
- слабость и снижение трудоспособности **54–60%**
- парестезии **70–78%**
- отечность лица, кистей и стоп **100%**
- нарушения сна **35–50%**
- потливость **63–70%**
- ночные апноэ **35–40%**
- нарушения зрения **36–40%**
- боли в сердце, одышка **25–35%**
- нарушения менструального цикла **58–60%**
- снижение либидо и потенции **40–50%**

Кроме перечисленных жалоб может быть дневная сонливость, огрубение голоса, увеличение массы тела и др. В то же время некоторые больные жалуются только на изменения внешнего вида и размеров обуви. Безусловно, наиболее яркими клиническими

симптомами заболевания являются изменения внешности.

Следует отметить, что изменения внешности прогрессируют очень медленно и поэтому часто долго остаются незаметными для самого больного и его близких.

У всех больных поражается костно-суставная система. Характерно утолщение костей свода черепа, гиперостозы внутренней пластинки лобной и затылочной костей, увеличение придаточных пазух черепа, изменения турецкого седла. Постепенно формируется деформация скелета по типу патологического кифоза, происходит увеличение и кальцификация реберно-хрящевых сочленений.

У многих больных наблюдается проксимальная миопатия, сопровождающаяся быстрой утомляемостью, слабостью и снижением трудоспособности.

Вследствие поражения центральной нервной системы подавляющее большинство больных (более 80%) жалуются на головную боль различной интенсивности и характера. При неврологическом обследовании выявляется снижение периферических рефлексов, поверхностной, тактильной и болевой чувствительности, парестезии. На биопсии регистрируется сегментарная демиелинизация периферических нервных волокон малого диаметра. Сдавление срединного нерва в области запястья вызывает развитие синдрома карпального канала у 30-40% больных.

Большие аденомы гипофиза могут сопровождаться неврологической симптоматикой. Распространение опухолевого роста в кавернозные синусы вызывает парез III, VI, V и VI пар черепных нервов, что клинически проявляется офтальмоплегией, птозом, редко односторонним экзофтальмом, болями по ходу тройничного нерва, снижением рефлексов. При супраселлярном росте возможна обструкция III желудочка, сопровождающаяся

повышением внутричерепного давления и отеком соска зрительного нерва. Прорастание опухоли в решетчатую кость приводит к назальной ликворее.

У больных с крупными и гигантскими опухолями гипофиза из-за сдавления перекреста зрительных нервов нарушается зрение. Офтальмологическое обследование позволяет выявить у них моно- или битемпоральную гемиянопсию, атрофию зрительных нервов, зрачковые нарушения.

По мере удлинения сроков заболевания тяжелые изменения развиваются в сердечно-сосудистой системе. Артериальная гипертензия имеет место у 25-50% больных.

У значительного числа больных развивается кардиомегалия (до 18-20%), масса миокарда увеличивается пропорционально длительности заболевания и может достигать 1300 г. Со временем в гипертрофированной сердечной мышце развивается акромегалическая кардиомиопатия, которая постепенно прогрессирует и приводит к развитию кардиосклероза и сердечной недостаточности.

Больные акромегалией часто страдают ишемической болезнью сердца. Смертность от сердечно-сосудистых нарушений среди больных с акромегалией в 4-5 раз выше, чем в контрольной популяции.

Серьезной проблемой для значительного числа больных с акромегалией являются нарушения дыхательной системы. Частота злокачественных новообразований при акромегалии в 2 раза выше, чем в популяции.

Для акромегалии характерна гипертрофия всех внутренних органов (спланхномегалия). Легкие, печень и почки значительно превышают норму по размерам и массе.

Почти у всех больных развиваются и другие эндокринные нарушения.

Изменения функции надпочечников возникают при сдавлении аденомами кортикотрофов и

Внешний вид больных



Пациент с акромегалией в 25 и 45 лет



АКРОМЕГАЛИЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

нарушении синтеза АКТГ и проявляются картиной хронической надпочечниковой недостаточности.

Сахарный диабет имеет место у 25% больных. Главная особенность СД при акромегалии – это его резистентность к традиционным методам лечения.

Классификация акромегалии

По локализации патологического процесса выделяют две формы акромегалии:

- **гипофизарную**
- **гипоталамическую**

Различают несколько стадий заболевания:

- **преакромегалическую** (симптомы заболевания в большинстве случаев отсутствуют или мало выражены);
- **гипертрофическую** (наблюдается усиленный рост скелета и мягких тканей);
- **опухолевую** (преобладают признаки повышения внутричерепного давления и нарушения зрения, связанные с ростом опухоли);
- **кахектическую** (терминальную).

По степени активности различают:

- **активную стадию** акромегалии;
- **стадию ремиссии** акромегалии.

По характеру течения заболевания:

- **прогрессирующее;**
- **торпидное.**

Гигантизм

Повышенная продукция гормона роста в детском или юношеском возрасте на фоне открытых зон роста приводит к увеличению линейных размеров длинных трубчатых костей и формированию патологически высокого роста.

Для более объективного суждения о росте принято следующее положение: гигантским считается рост, превышающий более чем на 2 перцентили самый высокий нормальный рост для данного возраста, пола и национальности.

Если к моменту закрытия зон роста гиперсекреция гормона роста не прекращается, то на гигантизм наслаиваются симптомы акромегалии. Такая сочетанная патология гигантизм – акромегалия может развиваться у подростков. По определению известного Российского эндокринолога

Н.А. Шерешевского «гигантизм и акромегалия так тесно переплетаются, что невозможно сказать, где начинается одно и заканчивается другое».

Критериями для постановки диагноза гигантизма считается рост юношей более 200 см, а девушек – более 190 см., увеличивающийся размер обуви, наличие объемного процесса в области турецкого седла. Алгоритм диагностического поиска совпадает с таковым при акромегалии.

Основными направлениями диагностического поиска являются:

- **определение источника гиперпродукции СТГ**
- **исследование секреции СТГ**

Так как практически у всех больных акромегалией (98-99%) имеется аденома гипофиза. Рентгенологические изменения характерные для акромегалии представлены в таблице 1.

Более информативной является МРТ. При этом методе обследования визуализация проводится в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, что дает более четкую информацию о распространенности опухолевой ткани и позволяет лучше выявлять микро – и пико-

Таблица.1. Признаки акромегалии, выявляемые при рентгенографии

I Признаки аденомы гипофиза.

Явные:

- увеличение размеров турецкого седла
- двуконтурность турецкого седла

Косвенные:

- локальный или тотальный остеопороз спинки или стенки турецкого седла
- истончение стенки седла
- истончение передних и задних клиновидных отростков
- расширение входа в турецкое седло
- неровность участка внутреннего контура турецкого седла

II Признаки акромегалии при исследовании черепа

- Утолщение костей черепа.
- Гиперостоз внутренней пластинок лобной кости (эндокраниоз).
- Повышенная пневматизация костей лицевого черепа и пирамид височных костей.
- Гипертрофический остеопороз костей черепа.

III Признаки акромегалии при исследовании скелета

- Гипертрофический остеопороз позвоночника, костей и стоп.
- Увеличение толщины мягких тканей стопы (ТМТС) более 20-21 мм.

аденомы гипофиза (микроаденома – диаметр меньше 10 мм; пикoadенома – диаметр меньше 5 мм).

Лабораторную диагностику акромегалии начинают с исследования секреции СТГ. У здоровых людей уровень СТГ натощак колеблется от 0 до 10 нг/мл. Следует помнить и о том, что в ряде случаев наблюдается ложное повышение СТГ натощак. Если результаты определения СТГ натощак неубедительны, проводится **оральный глюкозо-толерантный тест (ОГТТ)** с параллельным определением гликемии и содержания СТГ в крови. Тест основан на том, что у здоровых лиц прием 75 г глюкозы в 94% случаев снижает уровень СТГ вплоть до минимально определяемых, а у больных с акромегалией он не снижается или парадоксально повышается.

Достаточно информативна и не сложна в проведении **проба с агонистами дофамина (L-Дофа, парлодел, бромкриптин)**. Прием этих препаратов вызывает повышение секреции СТГ у здоровых людей, а при наличии акромегалии уровень гормона наоборот, снижается, т.е. имеет место парадоксальная реакция. С помощью этой пробы можно не только верифицировать диагноз акромегалии, но и определить чувствительность к лечению агонистами дофамина, а также подтвердить наступлении ремиссии.

Предлагается также использовать **определение концентрации гормона роста в ночной или суточной моче**. Результаты многочисленных исследований показали хорошую корреляцию между данным показателем и содержанием СТГ и ИРФ-1 в кро-

ви. **Определение уровня соматотлиберина** в крови необходимо при подозрении на его эктопическую продукцию. В этих случаях у больных нет аденомы гипофиза, но обнаруживаются объемные образования в грудной или брюшной полости в сочетании с клиническими проявлениями акромегалии.

Самым надежным маркером гиперсекреции СТГ является повышение содержания ИРФ-1 в крови.

В 2000 году международный консенсус принял критерии, позволяющие исключить диагноз акромегалии (таблица 2).

Для уточнения гормональной активности аденомы и выбора оптимальной тактики терапии проводится **полное исследование гормонального профиля**.

Всем больным проводится офтальмологическое обследование (острота зрения, состояние глазного дна, периметрия).

Обязательно изучается углеводный, липидный и минеральный обмены, проводится тщательное клиническое обследование.

Дифференциальная диагностика акромегалии проводится с такими заболеваниями как гипотиреоз, пахидермопериостоз, болезнь Педжета, синдром множественной эндокринной неоплазии I-типа (МЭН-I-синдром), синдром Mc Gune – Albright, комплекс Карни, изолированная семейная соматотропинома и акромегалоидизм.

Лечение акромегалии

Хирургический метод лечения аденом гипофиза широко применяется при акромегалии. В случае радикальной операции нормализация секреции СТГ

происходит уже в раннем послеоперационном периоде, а уровень ИРФ-1 снижается до нормальных значений через месяц.

Применяются несколько способов оперативного вмешательства: трансфеноидальный, транскраниальный, комбинированный в 2 этапа (часть опухоли удаляется транскраниально, а через 2-3 месяца оставшаяся ткань – трансфеноидально). Способ оперативного вмешательства определяется индивидуально и зависит от размеров и распространения аденомы.

Лучевая терапия. Радиационные методы воздействия давно применяются в лечении акромегалии. Однако в настоящее время в связи с развитием микрохирургии и разработкой высокоэффективных медикаментозных средств показания к лучевой терапии сузились.

Протонотерапия как первичный метод лечения используется:

- при отказе больного от операции или невозможности проведения аденомэктомии;
- в случаях небольшого размера аденом (до 1,5 см в диаметре);
- при умеренной гормональной активности опухоли;
- при возрасте больных менее 55 лет.

Дистанционная телегамма-терапия в качестве первичного метода лечения показана при больших, неоперабельных опухлях гипофиза или в случае отказа больного от аденомэктомии.

Новый метод лучевой терапии – **стереотаксическая терапия или гамма-нож** позволяет

Таблица 2. Критерии исключения акромегалии

1. Случайный уровень СТГ < 0,4 нг/мл
2. Нормальный уровень ИРФ-1
3. Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ < 1 нг/мл (2,7 мЕг/л)
4. Средний интегрированный уровень СТГ за сутки < 2,5 нг/мл

АКРОМЕГАЛИЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Таблица 3. Осложнения лучевой терапии

1	Некроз ткани мозга
2	Нарушение зрения
3	Постлучевые энцефалопатии
4	При потонотерапии возможны: темпоральная эпилепсия, нарушения глазодвигательных нервов, развитие синдрома «пустого турецкого седла»
5	Постлучевая гиперпролактинемия (23-52%)
6	Гипопитуитаризм различной тяжести, через 10 лет у 50% (развивается постепенно, гипотиреоз у 10%, гипогонадизм у 6-38 %, надпочечниковая недостаточность у 30%)
7	Увеличение риска злокачественных новообразований головного мозга.

Таблица 4. Критерии ремиссии акромегалии

Степень ремиссии	Критерии ремиссии
Полная ремиссия	- отсутствие признаков активности - СТГ базальный < 2,5 нг/мл (5 мкМЕ/мл) - минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ < 1 нг/мл - нормальный уровень ИРФ-1
Неполная ремиссия	- отсутствие клинических признаков активности - минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ ≥ 1 нг/мл - повышенный уровень ИРФ-1
Отсутствие ремиссии	- наличие клинических признаков активности - минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ ≥ 1 нг/мл - повышенный уровень ИРФ-1

сузить размеры облучаемого поля и уменьшить время радиационного воздействия, но доступен только в некоторых крупных медицинских центрах мира.

Наряду с отсроченностью эффекта важным недостатком лучевой терапии является и довольно частое развитие осложнений при этом способе лечения (табл.3).

Медикаментозная терапия

Для проведения медикаментозной терапии акромегалии в настоящее время широко используется три класса препаратов.

Аналоги соматостатина
Агонисты дофамина

Антагонисты рецепторов гормона роста.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К

ЛЕЧЕНИЮ АКРОМЕГАЛИИ

Выбор тактики лечения акромегалии строго индивидуален, зависит от состояния пациента в момент выявления заболевания и, как правило, определяется такими факторами как:

- состояние зрения,
- характер роста и размер аденомы,
- уровень гормона роста,
- возраст больного,
- наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний,
- желание больного.

Применяемый метод или комбинация нескольких методов лечения должны привести к достижению конкретных целей: устранению клинических симптомов заболевания, нормализации секреции СТГ и уровня ИРФ-1 в крови, ликвидации источника гиперпродукции СТГ.

Богатый мировой опыт лечения акромегалии показал, что только нормализация содержания СТГ и ИРФ-1 в крови позволяет предотвратить развитие осложнений акроме-

галии, продлить жизнь больного и улучшить ее качество.

На основании консенсуса 68 ведущих нейроэндокринологов и нейрохирургов мира в мае 2000 года приняты строгие критерии оценки эффективности лечения акромегалии (табл. 4).

При верификации диагноза и выявлении микроаденомы или эндоселлярной аденомы гипофиза у лиц молодого и среднего возраста, бесспорно, методом первого выбора является трансфеноидальная аденомэктомия, которая позволяет добиться стойкой ремиссии уже в ранний послеоперационный период у 75-88% больных. В дальнейшем они нуждаются только в динамическом наблюдении эндокринолога и нейрохирурга.

Возможен и другой вариант – проведение только медикаментозной терапии. Препаратами первого выбора являются аналоги ССТ длительного действия: соматулин 30 мг, соматулин аутожел, сандостатин LAR.

В случае их неэффективности – пегвисомант. При отсутствии этих препаратов назначаются агонисты дофамина в больших дозах.

В случае отказа этой категории больных от операции возможно применение радиационной терапии (протонотерапия, телегамматерапия, гамма-нож) с последующим медикаментозным лечением до наступления эффекта от облучения.

Лица пожилого возраста подвергаются менее активному лечению. При небольших опухолях, не влияющих на зрение, с низкой гормональной активностью и без тенденции к росту, больные просто наблюдаются эндокринологом, нейрохирургом и окулистом. Если отмечается прогрессирование клинических симптомов акромегалии и увеличение размеров опухоли, возможна лучевая терапия с последующим медикаментозным лечением или только фармакотерапия.

Больным молодого и среднего возраста лечение начинают с аденомэктомии. Оперативное лечение проводится в редких случаях трансфеноидальным способом, а чаще транскраниально или комбинированным методом в 2 этапа.

В качестве эффективной предоперационной подготовки показана терапия аналогами соматостатина длительного действия в течение 3-6 месяцев. Это позволяет значительно улучшить состояние больных, уменьшить размеры аденомы и в ряде случаев использовать более щадящий трансфеноидальный доступ.

К сожалению, у этих пациентов процент успешных операций невелик. При больших опухолях удается добиться нормализации секреции СТГ не более чем у 20-30% больных, а при гигантских аденомах – никогда.

После оперативного лечения назначается гамма-терапия на межзачаточную-диэнцефальную область, а затем длительное медикаментозное лечение.

Если оперативное вмешательство невозможно из-за большого распространения аденомы, тяже-



лого общего состояния больного, нежелания самого больного или отсутствия условий для проведения операции, назначается гамма-терапия с последующим длительным медикаментозным лечением до развития эффекта от радиационного воздействия. Некоторым больным возможно только проведение фармакотерапии.

В послеоперационный период все больные нуждаются в регулярном наблюдении бригады врачей: эндокринолога, нейрохирурга, окулиста, а при необходимости, и других специалистов.

Через 1 месяц после операции исследуется уровень ИРФ-1 и СТГ на фоне ОГТТ, если в анализах нет отклонений от нормы, то больной просто наблюдается. В случае отсутствия ремиссии на восстановительный период назначается медикаментозная терапия, препаратами, тормозящими секрецию гормона роста.

Если из-за большого распространения опухоли, планировалась и была проведена субтотальная аденомэктомия или на гистологии выявлены признаки злокачественного роста, то после восстановительного периода сразу проводится лучевая терапия, а затем начинается медикаментозное лечение.

Повторный контроль секреции СТГ рекомендуется проводить через 3 и 6 месяцев, на фоне отмены препаратов за месяц до контрольного исследования. Если по-прежнему определяется высо-

кая концентрация гормона роста, то делается контрольная МРТ области турецкого седла, и в случае обнаружения аденоматозной ткани, проводится курс телегамматерапии в дозе 40-50 грэй. Сразу после облучения начинается терапия аналогами соматостатина длительного действия, а при их отсутствии агонистами дофамина. В редких случаях плохой переносимости или неэффективности аналогов соматостатина, показано лечение пегвисомантом. Медикаментозная терапия проводится до наступления эффекта от лучевого воздействия.

МРТ-контроль в течение первых 2-х лет проводится 1 раз в 6 месяцев, затем 1 раз в год.

Уровень СТГ исследуется каждые 6 месяцев у больных с ремиссией заболевания, а при проведении медикаментозной терапии по мере необходимости, но не реже 3-4 раз в год.

Для выявления гиперпролактинемии и гипопитуитаризма определяется уровень пролактина, ФСГ, ЛГ, половых гормонов, кортизола, тиреоидных гормонов. При необходимости назначается заместительная терапия.

Проводится симптоматическая терапия для коррекции изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, дыхательной дисфункции, лечение сахарного диабета и других симптомов акромегалии.

Тема: АКРОМЕГАЛИЯ

Акромегалия является тяжелым нейроэндокринным заболеванием, обусловленным хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) у лиц с завершенным физиологическим ростом, и проявляется патологическим диспропорциональным периостальным ростом костно-суставного аппарата, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, различных видов метаболизма, периферических эндокринных желез. Причиной заболевания в подавляющем большинстве случаев является гормонально-активная опухоль гипофиза (соматотропинома). При отсутствии своевременного и адекватного лечения прогрессирование заболевания приводит к стойкой инвалидизации и значительному сокращению продолжительности жизни. Смертность среди больных с акромегалией в 10 раз выше, чем в общей популяции, и около половины пациентов, которым не оказана своевременная медицинская помощь, умирают, не дожив до 50 лет. Основными причинами, приводящими к такому исходу, являются поражения сердечнососудистой системы и различных видов метаболизма.



В связи с этим всем пациентам с верифицированным диагнозом, даже в случаях мягкого проявления данного заболевания, необходимо назначение максимально раннего и активного (по международной терминологии – «агрессивного») лечения. Это предполагает устранение клинических симптомов заболевания, нормализацию секреции СТГ и инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1), ликвидацию источника избыточной продукции СТГ. Главные цели лечения – достижение стойкой ремиссии заболевания и контроль над размерами опухоли гипофиза. Важными условиями адекватного лечения являются максимальная безопасность и комфортность для пациента. Конечным итогом проводимого лечения становится оптимизация качества жизни больного.

Введение в 2000 году в практику строгих международных критериев ремиссии заболевания показало, что задача радикального лечения акромегалии до сих пор полностью не решена. В большинстве работ, посвященных изучению факторов неблагоприятного прогноза после транссфеноидальной аденомэктомии, к их числу относят размер, характер роста и инвазию опухоли, оцениваемые с помощью МРТ либо непосредственно во время удаления аденомы (А. Kazunori, 2010). Однако только дополнительное иммуно-гистохимическое исследование удаленной опухолевой ткани в комплек-

се с гормональными показателями может дать полную информацию о прогнозе биологического поведения опухоли, что, в свою очередь, позволит определить оптимальную тактику ведения больных акромегалией после транссфеноидальной аденомэктомии.

Несмотря на большое количество работ, посвященных оценке результатов различных видов лучевой терапии, отсутствуют данные об эффективности такого вида узкофокусированного метода, как

протонотерапия, при длительных сроках наблюдения за больными (до 20 лет) и использовании его в качестве метода первичной терапии.

В связи с необходимостью проведения дополнительной терапии с целью достижения полной ремиссии заболевания после хирургического и/или лучевого лечения, а также наличием немалого количества больных, для которых невозможно осуществление данных видов лечения ввиду наличия абсо-

лютных либо относительных противопоказаний, все большее значение приобретает медикаментозная терапия акромегалии. Исследования последних лет направлены на разработку патогенетической медикаментозной терапии, определение показаний к применению последней в качестве средства первичной терапии.

В последние годы при лечении акромегалии активно используются длительно действующие аналоги соматостатина.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

МОМУНДЫКОВА Г.А., КОСЕНКО Т.Ф.
Городская поликлиника №3, г. Алматы

Пациентка М., 31 год, состоит на Диспансерном учете с диагнозом: Акромегалия, активная стадия. Состояние после субтотальной эндоназальной аденомэктомии гипофиза. Диффузный зоб 2 степени. Анемия 1 степени.

В анамнезе: менструальная функция с 13 лет, 3-4 дня, через 30 дней. В последние 5 лет отмечает нарушения по типу нерегулярных месячных.

Половая жизнь с 18 лет, беременностей не было. Замужем с 25 лет, не предохранялась и не беременела в течение 5 лет. По этому поводу за врачебной консультацией не обращалась.

Начало заболевания с 2006 г., когда появились впервые сильные головные боли, при осмотре окулиста выявлена битемпоральная гемианопсия на красный цвет. Уровень СТГ 144 мМЕ/л при норме 02-13 мМЕ/л. На МРТ от 03.08.07 – Опухоль головного мозга. Консультация нейрохирурга – рекомендовано оперативное лечение. Установлен диагноз: Акромегалия, обусловленная аденомой гипофиза. 11.09.07 произведена операция: Трансфеноидальную субтотальную аденомэктомию соматотропиномы с эндо-инфра-супраселлярным ростом в ВМА г. Санкт-Петербург. Послеоперационный период – без осложнений. Консультация окулиста при выписке – положительная динамика в виде нормализации полей зрения. Уровень СТГ после операции – 20 мМЕ/л. Состояние после операции улучшилось, однако, полной ремиссии не отмечалось.

В феврале 2008 года начато медикаментозное лечение препаратом Соматулин 30 мг в/м каждые 2 недели. Уровень СТГ на фоне лечения снизился с 20 до 0,22 мМЕ/л. Контрольная МРТ – данных за продолженный рост нет. Последние месячные 23 апреля 2008 года, далее месячных не было. Последняя инъекция Соматулина – 5 мая 2009 года.

Заключение УЗИ от 30 мая: Беременность 5-6 недель.

Взята на диспансерный учет с диагнозом: Беременность 5-6 недель, JFF? Первичное бесплодие (5 лет). Акромегалия, активная стадия. Состояние после субтотальной аденомэктомии. Гипотиреоз 2 степени. Анемия 1 степени.

Во время беременности проводилось комплексное наблюдение специалистами акушер-гинекологом, эндокринологом, окулистом.

Уровень СТГ во время беременности 25 мМЕ/л, уровень пролактина 230 МЕ/л.

Беременность протекала без осложнений, внутриутробное развитие плода соответствовало нормальной гестации.

Родоразрешение путем операции Кесарева сечения произошло в плановом порядке в сроке беременности 37-38 недель в НЦАГ и П г. Алматы. Течение операции – без особенностей. Извлечен живой доношенный плод женского пола, весом 2750,0 гр., ростом 51 см, с оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов.

Выписана из стационара на 10 сутки, течение послеоперационного периода – без осложнений.

Период лактации продолжался до 2 месяцев. Наблюдение за развитием ребенка в течение 9 месяцев не выявило каких-либо патологических отклонений. Через 2 месяца ребенок переведен на искусственное вскармливание. Вновь начато лечение основного экстрагенитального заболевания Акромегалии препаратом Соматулин 30 мг каждые 2 недели. МРТ через 5 месяцев после родов – данных за продолженный рост нет.

В течение последних 2 лет пациентка продолжает находиться под наблюдением эндокринолога.

Получает Соматулин Аутогель в дозе 60 мг 1 раз в 28 дней. Уровень гормона роста и ИРФ-1 соответствуют компенсационным значениям. Ребенок растет и развивается соответственно возрасту (3 года).

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СОМАТУЛИНА

Стремительное и продолжительное снижение сывороточного гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 у пациентов, больных акромегалией и получавших лечение Ланреотидом Аутогель®: рандомизированное плацебо-контролируемое многоцелевое исследование со свободным сроком 52 недели



С. Мелмед, Д. Кук, Дж. Скопол, М. А. Гот, К. С. Л. Лем, Дж. Марек

Департамент здравоохранения, Кедарс-Синай Медицинский центр, Лос-Анджелес, Калифорния, США

Департамент здравоохранения, Орегонский Университет медико-санитарных дисциплин, Портленд, Орегон, США

Отделение Эндокринологии, Медицинский Клинический Университет, Мюнхен, Германия

Отделение Эндокринологии, 2-й Департамент здравоохранения, Национальный центр здоровья, Будапешт, Венгрия

Департамент здравоохранения, Университет Гонконга, Гонконг, Китай

3-й Департамент здравоохранения, 1-я школа медицинских наук, Карлов Университет, Прага, Чешская Республика

Ланреотид, аналог соматостатина (Somatuline®Ipsen), продемонстрировал эффективность в медицинском лечении акромегалии [8-11]. Somatuline Autogel® (Лан-Аутогель) (на рынке США известен как Соматулиновое® депо) – это насыщенная лекарственная форма ланреотида с пролонгированным высвобождением, поставляемая в стерильных, готовых к употреблению шприцах. Лан-Аутогель показывает хорошую эффективность в лечении акромегалии [12], включая длительную терапию [13-15], и обладает действием и безопасностью подобно октреотиду [16, 17]. Данная лекарственная форма аналога соматостатина также подразумевает упрощенное лечение посредством увеличения интервала между приемами лекарственного средства, повышенное соблюдение больным режима и схемы лечения и наличие возможности самостоятельного приема лекарственного средства пациентом [18]. После глубокой подкожной инъекции, контролируемый уровень высвобождения ланреотида поддерживает терапевтические показатели в течение 28-дневного периода лечения [19-21]. В настоящем исследовании (NCT номер 00234572) было проведено сравнение эффективности и безопасности однократной дозы Лан-Аутогеля и плацебо в большой интернациональной группе пациентов, страдающих акромегалией. Более того, исследование нацелено на подтверждение продолжительной эффективности и безопасности Лан-Аутогеля.

Методы

Пациенты

Все пациенты должны быть старше 18 лет и иметь активную форму акромегалии. Были отобраны пациенты, которые никогда не получали аналог соматостатина («Интактные») или дофаминовый агонист, либо прекратившие лечение более трех месяцев назад («Не получавшие лечение в течение трех месяцев»), если их средний уровень сывороточного гормона роста составлял при скрининге >5 нг/мл. Пациенты, по-

лучавшие аналог соматостатина или дофаминовый агонист, непосредственно перед исследованием («Ранее получавшие лечение») подвергались медицинскому вымыванию до тех пор, пока их средний уровень ГР не составил >3 нг/мл, и был увеличен как минимум на 100% от скрининговой оценки. Длительность вымывания зависела от интервала между приемами предыдущего лекарственного препарата: уровни ГР и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) были оценены после того, как два интервала приема лекарства истекли с момента последней инъекции. Если пациенты все еще не достигли критериев включения, через 14-42 дня разрешается проведение повторного определения. Пациенты исключаются, если они уже получали рентгенотерапию по поводу акромегалии в течение последних 3 лет или подвергались гипофизарному хирургическому вмешательству за 3 месяца до скрининга, либо предположительно ожидают такого лечения во время проведения исследования. Применение Лан-Аутогеля или антагонистов рецептора ГР в любое время перед началом исследования также является признаком исключения, как и беременность, лактационный период, заболевания печени или почек. Во время исследования запрещается применение аналогов соматостатина (отличных от Лан-Аутогель), дофаминовых агонистов или циклоспорина (по причине возникновения риска снижения абсорбции при совместном применении Лан-Аутогеля). Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами, предусмотренными Хельсинской Декларацией, а также законодательством государств, где проводились исследования, не зависимо от того, какое из них предоставляет большую защиту прав человека. Исследователи придерживались положений, изложенных в Руководстве надлежащей клинической практики.

План исследования

Лан-Аутогель применяется каждые 28 дней посредством глубокой подкожной инъекции 13 уколов. Исследо-

вание будет проведено в четыре этапа: первый этап – фаза вымывания для пациентов, уже подвергавшихся лечению, далее следует фаза двойного слепого анализа, во время которой пациенты получали одну инъекцию Лан-Аутогеля 60, 90 или 120 мг или плацебо. В следующей односторонней слепой фазе исследования, пациенты получали следующие три инъекции в той же дозировке, а группа плацебо была перераспределена на получение Лан-Аутогеля 60, 90 или 120 мг. В завершающей, открытой клинической фазе, дозировка может быть подтверждена титрованием в соответствии с биохимической реакцией, исходя из оценки по истечению 28 дней после пятой и девятой инъекций. На каждой стадии титрования, доза или повышалась, или снижалась на один дозированный уровень (30 мг), и в случае повышения, дозировка впоследствии не снижалась.

Оценка эффективности и безопасности

Средний уровень ГР определяется серией из семи образцов сыворотки, полученных в течение 30-минутных интервалов при скрининге и перед каждой инъекцией на 4, 13, 14, 15, 16, 32 и 52 неделях, либо во время досрочного прекращения. Для оценки уровней ИФР-1 в те же приемы взята однократная выборка сыворотки. И концентрация ГР, и концентрация ИФР-1 были измерены в одном центре посредством Анализа хемилюминесценции Nichols (Институт Диагностики Nichols, Калифорния, США). Границы выявления и количественного определения анализа ГР составили 0.01 и 0.15 нг/мл, соответственно, коэффициент вариаций для одного анализа соответствовал 2.6-7.9%, а коэффициент вариаций для разных анализов составил 4.7-6.6%. Для пробы ИФР-1, границы выявления и количественного определения составили 0.8 и 2 нмоль/л, соответственно, вариативность одного анализа составила 4.9-7.9%, а вариативность разных анализов составила 5.0-8.7%. Образцы сыворотки, взятые на 0, 4, 16, 36 и 52 неделях, прошли оценку на неспецифическую связь (НСС) с ланреотидом, и те, которые показали >30% НСС, подверглись анализу на присутствие антител к ланреотиду. Это было получено при сравнении замещений, полученных с применением ланреотида, октреотида и соматостатинов 14 и 28. Исследователи тщательно изучили симптомы акромегалии во время скрининга и на 0, 4, 16, 32 и 52 неделях; были проведены стандартные биохимические и гематологические анализы, физический осмотр и электрокардиограммы (ЭКГ) на 0, 4, 16 и 52 неделях. На 0, 16 и 52 неделях были проведены эхокардиография и УЗИ желчного пузыря. Был проведен ретроспективный централизованный анализ ЭКГ и эхокардиография, данные были изучены кардиологом. Неблагоприятные симптомы фиксировались при каждом плановом визите.

Статистический анализ

Основным критерием оценки эффективности является соотношение пациентов со >50% снижением в среднем уровней ГР от первичных данных за 4 недели. Каждая группа с различной дозировкой Лан-Аутогель сравнивалась с группой плацебо, так же как и объединенная группа Лан-Аутогель («Лан-Аутогель Все»). Исследовательский анализ основного критерия оценки эффективности выполнен со стратификацией на географические регионы (США и Евро-

па плюс Гонконг) с применением критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля (для лечебного эффекта) и пробы Бреслоу (для регионов с взаимодействием разных видов терапии). Вторичный основной критерий оценки эффективности включает действие на уровни ГР и ИФР-1 повторных инъекций Лан-Аутогеля в определенное время: соотношение пациентов со >50% снижением ГР в сравнении с начальными данными, ГР ≤ 2,5 нг/мл, или нормализованный ИФР-1, либо нормализованный ИФР-1 и ГР ≤ 2,5 нг/мл. В качестве критерия эффективности выступает также оценка симптомов акромегалии на начальном этапе и на 4, 16, 32 и 52 неделях исследования.

Также был осуществлен анализ данных безусловной эффективности с помощью критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля, с использованием оценки разницы соотношений Мантеля-Гензеля или логит-преобразования, рассматривая регион в качестве признака стратификации. Изменения в переменных продолжительной эффективности в сравнении с начальными данными проанализированы дисперсионным анализом, с использованием начального значения в качестве ковариаты. Для множественного сравнения с использованием точного критерия Фишера и изменением повторной пробы был выведен первичный основной критерий оценки эффективности. Выборка «Все пациенты начавшие лечение» – стали первичными пациентами для анализов на эффективность. Был выполнен анализ по полученным результатам, чтобы вычислить реакцию лечения (процент пациентов с ГР ≤ 2,5 нг/мл; процент пациентов с нормализованным уровнем ИФР-1 и процент пациентов, у которых наблюдаются оба критерия) по следующим начальным характеристикам: пол, возраст, раса, тяжесть акромегалии, предыдущее лекарственное лечение, история радиотерапии и хирургического вмешательства. Был установлен средний процент пациентов и 95%-е доверительные интервалы (ДИ).

Результаты

Пациенты

Были привлечены пациенты в 30 центрах восьми государств в США, Европе и Гонконге. Всего было профильтровано 220 пациентов и 111 рандомизировано. Изучаемый препарат получили 108 пациентов в двойной слепой фазе; 50% классифицированы как «Интактные» (n=15) или «Не подвергавшиеся лечению в течение 3 месяцев» (n=39), и 50% как «Получавшие ранее лечение» (n=54). Из них, 107 пациентов продолжили терапию в односторонней слепой фазе (один пациент выбыл по причине возникших после скрининга побочных явлений); 105 пациентов прошли двустороннюю слепую фазу и вступили в открытую клиническую фазу титрования дозы (2 человека выбыли по причине побочных явлений лечения). Исследование было завершено с 99 пациентами (четыре человека выбыли во время открытой фазы по причине неэффективности и два пациента вследствие возникновения побочных явлений [увеличение имеющейся менингиомы у одного пациента и альбуминурия, диабетическая нефропатия и периферический отёк у других]). В конце односторонней фазы завершающая дозировка Лан-Аутогель составила 60 мг для 34 пациентов, 90 мг для 36 пациентов и 120 мг для 37 пациентов; количество человек в каждой дозировке на конец

открытой клинической фазы составило 21, 15 и 69 человек, соответственно.

Характеристики на начальном этапе и статус предварительного лечения были одинаковыми в группах по дозировке (Таблица 1), за исключением того, что пропорционально больше «Интактных» и «Не подвергавшихся лечению в течение 3 месяцев» пациентов было рандомизировано в группу принимавших препарат в дозе 60 мг, чем в другие группы.

Первая инъекция

Через четыре недели после первой инъекции многие пациенты показали >50% снижение уровня ГР при приеме Лан-Аутогеля, чем при Плацебо (63, 52, 44, 90 и 0% пациентов «Лан-Аутогель Все» 60, 90, 120 мг и плацебо, соответственно). Все различия между группами, принимавшими Лан-Аутогель и плацебо, были статистически значимы ($P < 0.001$). На начальном этапе ни у одного из пациентов не наблюдались уровни $ГР \leq 2.5$ нг/мл (перед началом двойной слепой фазы). Однако, спустя четыре недели после первой инъекции, 34% (28/83) пациентов в группе «Лан-Аутогель Все» имели указанный уровень контроля ГР, в сравнении с отсут-

ствием (0/25) в группе плацебо ($P < 0.001$). Десять процентов (8/83) пациентов, получавших Лан-Аутогель, имели нормальный уровень ИФР-1 на начальном этапе, а соотношение было увеличено до 25% (21/83) после одной инъекции; 8% (2/25) в группе плацебо имели нормальные уровни ИФР-1 на начальном этапе, который уменьшился на 4% (1/25) через 4 недели после первой инъекции ($P < 0.05$ против группы «Лан-Аутогель Все»). Объединенный показатель уровней $ГР \leq 2.5$ нг/мл и нормализованных уровней ИФР-1 был отмечен у 16% (13/83) пациентов в группе «Лан-Аутогель Все» и 0% в группе плацебо, через 4 недели после первой инъекции. В целом, среднее (СО) значение концентрации ГР снизилось с 20.3 (30.0) до 8.1 (13.5) нг/мл за 4 недели, а среднее (СО) значение концентрации ИФР-1 с 744 (236) до 532 (262) нг/мл в группе «Лан-Аутогель Все». Данные снижения статистически важны при сравнении с группой плацебо (среднее значение ГР увеличено с 18.2 до 22.5 нг/мл, и среднее значение ИФР-1 увеличено с 702 до 733 нг/мл; $P < 0.001$ против групп Лан-Аутогеля). Анализы по географическим регионам показали одинаковую реакцию на лечение среди пациентов из США и из Европы/Гонконга.

Таблица 1. Характеристики на начальном этапе

Характеристики	Доза Лан-Аутогель			Плацебо (n=25)	Все пациенты (n=108)
	60мг (n=27)	90мг (n=27)	120мг (n=29)		
Возраст (годы), среднее (СО)	52.2 (16.6)	54.5 (14.2)	55.6 (12.1)	51.4 (12.7)	53.5 (13.9)
Вес (кг), среднее (СО)	80.1 (15.7)	81.5 (14.1)	87.1 (19.7)	86.4 (16.6)	83.8 (16.7)
Женщины, число (%)	14 (52)	18 (67)	13 (45)	12 (48)	57 (53)
Раса, число (%)					
Европеоидная	22 (81)	24 (89)	25 (86)	20 (80)	91 (84)
Азиатская	2 (7)	2 (7)	3 (10)	4 (16)	11 (10)
Негроидная	1 (4)	1 (4)	1 (3)	1 (4)	4 (4)
Латиноамериканская	2 (7)	0	0	0	2 (2)
Сыворотка ГР (нг/мл), среднее (СО)	24.6 (45.6)	17.4 (17.5)	19.0 (19.8)	18.2 (27.3)	19.8 (29.3)
Сыворотка ИФР-1 (нг/мл), среднее (СО)	710 (270)	728 (234)	791 (202)	702 (254)	735 (240)
Время прошедшее после диагностики (годы), среднее (СО)	5.5 (9.0)	6.4 (9.6)	7.4 (7.5)	6.5 (6.7)	6.5 (8.2)
Хирургическое вмешательство ранее, число (%)	15 (56)	15 (56)	15 (52)	14 (56)	59 (55)
Предыдущее лечение акромегалии радиотерапией, число (%)	3 (11)	4 (15)	2 (7)	3 (12)	12 (11)
Лечение акромегалии при скрининге, число (%)*					
Не проводилось лечения или прекращено ≥ 3 месяца назад	18 (67)	13 (48)	13 (45)	10 (40)	54 (50)
Ланреотид 30 мг	5 (19)	6 (22)	5 (17)	5 (20)	21 (19)
Октреотид длительного действия	4 (15)	6 (22)	9 (31)	8 (32)	27 (25)
Октреотид кратковременного действия	0	2 (7)	1 (3)	1 (4)	4 (4)
Допамиnergический агонист	1 (4)	1 (4)	1 (3)	1 (4)	4 (4)

* Пациенты могут получать более чем одно лечение

Фаза фиксированной дозировки

После следующих трех инъекций Лан-Аутогель в фазе фиксированной дозировки, контроль уровней ГР и ИФР-1 продолжал улучшаться. На 16 неделе, 72% пациентов имели >50% снижение уровня ГР в сравнении с начальным этапом, 49% имели уровень ГР ≤ 2.5 нг/мл и 54% нормализовали уровни ИФР-1 в группе «Лан-Аутогель Все» (Рис. 3а). Показатель восприимчивости дозировки проявил очевидное >50% снижение в уровнях ГР: немного более высокое со-

отношение проявилось в реакции в группе Лан-Аутогеля 120 мг в сравнении с группами, принимавшими 90 и 60 мг, хотя разница статистически незначима (P=0.056 для 120 против 90 мг и P=0.116 для 120 против 60 мг). В целом, среднее значение уровней ГР снизилось на 62.3% (СО 36.6%; средняя величина снижения оказалась 75.5%) с начального этапа до 16 недели при лечении с применением Лан-Аутогеля (P<0.001), а наибольшая дозировка вызвала значительно большее снижение, чем наименьшая доза (среднее

Таблица 2. Гормональная реакция на ланреотид (последнее возможное значение) изученная по демографическим характеристикам и симптомам заболевания на начальном этапе

	Среднее значение ГР ≤ 2,5 нг/мл			Нормализованный уровень ИФР-1			Среднее значение ГР ≤ 2,5 нг/мл и нормализованный уровень ИФР-1		
	%	n/N	95% CL	%	n/N	95% CL	%	n/N	95% CL
Пол									
Женщины	54.4	31/57	52.1, 79.2	59.6	34/57	45.8, 72.4	45.6	26/57	32.4, 59.3
Мужчины	48.0	24/50	33.7, 62.6	56.0	28/50	41.3, 70.0	36.0	18/50	22.9, 50.8
Возраст (лет)									
<40	28.6	4/14	8.4, 58.1	64.3	9/14	35.1, 87.2	28.6	4/14	8.4, 58.1
40-64	55.2	37/67	42.6, 67.4	59.7	40/67	47.0, 71.5	44.8	30/67	32.6, 57.4
65-74	52.6	10/19	28.9, 75.6	47.4	9/19	24.4, 71.1	36.8	7/19	16.3, 61.6
≥75	57.1	4/7	18.4, 90.1	57.1	4/7	18.4, 90.1	42.9	3/7	9.9, 81.6
Начальное среднее значение ГР (нг/мл)									
<10	66.7	34/51	52.1, 79.2	66.7	34/51	52.1, 79.2	49.0	25/51	34.8, 63.4
≥10	37.5	21/56	24.9, 51.5	50.0	28/56	36.3, 63.7	33.9	19/56	21.8, 47.8
Аналог соматостатина перед лечением									
Интактный	33.3	5/15	11.8, 61.6	40.0	6/15	16.3, 67.7	20.0	3/15	4.3, 48.1
Не подвергался лечению в течение 3 месяцев	38.5	15/39	23.4, 55.4	48.7	19/39	32.4, 65.2	33.3	13/39	19.1, 50.2
Принимавший лечение ранее	68.6	35/51	54.1, 80.9	70.6	36/51	56.2, 82.5	54.9	28/51	40.3, 68.9
Не знает	0.0	0/2	0.0, 84.2	50.0	1/2	1.3, 98.7	0.0	0/2	0.0, 84.2
Предварительная радиотерапия									
Да	41.7	5/12	15.2, 72.3	66.7	8/12	34.9, 90.1	33.3	4/12	9.9, 65.1
Нет	52.6	50/95	42.1, 63.0	56.8	54/95	46.3, 67.0	42.1	40/95	32.0, 52.7
Предварительное хирургическое вмешательство									
Да	59.3	35/59	45.7, 71.9	66.1	39/59	52.6, 77.9	50.8	30/59	37.5, 64.1
Нет	41.7	20/48	27.6, 56.8	47.9	23/48	33.3, 62.8	29.2	14/48	17.0, 44.1

Объединенные данные «Лан-Аутогель Все»

значение [CO] для 60 мг 53.0% [42.2%] против 120 мг 72.1% [33.0%]; $P=0.022$).

На 16 неделе, средние уровни ИФР-1 снизились в сравнении с начальным этапом. Подобным образом, для ИФР-1 показатель восприимчивости дозировки показал значительную разницу между дозами в группах принимавших 60 мг (среднее значение [CO] снижения в 32% [38%]) против 120 мг (54% [19%]; $P=0.002$). Подобная реакция после 16 недель лечения была в различных географических регионах.

Фаза титрования дозы

К 52 неделе, 82% всех пациентов (группа «Лан-Аутогель Все») показало среднее значение снижения в сыворотке уровня ГР >50% от начальных параметров и 54% имели уровень ГР ≤2,5 нг/мл; 59% пациентов нормализовали уровень ИФР-1, а 43% показали уровень ГР ≤2,5 нг/мл и нормализованный уровень ИФР-1. На 52 неделе уровни ГР и ИФР-1 значительно уменьшились в сравнении с начальным этапом, со средним снижением (CO) в 67.1% (32.0%; $P<0.001$) и 48.9% (28.6%), соответственно ($P<0.001$). Согласно схеме дозировки, пациенты которые менее всего отреагировали на терапию, получали более высокие дозы; средние значения уровней ГР и ИФР-1 оказались выше, а соотношение пациентов с ГР ≤2,5 нг/мл и нормализованным уровнем ИФР-1 ниже в группе с дозировкой 120 мг, чем в группе с дозировкой 60 мг. Среди пациентов, которым не потребовалось увеличение дозировки до 120 мг, 85% (29 из 34 пациентов) добились биохимического контроля (нормализовали уровень ИФР-1 и ГР ≤2,5 нг/мл).

Подмножества анализа

На 16 неделе (завершение фазы фиксированной дозировки), соотношение пациентов «Интактные» и «Не получавшие лечение в течение 3 месяцев» и «Получавшие ранее лечение» в каждой дозировочной группе было сбалансировано, несмотря на то, что оно не было стратифицировано по предыдущему лечению. К 52 неделе большинство «Интактных» и «Не получавших лечение в течение 3 месяцев» пациентов (82%) получали дозировку 120 мг, тогда как 49% из числа «Принимавших ранее лечение» получали эту же дозировку. Большинство переменных на начальном этапе не повлияли на лечение (Таблица 2). Однако, пациенты с менее сложным течением акромегалии на начальном этапе (ГР <10 нг/мл) показали наилучшую реакцию на лечение (среднее значение ГР ≤2,5 нг/мл), чем пациенты с более сложным течением заболевания (Таблица 2), и пациенты, имевшие ранее гипопифизарное хирургическое вмешательство, также лучше отреагировали на лечение.

Симптомы

В сравнении с исходными данными, у большинства пациентов симптомы акромегалии улучшились или стабилизировались. Между начальными данными и данными, полученными на 16 неделе, перспирация улучшилась или стабилизировалась у 94% пациентов, головная боль у 94%, суставная боль у 92%, утомляемость у 92%, отек конеч-

ностей у 93%, импотенция у 89% и олигоменорея у 100%.

Безопасность

В течение всех трех исследовательских фаз, 98 из 107 пациентов (92%), принимавших Лан-Аутогель, испытали как минимум одно побочное явление. Наиболее часто встречающимися побочными явлениями стали по своему характеру желудочно-кишечные симптомы, и случаи их возникновения возрастали при увеличении дозировки (Таблица 3). Большинство побочных явлений классифицировались как легкой или средней тяжести; 30% (32/107) пациентов испытывали тяжелые побочные действия. Тяжелые симптомы отмечены у 15% (7/46) пациентов при лечении с применением Лан-Аутогеля 60 мг, 17% (11/66) пациентов при лечении с применением Лан-Аутогеля 90 мг и 23% (17/74) пациентов при лечении с применением Лан-Аутогеля 120 мг (примечание: каждый из 32 пациентов, испытывавших тяжелое течение побочных явлений, мог быть посчитан несколько раз, если эти симптомы наблюдались у него при более, чем одной дозировке Лан-Аутогеля). Наиболее общие побочные явления, классифицированные как легкой или средней тяжести: боли в животе (7 пациентов, 7%), диарея (6 пациентов, 6%), и повышение артериального давления (3 пациента, 3%). Другие побочные явления тяжелой формы были отмечены у двух пациентов. Серьезные побочные явления тяжелой формы встретились у 17% (18/107) пациентов при лечении с применением Лан-Аутогеля, и у одного пациента (4%), получавшего плацебо. Лишь одно серьезное побочное явление, воспаление поджелудочной железы, связанное с передвижением камнеобразования в желчном пузыре, было рассмотрено, как результат исследовательского лечения. Фатальных исходов за время проведения исследования не отмечено. Один пациент выбыл по причине возникновения побочного явления от скрининга, три пациента, принимавшие 90 мг, и один пациент, принимавший 120 мг Лан-Аутогеля, выбыли вследствие возникновения побочных явлений (перелом, рак щитовидной железы, диабетическая нефропатия, увеличение существующей менингиомы), но ни одно из явлений не было связано с препаратом.

Не было отмечено никаких клинически важных изменений в гематологии, химических анализах или основных показателях состояния организма после разовой или повторной инъекции Лан-Аутогеля. Не было отмечено клинически важных изменений в содержании глюкозы в крови и HbA1c ни в одной из исследовательских групп



на 4, 16 и 52 неделях. Желчный конкремент и/или повышенная агрегация форменных элементов крови уже присутствовали у 30% (30/100) пациентов на начальном этапе (19/100 с желчным конкрементом и 14/100 с повышенной агрегацией форменных элементов крови; у трех пациентов наблюдалось и то и другое). В общей сложности, у 22 пациентов (26%), у которых на начальном этапе ультразвук не показал каких-либо нарушений, к концу исследования выявили желчный конкремент или повышенную агрегацию форменных элементов крови.

У большинства пациентов (72% [73/101]), показания ЭКГ соответствовали норме и остались нормальными к концу исследования; у 22 пациентов наблюдались отклонения в кардиограмме ЭКГ, как в начале, так и по завершению исследования, а у пяти пациентов показатели в начале исследования соответствовали норме, к концу исследования появились отклонения. Из числа всех пациентов, частота сердечных сокращений снизилась в среднем (СО) на 8.4 (14.8) ударов в минуту, и средние показатели интервалов ЭКГ изменились соответственно. Хотя все изменения от начального этапа оказались статистически важными, они вошли в клинически признанные пределы нормы. Данные эхокардиографии за время исследования не выявили значительных изменений, за исключением сокращения массы миокарда левого желудочка, которое параллельно имело место вместе с изменениями в весе пациента. В связи с этим, среднее значение (СО) конечного диастолического и систолического объемов левого желудочка снизились на 9.9 (20.3) и 5.4 (16.1) мл, соответственно. Клапанные регургитации были типичными для пациентов с акромегалией и не

показали каких-либо клинических важных изменений за все время проведения исследования.

У одного пациента в двух пробах (на начальном этапе и после первой инъекции) наблюдалось присутствие мнимых антител к Лан-Аутогелю. Однако, в дальнейших заборах антитела не были обнаружены; к 16 неделе данный пациент нормализовал уровни ИФР-1 и не имел аллергической реакции. У этого пациента проявился побочный эффект от лекарства – диарея лишь с 15 недели.

Обсуждение

Данное 52-недельное, четырехэтапное исследование в большом интернациональном коллективе неотобранных пациентов с акромегалией показало продолжительный контроль уровней ГР и ИФР-1 при 28-дневном лечении с применением Лан-Аутогеля. Схема испытаний позволила провести двойное слепое сравнение плацебо и однократной, рандомизированной дозировки Лан-Аутогеля 60, 90 или 120 мг. Дозировка была продолжена в фиксированной фазе в течение последующих четырех инъекций (с перераспределением пациентов группы плацебо) для исследования восприимчивости доз. Дозировка рассчитывалась согласно биохимической реакции в открытой клинической фазе титрования, которая имитировала реальную клиническую практику, за исключением того, что если дозировка увеличивалась, то ее уже не снижали.

Первичный результат эффективности, снижение уровня ГР в среднем на >50% в сравнении с данными на начальном этапе, был выбран, чтобы четко показать различные реакции на Лан-Аутогель и плацебо, через 4 недели после

Таблица 3. Количество пациентов, имевших побочные эффекты, возникшие во время применения препарата в течение 0-54 недель, дозировка при возникновении симптома

	Пациенты, испытывавшие нежелательное явление, возникшее во время применения препарата в данной дозировке (n (%))			
	Дозировка Лан-Аутогель			Всего (n=107)*
	60 мг (n=46)*	90 мг (n=66)*	120 мг (n=74)*	
Любое побочное явление	33 (72)	47 (71)	67 (91)	98 (92)
Любое желудочно-кишечное побочное явление	16 (35)	28 (42)	46 (62)	72 (67)
Наиболее часто наблюдаемые побочные явления				
Диарея	10 (22)	19 (29)	35 (47)	51 (48)
Холелитиаз	8 (17)	9 (14)	18 (24)	32 (30)
Боли в животе	5 (11)	9 (14)	11 (15)	23 (21)
Брадикардия	7 (15)	5 (8)	4 (5)	15 (14)
Артралгия	3 (7)	8 (12)	4 (5)	14 (13)
Анемия	3 (7)	6 (9)	4 (5)	13 (12)
Алопеция	5 (11)	3 (5)	7 (9)	13 (12)
Опухоль участка инъекции	2 (4)	2 (3)	8 (11)	11 (10)
Метеоризм	2 (4)	3 (5)	7 (9)	11 (10)
Тошнота	3 (7)	2 (3)	6 (8)	11 (10)

Данные – число (%) пациентов, побочные явления

* Число пациентов в колонке «Всего» – это общее количество пациентов в исследовании; число пациентов в остальных трех колонках – количество пациентов, получавших данную дозировку Лан-Аутогеля в течение всего периода исследования. Таким образом, один пациент включен в одну колонку.

первой инъекции. Такое снижение уровня ГР достигнуто среди 63% пациентов, принимавших Лан-Аутогель и ни у одного пациента, получавшего плацебо. Так как уровень устойчивого состояния ланреотида был достигнут после 3-4 инъекций [20], соотношение пациентов со средним значением уровня ГР $\leq 2,5$ нг/мл возросло, достигнув 49% всех пациентов к 16 неделе и 54% к 52 неделе исследования. Уровень контроля ИФР-1 также был повышен: 59% пациентов нормализовали показатели согласно возрастным характеристикам к 52 неделе, а 43% пациентов к 52 неделе добились контроля параметров и ГР, и ИФР-1.

Стоит отметить, что пациенты, получавшие ранее аналог соматостатина или допаминергический агонист, показали значительно лучший показатель эффективности, чем «Интактные» пациенты или «Пациенты не получавшие лечения в течение 3 месяцев исследования». К концу исследования, 69% «Пациентов ранее получавших лечение» имели уровень ГР $\leq 2,5$ нг/мл. Соответствующая пропорция была у 38,5% «Пациентов не получавших лечения в течение 3 месяцев» и у 33% абсолютно не получавших медикаментозного лечения пациентов. Похожий результат наблюдается и при нормализации уровней ИФР-1, соответствующие значения – 71, 49 и 40% к 52 неделе, соответственно. Данное наблюдение ясно объясняется, если мы считаем, что пациенты, получившие положительные результаты при лечении аналогами соматостатина, с наибольшей вероятностью продолжат эту терапию вплоть до начала исследования, тогда как те пациенты, которые не имели ранее положительной реакции на лечение, скорее всего, прекратят его перед исследованием. Количество пациентов, не получавших медикаментозного лечения, не могло быть необъективным относительно реакции на лечение.

Менее серьезное течение акромегалии на начальном этапе легче поддается лечению, чем тяжелое течение болезни, что выражается в более значительной степени эффекта лечения в конце исследования. Не все исследования аналогов соматостатина согласуются с наблюдением, например, работа Cozzi и др. с октреотидом не показала связи между действием и уровнями ГР и ИФР-1 на начальном этапе [22, 23]. У исследования имеется одно ограничение: отсутствие данных о размерах аденомы, которые бы дали информацию об уменьшении размеров опухоли.

Более того, предшествующее хирургическое вмешательство predisposes пациента к лучшей реакции на лечение с применением Лан-Аутогеля, такие данные исследования также констатируются для лекарственной формы ланреотида – микрочастицы [24]. Лишь несколько пациентов проходили ранее радиотерапию с целью уверенной оценки реакции на ланреотид.

Четко установлены естественные изменения в восприимчивости к аналогам соматостатина среди населения в целом, и есть предположения, что они происходят из различных выражений подтипов рецепторов соматостатина, особенно рецепторов 2 и 5 [25, 26].

Эффективность Лан-Аутогеля, продемонстрированная у большинства пациентов данного исследования, подверглась сравнению с ранее опубликованными данными по октреотиду [27]. В самом деле, результаты эффективности настоящего исследования почти идентичны результатам

исследования Cozzi et al. [22]. Двенадцатимесечное лечение с применением октреотида длительного действия с высоким уровнем повторяемости (LAR) привело к уровню ГР $< 2,5$ нг/мл у 54% пациентов и нормализовало уровень ИФР-1 в 61% случаев. Данная схожесть в эффективности между двумя аналогами соматостатина продемонстрирована во многих сравнительных исследованиях [28-31]. Обзор, проведенный в 2003 году, подытожил, что у выбранных пациентов при лечении октреотидом LAR результат был более эффективен, чем при медленном освобождении ланреотида для снижения уровней ГР и ИФР-1 [32], однако, последнее рассмотрение в литературе эффективности ланреотида и октреотида LAR показало, что Лан-Аутогель и октреотид LAR эквивалентны и в биологической, и в симптоматической регуляции состояния больных акромегалией [17]. В последних современных нормативах по лечению акромегалии также утверждается одинаковая эффективность препаратов октреотид LAR и Лан-Аутогель [33].

В завершении фазы фиксированной дозировки очевиден факт восприимчивости дозировки. Падение среднего значения уровней ГР и ИФР-1 было большим, а соотношение пациентов, достигших регуляции, выше среди участников группы принимавших 120 мг, в сравнении пациентами группы, в которой принимали препарат меньшей дозировки. Такая восприимчивость дозировки была инвертирована в течение фазы титрования дозы, так как пациенты, отреагировавшие на лечение хуже, подверглись титрованию дозы в сторону увеличения дозировок Лан-Аутогеля.

В целом, терапия с применением Лан-Аутогеля хорошо переносится, и случаев побочных явлений немного. Это отражается в высоком соотношении пациентов, оставшихся участвовать в исследовании: 99 из 111 пациентов рандомизированного лечения завершили исследование, и отказов от исследования по причине побочных действий препарата не было. Наиболее общими побочными явлениями, как и предполагалось, были желудочно-кишечного характера. Как мы видим во всех терапиях с применением аналогов соматостатина, имеется тенденция к увеличению случаев камнеобразования в желчном пузыре и повышенной агрегации форменных элементов крови за время проведения исследования. Однако, кардиологические данные были незначимыми, и изменения любого рода можно было ожидать в этой группе больных. Прием Лан-Аутогеля посредством глубокой подкожной инъекции показал незначительное иммуногенное воздействие, с мнимыми антителами к ланреотиду, выявленными лишь у одного пациента.

В заключение, Лан-Аутогель оказался эффективен при регуляции гиперсекреции ГР и ИФР-1 у больных акромегалией и продемонстрировал стремительное начало воздействия. Он хорошо переносится, а результаты исследования безопасности препарата схожи с аналогами соматостатина. Результаты подтвердили концепцию, что метод глубокого подкожного введения – и безопасен, и эффективен в сравнении с глубокими внутримышечными инъекциями, и 28-дневный режим введения соответствует порядку соблюдения больными режима и схемы лечения. Данные результаты поддерживают применение Лан-Аутогеля при длительном лечении акромегалии.

Список литературы находится в редакции