

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Клинический протокол  
диагностики и лечения:  
Аутоиммунный тиреоидит**

**Клинический протокол  
диагностики и лечения:  
Болезнь Иценко–Кушинга**

**Многофакторный подход  
к терапии сахарного  
диабета 2 типа**

**Общая и возрастная  
эндокринология  
тестостерона у женщин**

**Патогенетическая терапия  
дисметаболических  
полиневропатий**



**№ 14 (92), 2017**

**Эндокринология  
Тиреодология**



# Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства\* Тражента®

УТВЕРЖДЕНА Приказом председателя Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 28 августа 2017 г. № N010086

## Торговое название

ТРАЖЕНТА®

## Международное непатентованное название

Линаглиптин

## Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг

## Состав

Одна таблетка содержит *активное вещество* – линаглиптин 5 мг, *вспомогательные вещества*: маннитол, крахмал прежелатинизированный, крахмал кукурузный, коповидон, магния стеарат, оболочка *Опадрай® розовый 02F34337*: гипромеллоза 2910, титана диоксид (E 171), тальк, макрогол 6000, железа (III) оксид красный (E 172).

## Описание

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, светло-красного цвета, с гравировкой символа компании на одной стороне таблетки и гравировкой «D5» на другой стороне.

## Показания к применению

Препарат ТРАЖЕНТА показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа как дополнение к диете и физическим упражнениям с целью улучшения гликемического контроля:

**Монотерапия** При непереносимости метформина или при наличии противопоказаний к его применению вследствие почечной недостаточности.

**Комбинированная терапия** В комбинации с другими противодиабетическими лекарственными препаратами, в том числе с инсулином, пациентам с недостаточным гликемическим контролем

## Способ применения и дозы

**Дозировка** Рекомендуемая доза составляет 5 мг линаглиптина (1 таблетка) один раз в сутки. При назначении линаглиптина в комбинации с метформином, доза метформина должна поддерживаться, а линаглиптин принимают в качестве сопутствующего препарата.

При применении линаглиптина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина для снижения риска развития гипогликемии.

### Особые группы пациентов

**Почечная недостаточность** У пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. **Печеночная недостаточность** Исследования фармакокинетики показывают, что у пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется, однако достаточный клинический опыт в отношении таких пациентов отсутствует.

**Пациенты пожилого возраста** На основании возраста необходимости в коррекции дозы нет. Клинических данных у пациентов старше 80 лет недостаточно, поэтому необходимо проявлять осторожность при назначении в данной группе пациентов.

**Дети** Эффективность и безопасность применения линаглиптина у детей и подростков до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

**Способ применения** Препарат ТРАЖЕНТА принимается внутрь, независимо от времени и приема пищи. В случае пропуска, препарат следует принять как можно скорее. Не следует принимать двойную дозу в один и тот же день.

## Побочные действия

**Краткое описание профиля безопасности** В объединенном анализе плацебо-контролируемых исследований общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших плацебо, была аналогична той, что наблюдалась при приеме 5 мг линаглиптина (63,4% по сравнению с 59,1%). Частота прекращения терапии из-за нежелательных явлений была выше у пациентов, получавших плацебо, по сравнению с приемом 5 мг линаглиптина (4,3% по сравнению с 3,4%). Наиболее частым нежелательным явлением, согласно сообщениям, была гипогликемия, наблюдавшаяся при тройной комбинации линаглиптина, метформина и производного сульфонилмочевины составляющая 14,8% по сравнению с частотой 7,6%, наблюдавшейся при приеме плацебо.

В ходе плацебо-контролируемых исследований у 4,9% пациентов наблюдалась гипогликемия как нежелательная реакция при приеме линаглиптина. Из них 4,0% случаев были легкими, 0,9% – умеренной степени тяжести, а 0,1% случаев были квалифицированы как тяжелые. У пациентов, распределенных в группу, получавшую линаглиптин, наблюдалась повышенная частота возникновения панкреатита (7 случаев на 6580 пациентов, получавших линаглиптин, по сравнению с 2 случаями на 4383 пациентов, получавших плацебо).

**Табличный список нежелательных реакций** Из-за

влияния фоновой терапии на нежелательные реакции (например, на гипогликемию) нежелательные реакции анализировались и отображались на основании соответствующих режимов лечения (монотерапия, вспомогательный препарат при терапии метформином, вспомогательный препарат при комбинированной терапии метформином и сульфонилмочевинной, а также вспомогательный препарат при терапии инсулином).

Плацебо-контролируемые исследования включают исследования, в которых линаглиптин назначался в качестве:

- краткосрочной монотерапии в течение не более 4 недель;
- монотерапии в течение  $\geq 12$  недель;
- вспомогательного препарата при терапии метформином;
- вспомогательного препарата при комбинированной терапии метформином и сульфонилмочевинной;
- вспомогательного препарата при комбинированной терапии метформином и эмпаглифлозином;
- вспомогательного препарата при терапии инсулином совместно с метформином или без него.

Нежелательные реакции перечислены в порядке убывания абсолютной частоты. Частоты заданы как «очень часто» (1/10); «часто» (от 1/100 до < 1/10); «не часто» (от 1/1000 до < 1/100); «редко» (от 1/10 000 до < 1/1000); «очень редко» (< 1/10 000), «неизвестно» (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

\*на основании опыта пострегистрационного применения  
\*\* при повышении уровня липазы > 3xВГН, наблюдавшемся в клинических исследованиях

Класс системы органов / Нежелательная реакция	Линаглиптин (монотерапия)	Линаглиптин + метформин	Линаглиптин + метформин + производные сульфонилмочевины	Линаглиптин + инсулин	Линаглиптин + метформин + эмпаглифлозин
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>					
<b>Назофарингит</b>	нечасто	нечасто	неизвестно	нечасто	неизвестно
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
<b>Реакции гиперчувствительности (например, гиперреактивность бронхов)</b>	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто	неизвестно
<i>Нарушение со стороны метаболизма и питания</i>					
<b>Гипогликемия</b>			очень часто		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
<b>Кашель</b>	нечасто	нечасто	неизвестно	нечасто	неизвестно
<b>Нарушения со стороны ЖКТ</b>					
<b>Панкреатит</b>	неизвестно	неизвестно	неизвестно	нечасто	неизвестно
<b>Запор</b>				нечасто	
<b>Язвенный стоматит*</b>					
<i>Нарушения со стороны кожных покровов</i>					
<b>Ангioneвротический отёк*</b>	редко	редко	редко	редко	
<b>Крапивница*</b>	редко	редко	редко	редко	
<b>Сыпь*</b>	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто	
<b>Буллезный пемфигоид (пузырчатка)*</b>	неизвестно	неизвестно	неизвестно	неизвестно	
<i>Изменения лабораторных показателей</i>					
<b>Повышенный уровень амилазы</b>	редко	нечасто	нечасто	неизвестно	неизвестно
<b>Повышенный уровень липазы**</b>	часто	часто	часто	часто	часто

Опубликовано при поддержке филиала компании Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт мБХ в Республике Казахстан

\* Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Тражента®, утвержденная приказом № N010086 МЗ РК от 28 августа 2017 г., доступная на сайте [www.dari.kz](http://www.dari.kz)

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученных в ходе пострегистрационного опыта применения, имеют большое значение. Они необходимы для дальнейшего мониторинга соотношения «польза/риск» для лекарственного препарата. Просим работников здравоохранения сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

## Противопоказания

Сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; беременность, период лактации; детский возраст до 18 лет

## Лекарственные взаимодействия

**Оценка взаимодействий *in vitro*.** Линаглиптин является слабым конкурентным ингибитором CYP3A4 (изофермент CYP), обладает слабой или умеренной способностью необратимо ингибировать CYP3A4 за счет своего механизма действия, но не ингибирует другие изоферменты CYP. Линаглиптин не является индуктором изоферментов CYP.

Линаглиптин является субстратом для гликопротеина-P и ингибирует (в небольшой степени) опосредуемый гликопротеином-P транспорт дигоксина. На основании этих результатов и данных, полученных в исследованиях лекарственных взаимодействий *in vivo*, способность линаглиптина вступать в лекарственное взаимодействие с другими субстратами для P-гр считается маловероятной.

**Оценка взаимодействий *in vivo*.**

**Действие других лекарственных средств на линаглиптин** Приведенные ниже клинические данные свидетельствуют о низком риске клинически значимых лекарственных взаимодействий.

**Рифампицин.** Многократное применение линаглиптина 5 мг и рифампицина приводило к снижению AUC и  $C_{max}$  линаглиптина в стационарный период фармакокинетики соответственно на 39,6% и 43,8% и к снижению ингибирования базальной активности DPP-4 примерно на 30%. Клиническая эффективность линаглиптина, применяющейся в комбинации с активными индукторами P-гр, будет сохраняться, хотя может проявляться не в полной мере. Совместное введение с другими сильными индукторами P-гликопротеина и CYP3A4, например, карбамазепином, фенобарбиталом и фенитоином не изучалось.

**Ритонавир.** Совместное применение линаглиптина (однократная доза 5 мг внутрь) и ритонавира (многократный прием дозы 200 мг внутрь) увеличивало AUC и  $C_{max}$  линаглиптина, примерно в два и три раза соответственно. Несвязанная концентрация, которая обычно составляет 1% от терапевтической дозы линаглиптина, увеличилась в 4-5 раз после совместного назначения ритонавира. Имитация равновесной концентрации линаглиптина в плазме с ритонавиром или без него показала, что увеличение воздействия не связано с повышенным накоплением. Эти изменения фармакокинетики линаглиптина не считались клинически значимыми. Поэтому клинически существенные взаимодействия с другими ингибиторами P-гликопротеина/CYP3A4 не ожидаются, и изменений дозирования не требуется.

**Метформин.** Комбинированная терапия метформина (многократный ежедневный прием дозы 850 мг 3 раза в день) и линаглиптина в высшей терапевтической дозе (10 мг 1 раз в день) не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики линаглиптина или метформина.

**Производные сульфонилмочевины.** Комбинированная терапия линаглиптина внутрь (5 мг) и однократной дозы 1,75 мг глибенкламида (глибурид) не изменяет устойчивое состояние фармакокинетики линаглиптина.

**Воздействие линаглиптина на другие лекарственные препараты** В ходе клинических исследований, описанных ниже, линаглиптин не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глибенкламида, симвастина, варфа-

рина, дигоксина или оральных контрацептивных препаратов; таким образом, имеются данные исследований *in vivo*, говорящие о низкой способности данного препарата к взаимодействию с субстратами CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-гликопротеином и субстратами транспортеров органических катионов (ТОК).

**Метформин.** Совместное применение многократных суточных доз линаглиптина 10 мг и метформина (субстратом ТОК) 850 мг не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики метформина у здоровых добровольцев.

Таким образом, линаглиптин не является ингибитором транспортных молекул органических катионов.

**Производные сульфонилмочевины.** Совместное применение многократных пероральных доз линаглиптина 5 мг и однократной дозы 1,75 мг глибенкламида (глибурид) приводило к клинически несущественному снижению AUC и  $C_{max}$  глибенкламида на 14%. Поскольку глибенкламид метаболизируется в основном CYP2C9, эти данные также подтверждают вывод о том, что препарат ТРАЖЕНТА не является ингибитором CYP2C9. Клинически значимые взаимодействия не ожидаются и с другими производными сульфонилмочевины (например, глипизидом, толбутамидом и глимепиридом), которые, как и глибенкламид, в основном метаболизируются с участием CYP2C9.

**Дигоксин.** Многократное применение линаглиптина в дозе 5 мг в сутки и дигоксина в дозе 0,25 мг в сутки не оказывает влияния на фармакокинетику дигоксина у здоровых добровольцев. Таким образом, линаглиптин не является ингибитором опосредованного P-гликопротеином транспорта *in vivo*.

**Варфарин.** Многократное применение линаглиптина в дозе 5 мг в сутки, не изменяло фармакокинетику однократной дозы S(-) или R(+) варфарина, являющегося субстратом для CYP2C9.

**Симвастатин.** Многократные суточные дозы линаглиптина оказывали незначительное влияние на фармакокинетику симвастина (чувствительного субстрата CYP3A4) в равновесном состоянии у здоровых добровольцев. После ежедневного приема линаглиптина в высшей терапевтической дозе 10 мг и симвастина 40 мг в течение 6 дней, AUC симвастина увеличилась на 34%, а  $C_{max}$  в плазме на 10%.

**Оральные контрацептивные препараты.** Применение линаглиптина в дозе 5 мг с левоноргестрелом или этинилэстрадиолом не изменяет устойчивое состояние фармакокинетики этих препаратов.

## Особые указания

**Общие указания** Препарат ТРАЖЕНТА противопоказан пациентам с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

**Гипогликемия** Частота возникновения гипогликемии при монотерапии линаглиптином сопоставима с плацебо. Во время клинических исследований, где линаглиптин применяли в составе комбинированной терапии в сочетании с лекарственными препаратами, которые не вызывают гипогликемию (метформин), частота возникновения гипогликемии при приеме линаглиптина оказалась аналогичной у пациентов, принимавших плацебо. При назначении линаглиптина в комбинации с производными сульфонилмочевины (на фоне метформина) частота развития гипогликемии была выше в сравнении с плацебо. Производные сульфонилмочевины и инсулин вызывают гипогликемию. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении линаглиптина в комбинации с производными сульфонилмочевины и (или) инсулином. Возможно снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина.

**Острый панкреатит** При применении ингибиторов DPP-4 возможен риск развития острого панкреатита. В ходе пострегистрационных исследований было зафиксировано развитие острого панкреатита у пациентов, принимающих линаглиптин. Пациентов необходимо проинформировать о харак-

терных симптомах острого панкреатита. В случае развития панкреатита прием препарата ТРАЖЕНТА следует прекратить. При подтверждении острого панкреатита лечение с препаратом ТРАЖЕНТА не следует возобновлять. Пациентам с установленным диагнозом панкреатита в истории болезни необходимо проявлять особую осторожность.

**Беременность, период лактации и фертильность** Исследования по применению линаглиптина у беременных женщин не проводились. Исследования на животных не дают сведений о прямых или косвенных вредных воздействиях, относящихся к репродуктивной токсичности. В качестве меры предосторожности применение препарата ТРАЖЕНТА во время беременности не рекомендуется. Имеются фармакокинетические данные доклинических исследований об экскреции линаглиптина/ метаболитов с грудным молоком. Риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании не исключен. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/воздержании от терапии с применением линаглиптина следует принимать, учитывая преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины. Исследования по воздействию препарата на фертильность у людей не проводились. Исследования на животных не дают сведений о прямом или косвенном вредном влиянии на фертильность.

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами** Препарат не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Следует предупредить пациентов о риске развития гипогликемии, особенно при приеме в комбинации с производными сульфонилмочевины и /или инсулином.

## Передозировка

**Симптомы:** во время проведения контролируемых клинических исследований у здоровых испытуемых однократные дозы линаглиптина, достигавшие 600 мг (в 120 раз превышавшие рекомендуемую дозу), переносились хорошо. Данные применения доз, превышающих 600 мг, у человека отсутствуют.

**Лечение:** симптоматическое. В случае передозировки целесообразно использовать обычные поддерживающие меры, например, удалить не всосавшийся препарат из желудочно-кишечного тракта, при необходимости осуществлять клинический мониторинг и использовать клинические меры, принятые в учреждении.

## Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 3 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

## Условия хранения

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

## Срок хранения

3 года. Не использовать по истечении срока годности указанного на упаковке.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту

## Производитель

Вест-Вард Колумбус Инк., Колумбус, США

## Владелец регистрационного удостоверения

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Ингельхайм, Германия

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 14 (92), 2017

Эндокринология. Тиреодология



*Уважаемые читатели!*

*Перед вами очередной выпуск журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный эндокринологии и тиреодологии.*

*Номер начинается с клинических протоколов диагностики и лечения аутоиммунного тиреоидита и болезни Иценко-Кушинга.*

*В Астане 21 апреля 2017 года состоялось заседание совета ведущих экспертов Казахстана в области эндокринологии, кардиологии, нефрологии и терапии. В статье представили и проанализировали результаты международного крупномасштабного многоцентрового исследования LEADER<sup>®</sup>, изучавшего долгосрочное влияние Лираглутида на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.*

*В ноябре в Алматы также проходила конференция с международным участием «Сахарный диабет в Республике Казахстан – организация специализированной медицинской помощи», посвященная 5-летию Центра Диабета КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. Врачам-эндокринологам будут интересны клинические случаи эндогенного гиперкортицизма и гипокалиемического периодического паралича.*

*Клуб эндокринологов в этом номере посвящен дисметаболическим полиневропатиям. Сахарный диабет входит в тройку заболеваний, наиболее часто приводящих к инвалидизации населения и смерти. Актуальность проблемы обусловлена масштабностью распространения сахарного диабета. На сегодняшний день во всем мире зарегистрировано около 200 млн случаев заболевших, но реальное число больных примерно в 2 раза выше (не учтены лица с легкой, не требующей медикаментозного лечения, формой). В статьях авторы раскрывают новые методы диагностики и лечения этого заболевания. Ряд публикаций посвящен женскому здоровью.*

*Мы выражаем огромную признательность всем авторам от редакции и наших читателей.*

*Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!*

*С уважением, Дуйсеева Гульмира*

*С уважением, Дуйсеева Гульмира*

*С уважением, Дуйсеева Гульмира*

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

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

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:  
Анохина Г.А. (Киев)  
Абсеитова С.Р. (Астана)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусипов А.К. (Алматы)  
Дуцанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельпер М.Е. (Алматы)  
Изагуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Козлова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нургузаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:  
Карманова Нуртолкын

Журналисты:

Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Владимирская Валентина

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:  
050016 Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б  
БЦ «Сэт», офис 31А  
Тел: +7 (727) 327-72-45  
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Аутоиммунный тиреоидит .....	6
Клинический протокол диагностики и лечения: Болезнь Иценко-Кушинга .....	9

## СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИЙ

Совещание ведущих экспертов в области эндокринологии, кардиологии, нефрологии и терапии .....	14
Актуальные вопросы диабетологии .....	17
Современные тенденции в инсулинотерапии сахарного диабета I типа. ....	20

## ОБЗОРЫ

Поджелудочная железа как единый функционально взаимосвязанный орган. С.А. Баранов, В.М. Нечаев .....	24
Многофакторный подход к терапии сахарного диабета 2 типа: роль эмпаглифлозина в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Р. Касымалиева .....	28
Изменение функционирования репродуктивной системы мужчин с возрастом (лекция). А.В. Древаль .....	34
Глимепирид в современной гипогликемизирующей терапии: безопасность и эффективность. Л.А. Руюткина, М.Ю. Сорокин .....	39

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Глюкометр Сателлит Экспресс в оценке качества гликемического контроля у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию. И.А. Курникова, О.А. Скрипка .....	50
--	----

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай эндогенного гиперкортицизма при беременности. А.В. Чеканова, И.В. Комердус, Т.П. Шестакова, Ф.Ф. Бурумкулова, А.В. Древаль, Т.А. Бритвин .....	56
Гипокалиемический периодический паралич как мультидисциплинарная проблема (описание клинических случаев заболевания на фоне эндокринной патологии). К.А. Зординова, Г.М. Гуламова, А. Ербозым, С. Сеилханова, Т.Д. Ракова, Е.Ш. Кудабаев, А.Ж. Жанаев .....	60

## КЛУБ ЭНДОКРИНОЛОГОВ: ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Патогенетическая терапия дисметаболических полиневропатий. О.Е. Зиновьева, Ю.Ф. Казанцева .....	66
---	----

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

На всякий случай... В.В. Фадеев .....	75
Клиническая эффективность и безопасность линаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Е.В. Бирюкова, А.М. Мкртумян .....	90
Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин. С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, Ю.А. Тишова, Л.О. Ворслов .....	97
Лечение диабетической дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа препаратом Актовегин®. Е.Ю. Комелягина, М.Б. Анциферов .....	104

<b>НОВОСТИ</b> .....	108
----------------------	-----

# Клинический протокол диагностики и лечения: Аутоиммунный тиреоидит

Одобен  
Объединенной комиссией По качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от 18 августа 2017 года.  
Протокол №26

## 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

### 1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
E 06.3	Аутоиммунный тиреоидит

**1.2 Дата разработки/пересмотра протокола:** 2017 год.

### 1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АИТ – аутоиммунный тиреоидит  
св.Т4 – свободный тироксин  
св.Т3 – свободный трийодтиронин  
ТТГ – тиреотропный гормон  
ТГ – тиреоглобулин  
ТПО – Тиреопероксидаза  
ЩЖ – щитовидная железа  
АТ к ТГ – антитела к тиреоглобулину  
АТ к ТПО – антитела к тиреопероксидазе

**1.4 Пользователи протокола:** терапевты, врачи общей практики, эндокринологи.

**1.5 Категория пациентов:** взрослые.

### 1.6 Шкала уровня доказательности:

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

**1.7 Определение:** аутоиммунный тиреоидит – органо-специфическое аутоиммунное заболевание, являющееся основной причиной первичного гипотиреоза. Самостоятельного клинического значения при отсутствии нарушения функции щитовидной железы не имеет [1].

### 1.8 Классификация:

- атрофическая форма;
- гипертрофическая форма.

Клиническими вариантами являются ювенильный тиреоидит и фокальный (минимальный) тиреоидит.

Гистологически определяются лимфоидная и плазмочитарная инфильтрация тиреоидной ткани, онкоцитарная трансформация тиреоцитов (клетки Гюртле), разрушение фолликулов, уменьшение запасов коллоида и фиброз. Ювенильный тиреоидит проявляется умеренной лимфоидной инфильтрацией и фиброзом. При фокальном тиреоидите паренхиматозная деструкция и лимфоидная инфильтрация минимальны, клетки Гюртле отсутствуют.

Течение заболевания длительное, в фазе эутиреоза бессимптомное. АИТ, как правило, диагностируется на стадии первичного гипотиреоза и реже (в 10% случаев) дебютирует транзиторным (не более 6 месяцев) тиреотоксикозом.

Манифестный гипотиреоз, развившийся в исходе АИТ, свидетельствует о стойкой и необратимой деструкции паренхимы щитовидной железы и требует пожизненной заместительной терапии.

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

### Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

В течение первых лет жалобы и симптомы, как правило, отсутствуют. С течением времени могут появиться жалобы на отечность лица, конечностей, сонливость, депрессивное состояние, слабость, быструю утомляемость, у женщин – нарушение менструального цикла. Необходимо учитывать, что гипотиреоз развивается не у всех пациентов, примерно у 30% может быть только носительство антител к щитовидной железе.

Физикальное обследование: при гипертрофической форме АИТ щитовидная железа увеличена, плотной консистенции, поверхность ее «неровная»; при атрофической форме АИТ щитовидная железа не увеличена.

Лабораторные исследования:

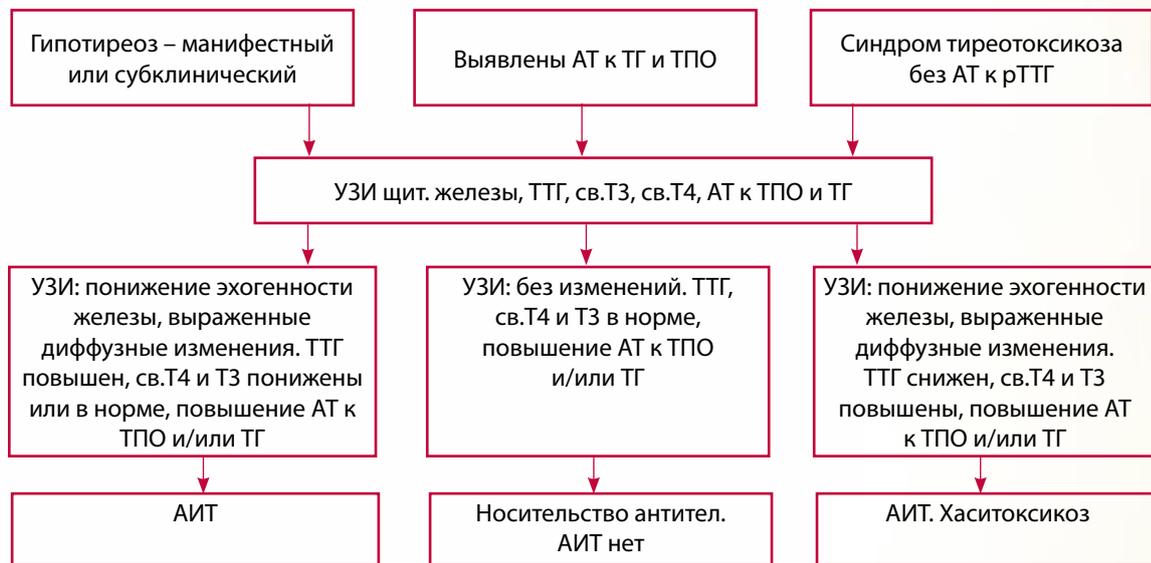
- Гормональный профиль: исследование ТТГ, св.Т3, св.Т4, антитела к тиреопероксидазе, антитела к тиреоглобулину.

Инструментальные исследования:

- УЗИ ЩЖ – кардинальный ультразвуковой признак – диффузное снижение эхогенности ткани;
- тонкоигольная пункционная биопсия – по показаниям.

Показаний для консультации специалистов: нет.

## 2.1 Диагностический алгоритм



«Большими» диагностическими признаками, сочетание которых позволяет установить АИТ, являются – первичный гипотиреоз (манифестный или субклинический), наличие антител к ткани щитовидной железы, а также ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии.

## 2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб)	Наличие синдрома тиреотоксикоза	Определение АТ к рТТГ	отсутствие высокого титра АТ к рТТГ

## 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

В настоящее время отсутствуют какие-либо методы воздействия на собственно аутоиммунный процесс в щитовидной железе. Медикаментозная терапия (препараты левотироксина) назначаются лишь при обнаружении гипотиреоза.

### 3.1 Немедикаментозное лечение

Режим: IV

Стол: диета №15

**3.2 Медикаментозное лечение:** единственное лекарственное средство – левотироксин натрия в таблетках.

Стартовая суточная доза при манифестном гипотиреозе:

- у пациентов до 60 лет – 1,6–1,8 мкг/кг;
- у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и старше 60 лет – 12,5–25 мкг с последующим увеличением на 12,5–25 мкг каждые 6–8 недель.

Принимать утром натощак не позже чем за 30 мин. до приема пищи. После приема тиреоидных гормонов в течение 4 часов избегать приема антацидов, препаратов железа и кальция.

Подбор поддерживающей дозы производят под контролем общего состояния, частоты пульса, динамического определения уровня ТТГ в крови. Первое определение производится не ранее 6 недель от начала терапии, далее до достижения эффекта – 1 раз в 3 месяца.

При субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ в сочетании с нормальным уровнем Т4 в крови и отсутствии клиники гипотиреоза) рекомендуется:

- повторное гормональное исследование через 3–6 месяцев с целью подтверждения стойкого характера нарушения функции щитовидной железы; если субклинический гипотиреоз выявлен во время беременности, терапия левотироксином в полной заместительной дозе назначается **немедленно**.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Тиреоидное средство	Левотироксин натрия	1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела пациента при развитии гипотиреоза	A

Перечень дополнительных лекарственных средств: нет.

**3.3 Хирургическое вмешательство:** нет.

### 3.4 Дальнейшее ведение:

После достижения клинико-лабораторного эффекта для определения адекватности дозы левотироксина 1 раз в 6 месяцев производят исследование ТТГ. Критерием адекватности заместительной терапии субклинического гипотиреоза является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови (0,5–2,5 мМЕ/л).

Пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и старше 60 лет целесообразно вести на дозах левотироксина, поддерживающих состояние субклинического гипотиреоза.

**NB!** Исследование динамики уровня антител к щитовидной железе с целью оценки прогрессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения.

**3.5 Индикаторы эффективности лечения:** полная ликвидация клинико-лабораторных признаков гипотиреоза у молодых, снижение его выраженности – у пожилых.

## 4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

**4.1 Показания для плановой госпитализации:** нет.

**4.2 Показания для экстренной госпитализации:** нет.

## 5. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

**5.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Таубалдиева Жаннат Сатыбаевна – кандидат медицинских наук, руководитель отдела эндокринологии, АО «Национальный научный медицинский центр»;
- 2) Мадиярова Меруерт Шайзиндиновна – кандидат медицинских наук, заведующая отделом эндокринологии КФ «УМС» Республиканский диагностический центр;
- 3) Смагулова Газиза Ажмагиевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинической фармакологии РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени М.О. Спандова».

**5.2 Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

### 5.3 Рецензенты:

- 1) Базарова Анна Викентьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии АО «Медицинский университет «Астана»;
- 2) Темиргалиева Гульнар Шахмиевна – кандидат медицинских наук, эндокринолог ТОО «Многопрофильный медицинский центр «Мейірім».

**5.4 Указание условий пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

### 5.5 Список использованной литературы:

- 1) Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. – М., 2002. – 218 с.
- 2) Браверманн Л.И. Болезни щитовидной железы. – М.: Медицина. – 2000. – 417 с.
- 3) Котова Г.А. Болезни органов эндокринной системы. Под редакцией Дедова И.И. – М.: Медицина. – 2002. – 277 с.
- 4) Лавин Н. Эндокринология. – М.: Практика. – 1999. – 1127 с.
- 5) Балаболкин М.И., Клебанов Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. – М.: Медицина. – 2002. – 751 с.
- 6) Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Диагностика и лечение гипотиреоза // Врач. – 2004. – №3. – С. 26–28.
- 7) Фадеев В.В. Йоддефицитные и аутоиммунные заболевания в регионе легкого йодного дефицита: автореф. ... докт. мед. наук. – Москва, 2004. – 26 с.
- 8) Пальцев М.А., Зайратьянц О.В., Ветшев П.С. и др. Аутоиммунный тиреоидит: патогенез, морфогенез и классификация // Архив патологии. – 1993. – №6 – С. 7–13.
- 9) Хмельницкий О.К., Елисеева Н.А. Тиреоидиты Хашимото и Де Кервена // Архив патологии. – М.: Медицина. – 2003. – №6. – С. 44–49.
- 10) Калинин А.П., Киселева Т.П. Аутоиммунный тиреоидит. Методические рекомендации. – Москва. – 1999. – 19 с.
- 11) Петунина Н.А. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48. – №6. – С. 16–21.
- 12) Каминский А.В. Хронический аутоиммунный тиреоидит (этиология, патогенез, радиационные аспекты) // Мед. часопис. Украина. – 1999. – №1 (9). – С. 16–22.
- 13) Кандрор В.И., Крюкова И.В., Крайнова С.И. и др. Антитиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т. 43. – №3. – С. 25–30.
- 14) American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules // AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. – Endocr. Pract. – 2006. – Vol. 12. – P. 63–102

# Клинический протокол диагностики и лечения: Болезнь Иценко–Кушинга

Одобен  
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от 18 августа 2017 года.  
Протокол №26

## 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

### 1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
E 24.0	Болезнь Иценко-Кушинга

**1.2 Дата разработки/пересмотра протокола:** 2013 год (пересмотрен 2017 г.).

### 1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АКТГ – адренокортикотропный гормон

БИК – Болезнь Иценко-Кушинга

СД – сахарный диабет

**1.4 Пользователи протокола:** врачи общей практики, терапевты, эндокринологи, нейрохирурги, невропатологи, офтальмологи.

**1.5 Категория пациентов:** взрослые.

### 1.6 Шкала уровня доказательности:

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

### 1.7 Определение [1]:

Болезнь Иценко-Кушинга – тяжелое заболевание, сопровождающееся появлением множества специфических симптомов и развивающееся вследствие повышенной продукции гормонов

коры надпочечников, что обусловлено избыточной секрецией АКТГ клетками гиперплазированной или опухолевой ткани гипофиза.

### 1.8 Классификация [1, 4]:

- Болезнь Иценко-Кушинга, обусловленная опухолью гипофиза;
- Болезнь Иценко-Кушинга, развившаяся в результате гиперплазии гипофиза.

\* Возможен эктопический синдром Кушинга у 10–15% [4].

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1, 2]:

### Диагностические критерии:

#### Жалобы на:

- прибавку массы тела и изменение внешности;
- общую слабость, слабость в мышцах рук и ног;
- снижение памяти;
- депрессию;
- боли в костях;
- головные боли.

При сборе анамнеза уточнить время появления и темпы прогрессирования симптомов, выяснить наличие сахарного диабета, косвенных признаков остеопороза (переломов позвонков, ребер), склонности к инфекциям, мочекаменной болезни, приема глюкокортикоидов.

**Физикальное обследование [1, 2]:** направлено на обнаружение синдрома гиперкортицизма:

- диспластическое ожирение (по «кушингоидному» типу);
- лунообразное лицо (матронизм);
- трофические изменения кожи – сухость, истончение, мраморность, подкожные кровоизлияния, широкие багровые стрии с минус-тканью, гиперпигментация кожи (потемнение кожных складок, послеоперационных рубцов, смуглость кожных покровов);
- артериальная гипертензия, глухость сердечных тонов;
- энцефалопатия;

- миопатия с мышечной атрофией;
- системный остеопороз, деформация позвоночника, пластоспондилит, ранняя остановка роста – при дебюте в детском и подростковом возрасте;
- нарушение углеводного обмена, СД;
- вторичный гипогонадизм;
- вторичный иммунодефицит.

### Степени тяжести БИК:

- **легкая** – характеризуется умеренной выраженностью симптомов заболевания; некоторые симптомы (остеопороз, нарушение менструальной функции) могут отсутствовать;
- **средняя** – характеризуется выраженностью всех симптомов заболевания, но отсутствием осложнений;
- **тяжелая** – когда наряду с развитием всех симптомов заболевания наблюдаются различные осложнения: сердечно-легочная недостаточность, гипертоническая почка, патологические переломы костей, стероидный диабет, прогрессирующая миопатия, связанная с атрофией мышц и гипокалиемией, тяжелые психические расстройства.

### Лабораторные исследования:

- исследование содержания свободного кортизола в суточной моче (2–3 определения);
- определение уровня кортизола в крови и слюне в ночное время (23:00–24:00);
- малая дексаметазоновая проба.

**Малая дексаметазоновая проба:** в первый день в 8.00 забор крови для определения исходного уровня кортизола; в 23.00 дают внутрь 1 мг дексаметазона. На следующий день в 8.00 забор крови для определения уровня кортизола проводится повторно.

У здоровых людей назначение дексаметазона приводит к подавлению секреции кортизола более чем в 2 раза или снижению его до уровня менее 80 нмоль/л.

### Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого гиперкортицизма:

- определение уровня АКТГ в сыворотке крови в утренние и ночные часы (ритм секреции АКТГ);
- большая дексаметазоновая проба.

**Большая дексаметазоновая проба** основана на подавлении продукции эндогенного АКТГ по принципу обратной связи, проводится при дифференциальной диагностике различных форм гиперкортицизма.

**Ночной тест.** В первый день в 8.00 производится забор крови для определения исходного уровня кортизола; в 24 часа 8 мг дексаметазона внутрь. На второй день в 8.00 – забор крови для повторного определения уровня кортизола.

При БИК уровень кортизола снижается на 50% от исходного. При синдроме эктопической продукции АКТГ снижение уровня кортизола более чем на 50% наблюдается редко. При надпочечниковой форме снижения кортизола нет [1, 2].

### По показаниям:

- тест с десмопрессином;
- тест с кортиколиберином.

Для уточнения состояния и выявления метаболических нарушений:

- биохимический анализ крови: калий (возможно снижение), натрий, кальций ионизированный (возможно повышение или нормальный уровень), щелочная фосфатаза (возможно повышение при наличии остеопороза);
- определение глюкозы в крови натощак: возможно повышение уровня гликемии;
- тест толерантности к глюкозе (при подозрении на развитие преддиабета – нарушение гликемии натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе);
- исследование липидного профиля: возможно нарушение липидного обмена;
- оценка коагулограммы: возможно снижение свертываемости крови;
- уровни ТТГ, св.Т4, ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона в сыворотке крови, ДГЭА – С (при подозрении на нарушение выработки других тропных гормонов);
- посев крови и мочи на стерильность и определение чувствительности к антибиотикам выделенной флоры (при наличии воспалительных осложнений).

### Инструментальные исследования [1, 2]:

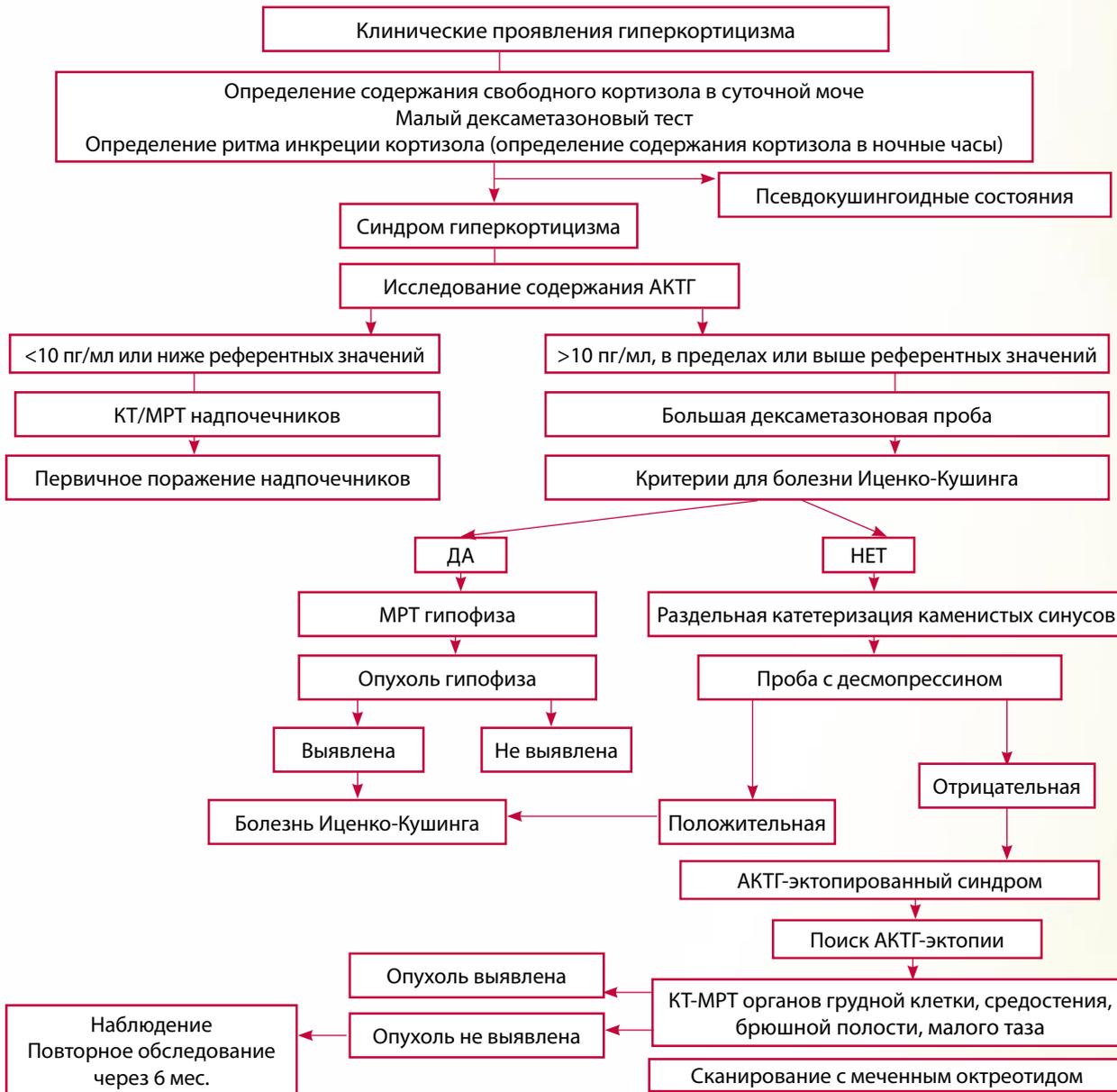
#### Топическая диагностика:

- МРТ головного мозга с контрастным усилением;
- исследование уровней АКТГ (и пролактина) при отдельной катетеризации нижних каменных синусов: для уточнения локализации источника повышенной продукции АКТГ;
- УЗИ надпочечников;
- КТ или МРТ надпочечников;
- МСКТ или МРТ органов грудной клетки, средостения, брюшной полости, малого таза (при подозрении на эктопическую секрецию);
- сканирование с меченым октреотидом;
- ЭКГ, Эхо-КГ;
- рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника;
- денситометрия поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедра: для подтверждения наличия остеопороза и наблюдение за динамикой его развития на фоне лечения;
- ФГДС;
- УЗИ органов брюшной полости;
- УЗИ органов малого таза.

#### Показания к консультациям специалистов:

- консультация офтальмолога: офтальмоскопия, периметрия;
- консультация нейрохирурга – для определения тактики ведения больного;
- консультация хирурга при АКТГ – для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения больного;
- консультация кардиолога – при наличии осложнений со стороны сердца;
- консультация радиолога – для решения вопроса о целесообразности проведения лучевой терапии.

## 2.1 Диагностический алгоритм: (схема)



## 2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Синдром экзогенного гиперкортицизма	Общность клинических проявлений гиперкортицизма	См. алгоритм, представленный выше	Отсутствие указаний в анамнезе на прием глюкокортикоидных препаратов
Синдром Иценко-Кушинга	Общность клинических проявлений гиперкортицизма	См. алгоритм, представленный выше	Доказанное отсутствие опухоли или изолированной гиперплазии надпочечника

**3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1, 2, 4]:** основное лечение заключается в оперативном удалении опухоли, секретирующей избыточное количество АКТГ и/или лучевой терапии, поэтому амбулаторно проводится лишь подготовка к оперативному лечению и послеоперационное ведение. Для этого используются аналоги соматостатина.

### 3.1 Немедикаментозное лечение:

**Диета:** гипокалорийная диета.

### 3.2 Медикаментозное лечение:

Хотя методом выбора лечения БИК считается селективная аденомэктомия, на амбулаторном уровне по показаниям возможно проведение патогенетической и симптоматической медикаментозной терапии.

Патогенетическая терапия заключается в применении аналогов соматостатина (октреотид, ланреотид, пасиреотид) [1].

Показана при:

- подготовке к оперативному лечению;
- после проведения лучевой терапии до реализации ее эффекта;
- после неудачного оперативного лечения [1, 4].

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Аналоги соматостатина	Пасиреотид	Подкожно	II B

Перечень дополнительных лекарственных средств в составе патогенетической терапии (менее 100% вероятности применения):

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Агонисты дофамина*	Каберголин	Внутрь	III C

\* Применение препарата после регистрации в РК.

В качестве симптоматической терапии применяют ингибиторы стероидогенеза.

**Ингибиторы стероидогенеза [1, 2]:**

Группа препаратов	Название препарата	Путь введения	Разовая доза (мг) Суточная (мг)	Кратность приема/сутки
Ингибитор стероидогенеза в надпочечниках	Кетоконозол	Внутрь	400–2000 мг/сут.	1–4

**3.3 Хирургическое вмешательство:** нет.

**3.4 Дальнейшее ведение:**

- в случае отсутствия ремиссии после оперативного лечения и (или) лучевой терапии больной получает медикаментозную терапию под наблюдением эндокринолога по месту жительства;
- в период титрования дозы лекарственного препарата контроль уровня кортизола в крови 1 раз в месяц, затем 1 раз в 2 месяца;
- для определения достижения ремиссии – отменить препараты на 1–2 месяца под контролем уровней кортизола и АКТГ в крови. При сохранении показателей на нормальном уровне лечение можно прекратить;
- при достижении ремиссии заболевания после аденомэктомии или многоэтапного лечения – контроль кортизола 1 раз в 3–6 месяцев и контрольная МРТ головного мозга 1 раз в год;
- лечение осложнений БИК – остеопороза, кардиопатии, энцефалопатии.

**3.5 Индикаторы эффективности лечения:**

- регрессия симптомов гиперкортицизма;
- стойкая нормализация уровня АКТГ и кортизола в плазме крови с восстановлением их суточного ритма и нормальной реакцией на малый тест с дексаметазоном.

**4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [1, 2]:**

**4.1 Показания для плановой госпитализации:**

- необходимость верификации диагноза БИК и определение тактики ведения;
- проведение трансназальной аденомэктомии под контролем нейронавигации в условиях ВСМП;

- в рамках динамического наблюдения и лечения осложнений БИК;
- проведение курса лучевой терапии.

**4.2 Показания для экстренной госпитализации:** нет.

**5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1, 2, 4–6]:** основное лечение заключается в оперативном удалении опухоли, секретирующей избыточное количество АКТГ и/или лучевой терапии.

**5.1 Немедикаментозное лечение:**

- **Диета:** гипокалорийная;
- Лучевая терапия в качестве второй линии терапии (иногда – первой линии).

Показания:

- возраст до 20 лет;
- отказ от нейрохирургического лечения;
- при наличии противопоказаний к нейрохирургическому лечению;
- доказанная БИК без четких признаков опухоли гипофиза при МРТ.

Наиболее успешно радиохирургическое лечение – облучение пучком протонов (эффективно у 88–92% пациентов в возрасте до 20 лет и 75–85% пациентов среднего возраста).

Улучшение гормонального статуса и состояния больного отмечают уже через 2–3 мес. после облучения. Ремиссия наступает через 6–12 месяцев. В период после облучения и формирования стойкой ремиссии заболевания возможно применение ингибиторов стероидогенеза.

**5.2 Медикаментозное лечение:** (проводится на амбулаторном уровне, смотрите пункт 3.2).

### 5.3 Хирургическое вмешательство [1, 2, 4–6]:

#### 1) Трансфеноидальной аденомэктомии:

Показания к аденомэктомии:

- четко локализованная по МРТ опухоль гипофиза;
- рецидив заболевания и подтвержденный на КТ или МРТ продолженный рост аденомы гипофиза в любые сроки после проведенного ранее нейрохирургического вмешательства.

Противопоказания к аденомэктомии [1]:

- тяжелые сопутствующие соматические заболевания, имеющие плохой прогноз;
- крайне тяжелые соматические проявления основного заболевания;
- специфические и неспецифические инфекционные заболевания.

#### 2) Адреналэктомия:

**Односторонняя адреналэктомия** в сочетании с облучением гипофиза проводится при среднетяжелых формах болезни, если больному по каким-либо причинам не проводится аденомэктомия [1, 2].

**Двусторонняя тотальная адреналэктомия** – проводится при тяжелой форме заболевания и прогрессировании гиперкортицизма [1, 2]. Двусторонняя адреналэктомия является операцией, направленной на спасение жизни больного, но не на устранение причины заболевания, поэтому ее надо сочетать с лучевой терапией для профилактики развития синдрома Нельсона (прогрессирование роста аденомы гипофиза при отсутствии надпочечников) [1].

#### 5.4 Дальнейшее ведение:

- в случае отсутствия ремиссии после оперативного лечения и/или лучевой терапии больной получает медикаментозную терапию под наблюдением эндокринолога по месту жительства;
- в период титрования дозы лекарственного препарата контроль уровня кортизола в крови производится 1 раз в месяц, затем – 1 раз в 2 месяца;
- для определения достижения ремиссии необходимо отменить препараты на 1–2 месяца под контролем уровней кортизола и АКТГ в крови. При сохранении показателей гормонов на нормальном уровне лечение прекратить;
- при достижении ремиссии заболевания после аденомэктомии или многоэтапного лечения – контроль кортизола 1 раз в 3–6 месяцев и контрольная МРТ турецкого седла 1 раз в год;
- лечение осложнений БИК – остеопороза, кардиопатии, энцефалопатии.

#### 6. Индикаторы эффективности лечения:

- регрессия симптомов гиперкортицизма;
- стойкая нормализация уровня АКТГ и кортизола в плазме крови с восстановлением их суточного ритма и нормальной реакцией на малый тест с дексаметазоном;
- количество ремиссий после аденомэктомий;
- отсутствие осложнений после оперативного лече-

ния (назальной ликвореи, синусита, гайморита, менингита);

- отсутствие осложнений при проведении терапии ингибиторами стероидогенеза (токсические реакции со стороны печени, почек).

## 7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

### 7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Базарбекова Римма Базарбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», председатель РОО «Ассоциации врачей-эндокринологов Казахстана»;

2) Досанова Айнур Касимбековна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования»;

3) Таубалдиева Жаннат Сатыбаевна – кандидат медицинских наук, руководитель отдела эндокринных нарушений АО «Национальный научно-медицинский центр»;

4) Смагулова Газиза Ажмагиевна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинической фармакологии РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени М. Оспанова».

### 7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов:

нет.

### 7.3 Рецензент:

Нурбекова Акмарал Асылыовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2 РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».

**7.4 Указание условий пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

### 7.5 Список использованной литературы:

1) Эндокринология: национальное руководство/под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 1112 с.

2) Д. Гарднер, Д. Шобек. Базисная и клиническая эндокринология. – 2016.

3) Клинический протокол диагностики и лечения болезни Иценко-Кушинга. – 2014.

4) Алгоритмы диагностики и лечения гипоталамо-гипофизарных заболеваний. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – Москва, 2011 г.

5) Тинсли Харрисон. Внутренние болезни. Книга шестая. – М., 2005. – 415 с.

6) Lynnette K. Nieman, Beverly M.K. Biller, James W. Findling, M. Hassan Murad, John Newell-Price, Martin O. Savage, Antoine Tabarin Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015; 100 (8): 2807–2831.

Источник: www.rcrz.kz

## Совещание ведущих экспертов в области эндокринологии, кардиологии, нефрологии и терапии

В Астане 21 апреля 2017 года при поддержке Представительства Ново Нордиск А/С в РК состоялось заседание совета ведущих экспертов Казахстана в области эндокринологии, кардиологии, нефрологии и терапии. В рамках мероприятия участники представили и проанализировали результаты международного крупномасштабного многоцентрового исследования LEADER®, изучавшего долгосрочное влияние Лираглутида на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Обсуждению общих вопросов сердечно-сосудистого риска при СД 2 типа и безопасности противодиабетических препаратов было посвящено выступление кандидата наук, доцента кафедры эндокринологии факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования АО «Медицинский университет Астана» Анны Базаровой. В частности, она представила новейшие сведения о взаимном неблагоприятном влиянии СД 2 типа и сердечно-сосудистой патологии.

«СД 2 типа – это опасное заболевание с тяжелыми сердечно-сосудистыми последствиями,

которые могут быть причиной смерти в 52% случаев», – отметила докладчик. Она также обосновала необходимость изучения долгосрочных эффектов применения сахароснижающих препаратов.

В ходе обсуждения актуальности формирования интегративного подхода к снижению сердечно-сосудистого риска совместными усилиями эндокринологов и кардиологов Анна Базарова, много лет бывшая главным внештатным эндокринологом Министерства здравоохранения РК, высказалась о том, что «взаимодействие эндокринологов с нефрологами, кардиологами и терапевтами – это новое требование времени, поскольку

совместные усилия при лечении таких пациентов позволяют получить лучший результат.

Одно из ключевых сообщений сделал профессор кафедры семейной и доказательной медицины интернатуры «Медицинского университета Астана» Алишер Идрисов. Он поделился с коллегами сведениями о мультифакторном подходе к терапии СД 2 типа с помощью инкретиновой терапии. Эксперт также осветил в своем докладе современные возможности менеджмента диабета с помощью многофакторного воздействия на все основные звенья его патогенеза и напомнил участникам о программах LEAD.





С большим интересом коллеги выслушали кандидата наук, руководителя отдела эндокринных нарушений Национального научного медицинского центра Жаннат Таубалдиеву. Она представила результаты пятилетнего исследования LEADER®, в котором участвовали 9340 пациентов, из них 82% – с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с сердечной недостаточностью.

Было показано преимущество лираглутида (1,8 мг) у больных СД 2 типа, имеющих сердечно-сосудистые заболевания или высокий сердечно-сосудистый риск, в виде достоверного снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 22%, общей смертности – на 15%, достоверного снижения первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, случаи нефатальных инфаркта миокарда и инсульта) – на 13%. Также было продемонстрировано достоверное уменьшение расширенной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, случаи нефатальных инфаркта миокарда и инсульта, реваскуляризация коронарных сосудов и госпитализация в результате нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности) на 12% по сравнению с плацебо. Частота случаев инфаркта миокарда без смертельного исхода, инсульта без смертельного исхода и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в группе лираглутида также была меньше, чем в группе плацебо [1, 2].

Необходимо отметить, что подобные преимущества сахароснижающей терапии в предотвращении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов до этого были подтверждены только в отношении эмпаглифлозина, терапия которым в отличие от лираглутида, к сожалению, показала негативный эффект в отношении нефатального инсульта [6].

На основании результатов исследования LEADER® эксперты говорят о наступлении новой эры в управлении СД 2 типа, которая началась с появлением препаратов, позволяющих предотвратить опасные для сердечно-сосудистой системы явления, такие как гипогликемии, связанные с использованием некоторых сахароснижающих препаратов.

В своем докладе доцент кафедры эндокринологии факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования «Медицинский университет Астана», автор клинических рекомендаций по ведению больных сахарным диабетом в условиях стационара, реанимационного отделения, а также больных с сопутствующей сердечно-сосудистой и бронхо-легочной патологией Варвара Зеленская проанализировала данные исследования LEADER® в области безопасности лираглутида с позиции связи терапии лираглутидом с риском развития острого и хронического панкреатита и рака поджелудочной железы, а также риска развития гепатобилиарной патологии. Осо-

бое внимание докладчик уделила коморбидности у пациентов СД2. По ее словам, эта особенность наблюдается у многих пациентов, а значит, необходимо учитывать диабетическую, кардиологическую и нефрологическую составляющую данного заболевания, при выборе терапии.

Далее, обсуждая перспективы дальнейшего применения лираглутида (Виктоза®) в лечении СД 2 типа в реальной клинической практике, эксперты Совета высказали мнение о необходимости внесения соответствующих изменений в национальные рекомендации по лечению СД 2 типа с учетом данных исследования LEADER®. При этом они подчеркнули наличие убедительной доказательной базы преимуществ лираглутида по сравнению с другими сахароснижающими препаратами в отношении комплексного патогенетического воздействия на компенсацию углеводного обмена и особенно улучшение сердечно-сосудистого прогноза.

Заведующая кафедрой внутренних болезней №2 АО «Медицинский Университет Астана», доктор наук, профессор, врач-кардиолог Гульнара Жусупова блестяще осветила вопрос: «Лираглутид и сердечно-сосудистая безопасность».

Оттолкнувшись от традиционного определения понятия «атеросклероз» докладчица перешла к дефиниции «атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание» – новому и более специфич-

ческому термину для определения сердечно-сосудистых событий при СД 2 типа. Данное определение еще раз показывает необходимость комплексного лечения сахарного диабета эндокринологами и кардиологами, так как контроль гликемии – главный фокус в ведении больных с СД 2 типа. Тем не менее, необходимо помнить, что исключительно гипогликемическая терапия не обеспечивает адекватного лечения пациентов с СД 2 типа. Необходимы контроль уровня липидов и артериального давления.

В своем докладе профессор Жусупова напомнила о том, что лираглутид снижает уровень липидов и профиль триглицеридов, ГПП-1 улучшает функцию миокарда при сердечной недостаточности, увеличивает поглощение глюкозы миокардом, улучшает функциональное восстановление после ишемии миокарда, инкретины уменьшают размер зоны инфаркта, ГПП-1 улучшает дисфункцию эндотелия [7, 8, 9]. Известно, что лираглутид ассоциируется с учащением ЧСС на 2–3 уд./мин. Тем не менее, у лираглутида не выявлено тенденции к удлинению интервала QT и частоте возникно-

вания аритмий, что было доказано в исследовании tQT и в пострегистрационных исследованиях в реальной клинической практике [10].

В ходе дискуссии эксперты обсудили снижение объема антигипертензивной и гиполипидемической терапии, потребности в инсулине и других сахароснижающих препаратах в группе лираглутида в сравнении с плацебо в исследовании LEADER®.

Кроме того, врачи проявили профессиональную заинтересованность в понимании нефропротекторного действия лираглутида и в том, что сердечно-сосудистые эффекты, продемонстрированные в исследовании LEADER®, не являются класс-специфическими для ГПП-1РА.

В работе Совета также приняли участие: завотделом эндокринологии Филиал «РДЦ – Корпоративный центр University Medical Center Дурманова А.К., заведующие кафедрами: интернатуры по ОВП Семипалатинского медицинского института М.Ж. Еспенбетова; эндокринологии МУА Г.Б. Туксайтова; главные эндокринологи: Актюбинской области Г.Н. Каликова, Павлодарской области Г.К. Мей-

рамова; Костанайской области Г.С. Молдахметова; Жамбылской области Б.Ш. Отаршиева; Карагандинской области З.М. Туткушбаева; Северо-Казахстанской области А.М. Чобанян, города Астаны Г.Ш. Темиргалиева, главный кардиолог УЗ Карагандинской области Н.К. Базарова, декан факультета общей медицины и стоматологии Карагандинского государственного медицинского университета (КГМУ) К.К. Толеубеков, главный нефролог управления здравоохранения Астаны Д.К. Туребеков.

Завершая совещание и обсуждая перспективы дальнейшего применения лираглутида (Виктоза®) в лечении СД 2 типа в реальной клинической практике, эксперты высказали мнение о необходимости внесения соответствующих изменений в национальные рекомендации по лечению СД 2 типа с учетом данных исследования LEADER®. Они подчеркнули наличие убедительной доказательной базы преимуществ лираглутида, в отношении комплексного воздействия на компенсацию углеводного обмена и улучшение сердечно-сосудистого прогноза.

*Валентина Владимировская*

#### Список литературы

1. Материалы докладов участников Экспертного Совета.
2. Marso S.P. et al. N. Engl. J. Med. – 2016. – DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
3. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care 2016; 39 Suppl 1: S1–112.
4. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
5. Guidance for Industry Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Silver Spring, MD: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.
6. Bernard Zinman et al., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. Engl J Med 2015; 373:2117–2128 November 26, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
7. Hermansen K. et al. Diabetes Obes Metab. – 2013; 15 (11): 1040–1048.
8. Basu et al. Am J. Physiol Endocrinol Metab. – 2007; 293: E1289–95.
9. Nyström et al. Am J. Physiol Endocrinol Metab. – 2004; 287: E1209–15.
10. Chatterjee D.J. et al. J. Clin Pharmacol. – 2009; 11: 1353–62.

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

# Актуальные вопросы диабетологии

**17–18 ноября 2017 года в Алматы проходила конференция с международным участием «Сахарный диабет в Республике Казахстан – организация специализированной медицинской помощи», посвященная 5-летию Центра Диабета КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.**

**В работе конференции приняли участие ведущие международные эксперты, были приглашены лекторы из Японии, стран СНГ. К мероприятию проявили интерес врачи различных специальностей: эндокринологи, терапевты, гастроэнтерологи, гепатологи – всего около 300 делегатов.**

На конференции обсуждались актуальные проблемы диагностики и лечения сахарного диабета, его осложнений и сопутствующих заболеваний. Были представлены современные международные стандарты терапии, клинические протоколы лечения, а также результаты последних научных исследований в области диабетологии.

В ходе конференции Ж.А. Аканов, руководитель Центра Диабета и директор Клиники внутренних болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, представил аудитории статистические и эпидемиологические данные о распространенности сахарного диабета и факторах риска развития его осложнений в регионах Казахстана. Были озвучены данные о частоте возникновения и причинах развития диабетической полинейропатии и реальной ситуации по диагностике и лечению тяжелых осложнений, таких как диабетическая стопа.

Диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия с преобладающим поражением нижних конечностей, которая получила название диабетическая полинейропатия (ДПН), одно из наиболее распространенных и тяжелых осложнений сахарного диабета (СД). Ее диагностика проводится на основе субъективных жалоб, наличия субклинических и клинических признаков нарушения функции периферических нервов у больных СД.

По данным разных исследований, ДПН встречается с одинаковой частотой у больных СД 1 и 2 типов.

Ее частота существенно увеличивается у больных СД 1-го типа через 5 и больше лет с момента начала заболевания, а у больных СД 2-го типа – ДПН нередко диагностируется в момент выявления диабета. Частота этого осложнения равняется 17–80%, в зависимости от критериев и методов диагностики нейропатии. В клинически выраженной форме ДПН наблюдается у 30–50% больных СД, субклинические ее формы, которые выявляются при электронейромиографическом исследовании, наблюдаются у 80% больных.

Нарушения периферической нервной системы являются одной из причин возникновения значительных морфофункциональных трофических, травматических, очень часто инфицированных поврежденных тканей дистальных участков нижних конечностей, что составляет синдром диабетической стопы (СДС). Данные многих исследований ДПН свидетельствуют о том, что удельный вес ДПН в развитии СДС с последующей ампутацией конечности составляет 87% ДПН, даже без деформации и язвы стопы, повышает риск ампутации в 1,7 раза, а при наличии деформаций – в 12 раз. Лечение этого осложнения дорогостоящее и далеко не всегда эффективно. Среди больных СД каждый год 5–10% страдают от развития диабетических язв, 1% в год нуждается в ампутации нижней конечности. Известно, что 50–70% всех нетравматических ампутаций ног в мире выполняется у больных СД. Следует отметить, что продолжительное вре-

мя до возникновения трофического поражения и развития синдрома диабетической стопы, ДПН протекает клинически бессимптомно и нуждается в активном выявлении врачами. Вот почему своевременная диагностика и лечение ДПН, как важнейшего фактора риска СДС, является актуальным.

Среди наиболее распространенных и подтвержденных современных теорий, которые объясняют патогенез диабетической нейропатии, доминируют две – метаболическая и сосудистая. Метаболическая теория базируется на гипотезе глюкозотоксичности, что объясняет развитие поражений нервной системы как результат токсического влияния высоких концентраций глюкозы на нервную ткань, наблюдающееся при недостаточном метаболическом контроле. Подтверждением данной гипотезы является то, что клиническое и морфологическое проявления диабетической нейропатии идентичны у больных сахарным диабетом 1- и 2-го типов – формы заболевания, кардинально отличающиеся по своей этиологии и патогенетическим механизмами развития. Общей для этих форм диабета является хроническая гипергликемия, и, как правило, наличие и выраженность хронических осложнений заболевания зависят от его продолжительности и степени компенсации метаболических нарушений. Убедительные доказательства в пользу данной гипотезы были получены в ходе широкомасштабных проспективных исследований (DCCT, UKPDS), которые проводились с целью выяснения влияния качества метаболического контроля на возникновение и эволюцию хронических осложнений сахарного диабета. Результаты, полученные в ходе этих исследований, свидетельствуют о том, что нормализация углеводного обмена снижает риск возникновения и прогрессирования хронических осложнений диабета, в том числе и нейропатии.

Теория сосудистых повреждений рассматривает патогенез диабетической нейропатии с позиции недостаточности *vasa nervorum*. Это одна из первых теорий, объясняющих патогенез диабетической нейропатии. Факты, которые подтверждают ее правоту, получены в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Утолщение базальной мембраны, агрегация форменных элементов крови, нарушение кровотока, повреждение эндотелия, изменение тонуса *vasa nervorum* характерны для больных диабетической нейропатией. В их происхождении принимают участие все вышеперечисленные патогенетические факторы, но особая роль в повреждении сосудистой стенки принадлежит продуктам свободно-радикального окисления. Регуляция сосудистого тонуса во многом зависит от состояния эндотелиальных клеток, которые вырабатывают ряд вазоактивных веществ – оксид азота, простаглицлин, эндотелийзависимый гиперполяризующий фактор, оказывающие местное вазодилатирующее действие. С другой стороны, эндотелий продуцирует также вещества, такие как эндотелин, супероксид анион и др., которые содействуют сужению кровеносных сосудов. Физиологическое равновесие между дилатационными и констрикторными факторами является непременным условием поддержания нормального тонуса и функции сосудов. Вследствие активации процессов свободнорадикального окисления повреждаются не только структурные элементы сосудистой стенки, но и подавляется продукция простаглицлина, оксида азота и, наоборот, увеличивается образование тромбосана и эндотелина, что приводит к нарушению физиологического равновесия между этими вазоактивными субстанциями, содействует вазоконстрикции, повышенному тромбообразованию, нарушению кровотока и тканевой гипоксии – факторов, которые лежат в основе деструктивных изменений нервной ткани.

До недавнего времени не существовало эффективных схем лечения диабетической нейропатии, и

лечебная тактика преимущественно заключалась в использовании больших доз витаминов группы В, физиотерапевтических процедур, обезболивающих средств. Тем не менее, клиническая практика показала довольно низкую эффективность подобного лечения. В 1948 году О'Кейном и Гунсалусом была открыта альфа-липовая кислота. Было показано, что это вещество играет важную роль в утилизации сахара и поддержании нормального энергетического обмена в клетке, функционирует как кофермент в мультиферментативных митохондриальных комплексах. Введение альфа-липовой кислоты в организм приводит к увеличению захвата глюкозы периферическими тканями, а ее совместное введение с инсулином содействует увеличению содержания на мембранах клеток белков-транспортёров глюкозы. Альфа-липовая кислота является одним из важнейших компонентов глутатионовой антиоксидантной системы, эффективной «ловушкой» для радикалов. Применение альфа-липовой кислоты у животных с экспериментальным диабетом, кроме улучшения метаболических показателей, предупреждало развитие и прогрессирование диабетической полинейропатии. Положительное влияние альфа-липовой кислоты на метаболизм нервных клеток было выявлено и на других моделях нейропатии. Тем не менее эффективность применения препаратов альфа-липовой кислоты в лечении ДПН было доказано сравнительно недавно.

Механизм нейропротекторного действия альфа-липовой кислоты прежде всего заключается в уменьшении последствий оксидативного стресса путем нейтрализации свободных радикалов. Как известно, их повреждающее действие является одним из ведущих механизмов развития диабетической нейропатии. На фоне препаратов альфа-липовой кислоты улучшается эндоневральное кровообращение, повышается скорость проведения импульса по нервному волокну, увеличивается содержимое макроэргических

соединений в скелетных мышцах больных моторной нейропатией. Эффективность альфа-липовой кислоты была убедительно продемонстрирована в многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследованиях «ALADIN» и «DEKAN».

Руководителем Центра диабета Ж.А. Акановым было отмечено, что на казахстанском рынке есть много препаратов альфа-липовой кислоты, среди которых оптимальным качеством и доступностью отмечен ДИАЛИПОН украинского производителя «Фармак». Альфа-липовая кислота признана ведущими специалистами эндокринологами неотъемлемой частью терапии ДПН и после многочисленных обсуждений включена в клинический протокол лечения диабетической полинейропатии с признанной степенью доказательной базы.

Из опыта работы казахстанских специалистов курс лечения ДИАЛИПОНОМ диабетической нейропатии нижних конечностей у больных сахарным диабетом, в том числе и пациентов с синдромом диабетической стопы, приводит к уменьшению нейропатических жалоб, а также улучшению объективных показателей течения нейропатии. У исследуемых больных не было выявлено неблагоприятных статистически возможных изменений ввиду наличия в составе препарата меглюминовой соли тиоктовой кислоты. Его эффективность подтверждена уменьшением субъективных и объективных проявлений нейропатии, а безопасность – отсутствием побочных реакций и ухудшений лабораторных общих клинических показателей.

По итогам работы конференции была принята резолюция, в которой отражены основные положения по клиническому ведению пациентов с сахарным диабетом и сопутствующим ему заболеваниям и осложнениям. В результате были созданы единые рекомендации по совершенствованию работы Центров диабета в различных регионах РК на основе мультидисциплинарного подхода к проблеме. ■

# Диалипон® Турбо

УТВЕРЖДЕНА Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан

**Торговое название** Диалипон® Турбо

**Международное непатентованное название** Нет

**Лекарственная форма** Раствор для инфузий 1,2%, 50 мл

**Состав** 1 мл препарата содержит **активное вещество** – меглюминовой соли альфа-липоевой кислоты 23,354 мг, что соответствует 12 мг альфа-липоевой кислоты **вспомогательные вещества:** N-метилглюкамин (меглюмин), полиэтиленгликоль 300 (макрогол 300), вода для инъекций

**Описание** Прозрачная желто-зелёного цвета жидкость

**Фармакотерапевтическая группа** Прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушения обмена веществ. Различные прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и обмена веществ. Тиоктовая кислота. Код АТХ А16А Х01

**Фармакологические свойства** **Фармакокинетика** Общий клиренс составляет 694 мл/минуту. Объем распределения – 12,7 л.

Альфа-липоевая кислота подвергается значительным изменениям при первичном прохождении через печень. Наблюдаются значительные межличностные колебания в системной доступности альфа-липоевой кислоты. Выводится почками, преимущественно в виде метаболитов. Образование метаболитов осуществляется в результате окисления козвими цепи и конъюгации. После однократного внутривенного введения в первые 3–6 часа с мочой выводится 93–97% α-липоевой кислоты или ее дериватов. Период полувыведения препарата из сыворотки крови составляет 10–20 минут.

**Фармакодинамика** Альфа-липоевая кислота – вещество, которое синтезируется в организме и выполняет функции козвими в окислительном декарбосилировании альфа-кетокислот; играет важную роль в процессе образования энергии в клетках. Способствует снижению уровня сахара в крови и увеличению количества гликогена в печени. Недостаток или нарушение обмена альфа-липоевой кислоты вследствие интоксикации или избыточного накопления некоторых продуктов распада (например, кетоновых тел) ведёт к нарушению аэробного гликолиза. Альфа-липоевая кислота может существовать в двух физиологически активных формах (окисленная и восстановленная), которым присуще антиоксидантное и антиоксидантное действия. Альфа-липоевая кислота влияет на обмен холестерина, принимает участие в регуляции липидного и углеводного обменов, улучшает функцию печени (вследствие гепатопротекторного, антиоксидантного, дезинтоксикационного действия). Альфа-липоевая кислота по фармакологическим свойствам подобна витамину В.

**Показания к применению** Диабетическая полинейропатия

**Способ применения и дозы** Препарат вводится внутривенно капельно. Диалипон® Турбо

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

бо вводят непосредственно из флакона (то есть без растворителя) взрослым в дозе 600 мг в сутки (содержимое 1 флакона) в течение минимум 30 минут. В связи с тем, что альфа-липоевая кислота чувствительна к воздействию света, флаконы следует хранить в картонной упаковке до непосредственного их применения. Курс лечения – 2–4 недели. В дальнейшем можно продолжить приём препарата в капсулах в дозе 600 мг в сутки.

**Побочные действия** Часто: Аллергические реакции: крапивница, экзема, зуд, дерматит в месте инъекции, ощущение жгучей боли **Редко:** Ощущение тяжести в голове; головная боль; тошнота; рвота; повышение внутричерепного давления; горячие приливы; потливость; затруднения дыхания

**Очень редко:** Анафилактический шок; судороги; диплопия; петехиальная сыпь, тромбоз; нарушение функции тромбоцитов (тромбоцитопатия, гипокоагуляция, геморрагическая сыпь (пурпура); гипогликемия (головное головокружение, повышенное потоотделение, головная боль, расстройство зрения); ощущение жгучей боли; боль в области сердца; тахикардия; изменение или нарушение вкусовых ощущений. При быстрой внутривенной инъекции возможны ощущения тяжести в голове, повышение внутричерепного давления, горячие приливы, потливость, тошнота, рвота, кратковременная задержка или затруднение дыхания, которые проходят самостоятельно.

**Противопоказания** Гиперчувствительность к препарату или к одному из его компонентов; состояния, которые могут привести к лактоацидозу (сердечная и дыхательная недостаточность, острая фаза инфаркта миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, дегидратация, хронический алкоголизм и т.п.); детский возраст до 18 лет; беременность и период лактации

**Лекарственные взаимодействия** Альфа-липоевая кислота усиливает действие инсулина и пероральных гипогликемических средств.

**Несовместимость.** *In vitro* Диалипон® Турбо вступает в реакцию с ионными комплексами металлов (например, с цисплатином), поэтому препарат может снижать их эффект. Диалипон® Турбо с сахарами образует труднорастворимые комплексные соединения. Из-за этого инфузионный раствор Диалипона® Турбо несовместим с растворами глюкозы, фруктозы, Рингера и растворами в составе которых есть соединения, вступающие в химическое взаимодействие с SH-группами или дисульфидными мостиками.

Нельзя применять вместе с препаратами, которые содержат соединения металлов (например, с препаратами железа, магния).

**Особые указания** Во время применения препарата Диалипон® Турбо используют свето-защитные чёрные пакеты, которые одевают на флакон. При проведении терапии препаратом Диалипон® Турбо больным сахарным диабетом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови. В отдельных случаях нужно умень-

шить дозы сахароснижающих средств, чтобы предотвратить развитие гипогликемии.

Под действием алкоголя снижается терапевтическая активность альфа-липоевой кислоты, поэтому следует воздержаться от употребления алкоголя во время лечения Диалипоном® Турбо.

**Применение в педиатрии.** Эффективность и безопасность применения препарата детям не установлены, поэтому препарат не применяют в педиатрической практике.

**Применение в период беременности или кормления грудью.** Препарат не следует применять в период беременности или кормления грудью из-за отсутствия достаточного опыта.

**Особенности влияния препарата на способность управлять транспортом или потенциально опасными механизмами** Особых предостережений нет, но в случае возникновения побочных эффектов препарата необходимо воздержаться от этого рода занятий.

**Передозировка** **Симптомы:** тошнота, рвота, головная боль, психомоторное возбуждение, головокружение, генерализованные эпилептические приступы и развитие лактоацидоза. При применении больших доз альфа-липоевой кислоты были сообщения о таких интоксикационных последствиях, как гипогликемия, шок, острый некроз скелетных мышц, гемолиз, диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови (DIC), угнетение функции головного мозга и расстройства внутренних органов.

Лечение должно проводиться в соответствии с современными принципами интенсивного лечения и в зависимости от симптомов. Эффективность применения гемодиализа, гемоперфузии и фильтрационных методов для ускорения выведения альфа-липоевой кислоты не доказана.

**Форма выпуска и упаковка** По 50 мл препарата разливают во флаконы из коричневого стекла 1 гидролитического класса, укупоренные резиновыми пробками для инъекционных флаконов и обжатые алюминиевыми крышками комбинированными с пластиковыми вставками или укупоренные крышками с откидными колпачками. На флаконы наклеивают этикетки – самоклейки.

По 1 или 10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках и соответствующим количеством пакетов из пленки полиэтиленовой черной вкладывают в пачку из картона. Допускается на пачку с 10 флаконами наклеивать этикетку – самоклейку для контроля открытия пачки.

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

**Срок хранения** 2 года. Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек** По рецепту

**Производитель** ПАО «Фармак», 04080, Украина, г. Киев, ул. Фрунзе, 63

Владелец регистрационного удостоверения ПАО «Фармак», Украина  
Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

Республика Казахстан, 050012  
г. Алматы, ул. Амангельды 59 «А»  
Бизнес-центр «Шартас», 9 этаж  
Тел.: +7 (727) 367-64-63  
Факс: +7 (727) 267-63-73  
Электронный адрес: Djabatova88@mail.ru

Фармак®

# Современные тенденции в инсулинотерапии сахарного диабета I типа

Среди всех больных сахарным диабетом (СД) в зависимости от характера его течения инсулинотерапия показана в 30–35% случаев. В настоящее время инсулинотерапия для пациентов с СД 1 типа остается пожизненной и единственным средством сохранения полноценной жизни. Несмотря на сложные механизмы патогенеза сосудистых осложнений диабета, которые являются причиной ранней инвалидизации и высокой летальности при сахарном диабете, установлено, что основной их причиной является гипергликемия. Впрочем, на развитие сосудистых осложнений диабета влияет не собственно высокое содержание глюкозы в крови, а гипергликемия, опосредованно участвующая в сложном многоступенчатом процессе их патогенеза. Поиск новых препаратов и схем лечения СД направлен на восстановление нарушенного углеводного обмена и возможность его сохранения в течение длительного времени, считает кандидат медицинских наук, руководитель службы клеточной терапии Национального научного медицинского центра (ННМЦ) Жаннат Таубалдиева, выступившая на X Международном конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан».



Медицина, основанная на доказательствах (Evidence-based medicine), – это совокупность методологических подходов к проведению клинических исследований, оценке и применению их результатов. В узком смысле «доказательная медицина» – это способ медицинской практики, когда врач применяет при ведении пациента только те методы, полезность которых доказана в доброкачественных исследованиях.

Проблема медицины, основанной на доказательствах, глубже, чем просто сбор, обработка и накопление информации. Реально можно говорить об изменении мировоззрения врача, о появлении нового врачебного кодекса, основанного на доказательствах, считает специалист с тридцатилетним общим практическим стажем в области эндокринологии, диабетологии, тиреоидологии, диагностики и лечения эндокринных детских заболеваний – сахарного диабета,

патологии щитовидной железы, надпочечников, гипофиза, нарушения обмена вещества, ожирения – Ж. Таубалдиева.

Однако доказательная медицина не ограничивается анализом результатов рандомизированных клинических исследований. Границы ее применимы к любой области медицинской науки, включая общие проблемы организации оптимальной системы здравоохранения

Мы – свидетели внедрения в медицину сложных технологий, точных методов диагностики. Изменился не только характер информации, но и возрос ее объем. Все это диктует закономерный переход к новому качеству медицинской практики, повышению ее эффективности. При этом имеются в виду как гуманистические аспекты этого направления, так и экономические, основанные на рациональном использовании национальных ресурсов, направленных на сохранение

здоровья. При подобном подходе важен баланс между экономикой, целесообразностью и гуманистическим направлением.

Методом внедрения научных исследований в практическое здравоохранение является создание клинических руководств и протоколов ведения больных. Применение протоколов позволяет врачу осуществлять выбор терапии не на основании мнений, а на основании доказательств. В Казахстане идет разработка протоколов ведения больных с социально значимыми заболеваниями.

Современная медицина приближается к точным наукам, но индивидуальный опыт и личность врача всегда имели и будут иметь важное значение. Клиницист, не использующий результаты контролируемых рандомизированных клинических исследований, подобен капитану, плывающему без компаса и карты. Но и врач, слепо следующий стан-

дартам и не имеющий собственного клинического опыта, не учитывающий индивидуальные особенности пациента, похож на человека, путешествующего по карте. Клиническое исследование, выполненное без соблюдения требований ICH-GCP, не является доказательным, научно обоснованным для оценки эффективности и безопасности, а отражает лишь субъективное отношение автора к рассматриваемому явлению, чаще всего с учетом уже известных данных авторитетных научных исследований. Золотым стандартом является клиническое исследование, выполненное в соответствии с правилами ICH-GCP. Наконец, как оказалось, качество клинического исследования тесно связано с соблюдением этических норм, т.е. клиническая наука и практика должны быть нравственны.

Несмотря на значительные достижения в области диабетологии, сахарный диабет (СД) вообще и особенно СД 1 типа все еще остается неизлечимым заболеванием, и для сохранения жизни и трудоспособности больной должен постоянно получать заместительную инсулинотерапию. Поэтому инсулинотерапия в связи с необходимостью поддержания состояния углеводного обмена близкого к норме, остается пожизненной, создавая трудности для больного и для врача.

Несмотря на сложные механизмы патогенеза сосудистых осложнений диабета, которые являются причиной ранней инвалидизации и высокой летальности при сахарном диабете, установлено, что основной их причиной является гипергликемия. Отметим, что на развитие сосудистых осложнений диабета влияет не собственно высокое содержание глюкозы в крови, а гипергликемия, опосредованно участвующая в сложном многоступенчатом процессе их патогенеза. Поиск новых препаратов

и схем лечения СД направлен на восстановление нарушенного углеводного обмена и возможность его сохранения в течение длительного времени.

Исследования показывают, что как частота сосудистых осложнений диабета, так и время их манифестации четко коррелирует со степенью компенсации СД. Благодаря устойчивой компенсации диабета, т.е. поддержанию нормальной (или близкой к нормальной) концентрации глюкозы в крови в течение длительного времени, удается отсрочить появление поздних осложнений СД.

Понимание значимости гипергликемии в механизмах развития сосудистых осложнений находит отражение и в изменении критериев компенсации углеводного обмена при СД. Эти критерии через определенные промежутки времени изменяются в сторону приближения показателей углеводного обмена у больных СД к значениям гликемии, наблюдаемым у практически здоровых лиц.

#### **Цели инсулинотерапии:**

- нормализация обмена глюкозы, идеальными считаются нормализация содержания глюкозы в крови натощак, недопущение после приема пищи избыточного повышения уровня глюкозы, гипергликемии, глюкозурии и гипогликемии, удовлетворительными – ликвидация клинических симптомов диабета, кетоза, избыточной гипергликемии, резко выраженной или недиагностируемой гипогликемии,
- оптимизация диеты и поддержание нормальной массы тела больного,
- нормализация жирового обмена,
- повышение качества жизни, т.е. достижение нормального образа жизни

больного,

- профилактика развития или сведение до минимума сосудистых и неврологических осложнений диабета.

Исходя из этого, основной задачей лечения сахарного диабета является достижение компенсации. Лечение СД носит комплексный характер и включает в себя несколько компонентов: диету, дозированную физическую нагрузку, обучение больного, контроль и самоконтроль состояния углеводного обмена; применение сахароснижающих лекарственных средств, профилактику и лечение поздних осложнений СД.

Диета должна быть физиологически полноценной, низкокалорийной, дробной, должна исключать легкоусвояемые углеводы, содержать достаточно клетчатки и 40–50% от общего количества жиров, содержащихся в продуктах, должно быть растительного происхождения.

Соотношение основных ингредиентов в суточном рационе больного не отличается от такового для здорового человека, т.е. около 60% от суточной калорийности пищи покрывается за счет углеводов, 24% – за счет жиров и 16% – за счет белков.

Многokратный (4–5-кратный) прием пищи в течение суток позволяет более адекватно моделировать взаимоотношения между уровнем инсулина и содержанием глюкозы в крови, приближаясь к показателям здорового человека.

Физические нагрузки и лечебная физкультура обязательны для больных СД. Объем физической нагрузки должен быть определен с учетом возраста больного, состояния сердечно-сосудистой системы и компенсации углеводного обмена. Любая физическая нагрузка сопровождается снижением уровня глюкозы в крови, а интенсивность его снижения определяется двумя факторами: повышением скорости поглощения глюкозы

из крови работающей мышцей и ускорением всасывания инсулина из места его введения благодаря усилению кровообращения при повышенной физической активности. Эти два фактора могут способствовать развитию гипогликемической комы, поэтому в день занятия физкультурой инъекцию инсулина необходимо сделать в область живота, а непосредственно перед физической нагрузкой принять дополнительно небольшое количество углеводов. Обычно рекомендуется 20 г углеводов до занятий физкультурой и через каждые 60 мин., если занятия продолжаются.

В случае, если занятия физкультурой требуют больших физических затрат или продолжительны по времени, то углеводы принимают по 40 г каждый час, а доза инсулина в этот период должна быть снижена.

Регулярные тренировки способствуют нормализации липидного обмена, улучшают микроциркуляцию, активируют фибринолиз, нормализуют повышенную секрецию катехоламинов в ответ на стрессовую ситуацию, что в итоге предотвращает развитие сосудистых осложнений (ангиопатии). У больных СД, регулярно занимающихся физкультурой, отмечены стабилизация, а у ряда пациентов регресс сосудистых осложнений сахарного диабета.

Многолетние исследования показывают, что обучение больного и выполнение им всех рекомендаций, которые он получил в период обучения в школе больного СД, способствуют снижению уровня гликированного гемоглобина в крови на 0,9–1,5%.

В процессе обучения больной должен получить четкое представление о ежедневном режиме и проведении манипуляций для поддержания стабильного течения СД: выполнение рекомендаций по диете, умение проводить определение содержания глюкозы в крови и моче, рассчитать количество хлебных единиц в продуктах питания, принимаемых в

конкретное время дня, и рассчитать при этом необходимую дозу инсулина. Кроме того, ему необходимо научиться поддерживать нормальный образ жизни – отказ от курения, сокращение до минимума алкоголя, соблюдение времени сна, отдыха и рабочей активности.

Инсулиноterapia назначается всем больным СД 1 типа, которые составляют до 7–10% популяции больных диабетом.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ и Международной диабетической федерации рекомендуется использование для лечения детей, подростков и беременных женщин, страдающих СД, генно-инженерного (рекомбинантного или биосинтетического) инсулина человека, для терапии взрослых больных СД 1 типа – инсулина человека.

Симптомы дефицита инсулина: сухость во рту, жажда, сухость кожи, снижение веса на фоне повышенного аппетита, диабетическая ретинопатия и нефропатия, прогрессирование почечной недостаточности, диабетическая нейропатия, ангиопатия.

Определение гликемии в момент обращения предполагает выявление гипергликемии – повышение уровня глюкозы в крови выше верхней границы нормы, которая составляет натощак 7 ммоль/л, 8,4–11 ммоль/л после еды, определение ацетона в моче. При нарушении сознания необходимо определить рН крови. При значительном, до 6,3%, превышении нормы, рН – 7,3 (норма) определяется сахарный диабет (СД) 1 типа и нужна экстренная госпитализация пациента.

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA<sub>1c</sub> включает два критерия: отсутствие осложнений или риска тяжелой гипогликемии или их наличие. Первое характерно для молодого – в 6% случаев, среднего – 6,5% или пожилого возраста – 7,5%. Второе, соответственно, для 7%, 7,5% и 8% случаев.

Индикаторами эффектив-

ности терапии являются достижение индивидуальных целей гликемии и HbA<sub>1c</sub>, повышение мотивации к самоконтролю и отсутствие осложнений СД.

Благодаря своей мономерно-димерной структуре инсулин глулизин быстрее всасывается в кровь и утилизирует глюкозу, чем инсулин аспарт с его гексамерной структурой, стабилизированной ионами цинка, считает Жаннат Таубалдиева.

Инсулин глулизин – инсулин ультракороткого действия, аналог человеческого инсулина, по силе действия равен обычному инсулину человека. При подкожном введении инсулин глулизин начинает действовать быстрее и имеет меньшую длительность действия, чем растворимый инсулин человека. В инсулине глулизине аминокислота аспарагин человеческого инсулина в позиции В3 замещена на лизин, а аминокислота лизин в позиции В29 замещена на глутаминовую кислоту, что способствует более быстрому всасыванию препарата.

Инсулин глулизин, который был введен за две минуты до приема пищи, обеспечивал такой же гликемический контроль после еды, что и растворимый инсулин человека, который вводили за полчаса до приема пищи.

Препарат введенный через 15 минут после начала приема пищи, давал такой же гликемический контроль после приема пищи, что и растворимый инсулин человека, который вводили за две минуты до приема пищи.

Инсулин глулизин, как инсулин и другие аналоги инсулина, регулирует обмен глюкозы, что является наиболее важным его действием. Он снижает уровень глюкозы в плазме крови за счет стимулирования ее поглощения периферическими тканями, в особенности скелетными мышцами и жировой тканью, а также угнетения образования ее в печени. Препарат увеличивает синтез белка и ингибирует липолиз в адипоцитах, протеолиз.

У пациентов с ожирением инсулин глужизин также сохраняет свои характеристики быстрого действия.

Время достижения 20% от полной площади под фармакокинетической кривой концентрация – время составляло 114 мин для инсулина глужизина, 150 мин для растворимого инсулина человека, 121 мин для инсулина лизпро, а площадь под фармакокинетической кривой концентрация – время (в пределах первых двух часов), которая отражает раннюю гипогликемическую активность, составляла 427 мг/кг для инсулина глужизина, 197 мг/кг для растворимого инсулина человека, 354 мг/кг для инсулина лизпро.

Инсулин лизпро, введенный до еды, действует примерно так же, как инсулин глужизин, а вот инсулин лизпро, введенный после еды, действует менее эффективно.

Инсулин аспарт ультракороткого действия, молекулярная масса – 5825,8. Аналог инсулина человека, который получен методом рекомбинантной ДНК-технологии с применением штамма *Saccharomyces cerevisiae*. В инсулине аспарт в положении В28 аминокислота пролин замещена на аспарагиновую кислоту. Инсулин аспарт связывается с инсулиновыми рецепторами на жировых и мышечных клетках и образует комплекс, который стимулирует процессы внутри клетки, включая синтез некоторых ключевых ферментов – пируваткиназы, гексокиназы, гликогенсинтазы и других. Усиливает внутриклеточный транспорт глюкозы, увеличивает утилизацию глюкозы тканями, уменьшает скорость печеночного образования глюко-

зы, в результате этих механизмов происходит снижение глюкозы в крови.

Лечение инсулином с резким улучшением гликемического контроля может сопровождаться развитием острой болевой нейропатии и ухудшением течения диабетической ретинопатии. Продолжительное улучшение контроля гликемии снижает риск нейропатии и диабетической ретинопатии. Во время терапии, особенно в начале, необходима осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, включая вождение автотранспорта, где требуется повышенная концентрация внимания и быстрота психомоторных реакций, так как может развиться гипогликемия, в особенности у больных с ее частыми эпизодами или отсутствующими и слабовыраженными симптомами-предвестниками.

Неверные дозировки средства инсулин Глужизин или же прекращение лечения становятся причиной скорого развития гипогликемии и диабетического кетоацидоза, потенциально опасных состояний для жизни.

Инсулин аспарт необходимо использовать в непосредственной связи с приемом пищи и стоит учитывать высокую скорость наступления эффекта препарата при терапии больных, которые имеют сопутствующую патологию, или принимают препараты, замедляющие всасывание пищи. Динамика глюкозы крови при применении инсулина аспарт после еды значительно ниже инсулина глужизин.

При лечении пациента инсулином глужизин требуется меньшая доза по сравнению с инсулином лизпро – на 2 МЕ в сутки. И требуется меньшая доза базального инсулина по сравнению

с инсулином лизпро.

Выбор контролируемых клинических испытаний (Controlled Clinical Trials, CCT) – это четыре шага к успеху:

Шаг 1. Выбрать препарат с учетом клинической ниши применения.

Шаг 2. Оценить потенциальную эффективность предполагаемой терапии.

Шаг 3. Спрогнозировать эффективность на данной стадии заболевания.

Шаг 4. Сделать адекватный выбор с учетом особенностей молекул внутри группы.

Таким образом, инсулин глужизин является эффективным и безопасным препаратом инсулина для замещения секреции инсулина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа без увеличения риска ночных гипогликемий. Инсулин глужизин является средством выбора для компенсации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Инсулин глужизин является средством выбора для начала инсулинотерапии у пациентов, не достигших компенсации, особенно при наличии факторов высокого риска гипогликемии.

Основной целью лечения инсулином является стабильная компенсация диабета. Имеющиеся в распоряжении эндокринологов разные виды и типы препаратов инсулина обеспечивают широкую возможность выбора оптимальных схем инсулинотерапии, максимальной индивидуализации проводимого лечения, чтобы достигать стойкой и длительной компенсации заболевания, предотвращать развитие острых и хронических осложнений. ■

*Подготовила  
Валентина Владимировская*

10.21518/2079-701X-2017-11-148-151

# Поджелудочная железа как единый функционально взаимосвязанный орган



С.А. Баранов, В.М. Нечаев – к.м.н.  
Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России,  
г. Москва

**Цель обзора:** показать, что наряду с определенной морфологической обособленностью и функциональной самостоятельностью панкреатических островков и ацинарной ткани поджелудочной железы между ними существует тесная взаимосвязь.

**Основные положения:** поджелудочная железа есть интегрированный, хорошо отлаженный орган, все компоненты которого тесно взаимосвязаны и, вероятно, взаимозаменяемы. Морфологическим субстратом этой единой эндокринно-экзокринно-дуктальной оси являются интрапанкреатическая «портальная» система капилляров, ферментно-гормональная система и ультраструктурные особенности ациноостровковых клеток, что обеспечивает максимальную эффективность данного органа.

**Заключение:** знание этих взаимоотношений очень важно, поскольку может быть использовано в клинической практике. Возможно, будущее в лечении внешнесекреторной панкреатической недостаточности и сахарного диабета принадлежит не трансплантации железы или ее фрагментов, а биотехнологическим методам.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, внешнесекреторная панкреатическая недостаточность, сахарный диабет.

S.A. Baranov, V.M. Nechaev – PhD in medicine

Sechenov First Moscow Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

## Pancreas as a single functionally interrelated organ

**Purpose of review:** to demonstrate that in addition to the certain morphologic separation and functional independence of pancreatic islets and acinar tissue of the pancreas there is a strong interrelation between them.

**Major provisions:** the pancreas is an integrated and robust organ, all components of which are closely interrelated and possible interchangeable. A morphologic substrate of this single endocrine-exocrine-ductal axis includes an intrapancreatic portal capillary system an enzyme and hormonal system and ultra-structural peculiarities of the acinar-islet cells, which ensures the maximum effectiveness of this organ. **Conclusion:** the knowledge of these interrelations is very important as it might be used in the clinical practice. It's possible that the future in the therapy of the extra-secretory pancreatic insufficiency and diabetes mellitus belongs not to the gland or its fragments transplantation but to biotechnological methods.

**Keywords:** pancreas, extra-secretory pancreatic insufficiency, diabetes mellitus.

Поджелудочная железа является уникальнейшим органом человека, так как она является единственной железой в организме человека, обладающей экзокринной и эндокринной функцией.

Экзокринная часть поджелудочной железы представляет собой сложную альвеолярно-трубчатую железу, разделенную на дольки тонкими соединительнотканными перегородками. Структурно-функциональной единицей экзокринной

части является ацинус. Он включает в себя секреторный отдел и вставочный проток. Секреторный отдел образован 8–12 плотно прилежащими друг к другу ацинозными клетками (экзокринными панкреацитами) конической формы, обращенными основанием (лежащим на общей базальной мембране) наружу, а вершинами к центру, и несколькими мелкими протоковыми центроацинозными эпителиоцитами. Снаружи панкреатические ацинусы окружены

тонкой прослойкой рыхлой соединительной ткани, в которой расположены кровеносные капилляры, нервные волокна и небольшие скопления нейронов (ганглии).

Ацинарные клетки синтезируют и выделяют в полость ацинуса белковый секрет, 98% которого составляют ферменты. Вода и электролиты, преимущественно гидрокарбонаты, секреторируются центроацинарными клетками, выстилающими междольковые и внутридольковые протоки,

и центральными ациноцитами, образующими стенку вставочного отдела протока. Синтез ферментов в ацинозных клетках происходит постоянно. Даже в покое (при голодании) ферменты выделяются в систему протоков поджелудочной железы.

Панкреатические ферменты подразделяются на амилотические – амилаза, липолитические – липаза, фосфолипаза А, холинэстераза, протеолитические – эндопептидазы (трипсин, химотрипсин, эластаза), экзопептидазы (карбоксипептидаза), нуклеолитические ферменты (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза) и каллекриин.

Амилаза и липаза выделяются поджелудочной железой в активном виде. Липаза не вызывает лизис клеток, поскольку гидролизует триглицериды только в эмульгированном состоянии на поверхности жировых капель. Эмульгированию жиров до мелких капель способствуют желчные кислоты, но они тормозят активность липазы. Восстанавливает ее колипаза, содержащаяся в соке поджелудочной железы. Колипаза образует комплекс с панкреатической липазой. В образовании этого комплекса участвуют соли жирных кислот. Колипаза способствует абсорбции липазы на слизистой оболочке тонкой кишки, повышая ее активность в зоне щеточной каемки.

Трипсин, химотрипсин, эластаза и карбоксипептидаза вырабатываются ацинарными клетками поджелудочной железы в виде функционально неактивных предшественников. Первоначально происходит превращение трипсиногена в трипсин в тонкой кишке под действием фермента энтерокиназы, секретируемой клетками кишечного эпителия. Показано, что энтероциты синтезируют и транслоцируют на мембрану своих микроворсинок проэнтерокиназу, превращающуюся в активную форму под действием другого кишечного фермента – дуоденазы.

Эндокринная часть железы существует в виде: 1) отдельных эндокринных клеток, 2) небольших ростков эндокринной ткани, 3) островков Лангерганса.

**Панкреатические островки (островки Лангерганса) расположены среди панкреатических ациносов и отделены от них едва различимой соединительнотканной прослойкой. Однако в ряде случаев отмечено отсутствие разделяющей базальной мембраны**

Рассеянные и изолированные эндокринные клетки расположены в экзокринной части паренхимы и в эпителии протоков [1]. Подробные исследования, выполненные на поджелудочной железе взрослых крыс, показали, что все четыре главных типа панкреатических эндокринных клеток (то есть секретирующие глюкагон, инсулин, соматостатин и панкреатический полипептид) могут быть обнаружены как отдельные клетки, вкрапленные между протоковыми клетками [2]. У животных четыре типа островковых клеток распределяются по эпителию следующим образом: инсулин- и глюкагон-секретирующие клетки расположены равномерно вдоль всего протока, а количество РР- и соматостатин-секретирующих клеток постепенно увеличивается в дистальном направлении. Большинство этих эндокринных клеток относятся к «открытому типу», поскольку их апикальный полюс ориентирован в просвет протока. У человека отдельные секретирующие инсулин клетки, расположенные в протоках, составляют более 15% всех бета-клеток [3].

Ростки эндокринных клеток выявлены в поджелудочной железе взрослых крыс. Ростки состоят из небольших групп эндокринных клеток, связанных в основном со вставочными и внутридольковыми протоками. Эти группы содержат примерно по 20–25 клеток, расположенных непрерывно по оси протока. Одним своим краем они выступают за проток, другим же краем одна или две клетки примыкают к просвету протока и соединяются со смежными эпителиальными протоковыми клетками хорошо развитыми межклеточными переходами, обеспечивая тем самым дуктальную целостность. Ростки эндокринных клеток состо-

ят преимущественно из инсулин-секретирующих клеток. Небольшое количество глюкагон и сомато-статин-секретирующих клеток содержится в периферийной части самых крупных ростков. Соответственно, клетки, обращенные в просвет протоков, всегда являются бета-клетками. Их апикальный полюс содержит тот же обширный набор гранул, что и в отдельных эндокринных клетках, свидетельствуя об активном обмене с содержимым протоков. Сходная морфологическая картина, по всей видимости, существует и у людей [2, 4].

Панкреатические островки (островки Лангерганса) расположены среди панкреатических ациносов и отделены от них едва различимой соединительнотканной прослойкой. Однако в ряде случаев отмечено отсутствие разделяющей базальной мембраны. Тогда между эндокринными и экзокринными клетками наблюдаются соединения в виде десмосом, интердигитаций, плотных и щелевидных контактов. На этом основании предполагается, что клетки связаны друг с другом структурно и функционально.

В настоящее время известно пять типов клеток, входящих в состав панкреатических островков:

- $\alpha$ -клетки, синтезирующие глюкагон, они составляют 15–20% общего количества клеточной массы,
- $\beta$ -клетки, синтезирующие инсулин и амилин, они составляют 65–80% общего количества клеточной массы,
- $\Delta$ -клетки, синтезирующие соматостатин, они составляют 3–10% общего количества клеточной массы,
- РР-клетки, синтезирующие панкреатический полипептид, они составляют 3–5% общего количества клеточной массы,
- $\epsilon$ -клетки, синтезирующие грелин – «гормон голода», они составляют менее 1% общего количества клеточной массы.

Альфа- и дельта-клетки располагаются обычно по периферии островка, бета-клетки более крупные, находятся в центре островка.

В результате метаболизма арахидоновой кислоты в островках Лангерганса синтезируются простагландины и лейкотриены при участии циклооксигеназы и липооксигеназы соответственно [4].

К настоящему времени накопилось множество фактов, свидетельствующих, что, несмотря на морфологическую и функциональную самостоятельность, существует тесная взаимосвязь между островками и ацинарной тканью. Установлено, что основные островковые гормоны регулируют ацинарную секрецию паракринным способом и/или истинно эндокринным через инсулоацинарную венозную портальную систему, соединяющую островки Лангерганса с окружающей ацинарной тканью.

**Капиллярная внутриостровковая сеть имеет постоянное (векторное) направление кровотока от инсулин- к глюкагон- и далее к соматостатин-секретирующим клеткам. Наличие инсулоацинарной портальной системы является одной из основ функционального взаимодействия экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы**

Кровоток в поджелудочной железе имеет свои особенности, он направлен от островков к ацинарной ткани. Структура микроциркуляторного русла поджелудочной железы была названа J. Henderson [5] островково-экзокринной портальной системой. Прекапиллярные артериолы направляются к панкреатическим островкам, которые первыми получают артериальную кровь. Сразу же после вступления артериола распадается на капилляры, которые образуют своеобразный сосудистый клубочек. Кровь, оттекающая из островков и содержащая высокую концентрацию гормонов, попадает в капиллярную сеть экзокринной ткани поджелудочной железы, а не непосредственно в панкреатические вены, что обеспечивает возможность влияния этих гормонов на экзокринную паренхиму.

Капиллярная внутриостровковая сеть имеет постоянное (векторное) направление кровотока от инсулин-

к глюкагон- и далее к соматостатин-секретирующим клеткам [6]. Наличие инсулоацинарной портальной системы является одной из основ функционального взаимодействия экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы.

Основной секреторный продукт клеток панкреатических протоков есть богатая бикарбонатами жидкость. Секреция бикарбонатов осуществляется главным образом в центроацинарных и терминальных протоковых клетках, особенно в тех участках, которые контактируют с эндокринной тканью. Показательно, что при взаимодействии с эндокринной тканью протоки своими мельчайшими ответвлениями достигают центра островка и далее – его периферии, главным образом через центроацинарные клетки и мелкие внутريدольковые протоки [3, 7]. Вероятно, поэтому определенное количество бикарбонат-секретирующих клеток находится под паракринным влиянием островковых клеток. Диффузный характер распределения островков, эндокринных ростков и отдельных эндокринных клеток по панкреатической паренхиме позволяет инсулину и другим гормонам проникать в протоковые клетки также классическим эндокринным образом. Мелкие островки расположены вблизи панкреатических протоков, анастомозируя своими выносящими сосудами с перидуктулярным сосудистым сплетением [8–10]. Помимо этого, в поджелудочной железе человека эндокринные ростки и отдельные вырабатывающие инсулин клетки, как правило, связаны с мелкими протоками. Считается, что они выделяют инсулин в ту же самую капиллярную сеть, которая кровоснабжает протоковые клетки [2, 5].

**Имеются достоверные данные о том, что в поджелудочной железе взрослого человека островки и протоки связаны между собой. Это подтверждается тем, что при выделении островков человека в них всегда обнаруживается определенное количество (20–60%) протоковых клеток**

По данным световой и электронной микроскопии, существуют контакты между островками и центроацинарными/дуктулярными клетками [3]. В поджелудочной железе крыс по меньшей мере у трех островков из четырех есть многогранные связи с протоковой системой. Кроме того, почти все островки, каким-либо образом связанные с системой протоков, находятся в контакте с центроацинарными и/или мелкими внутريدольковыми протоками. Эти связи главным образом затрагивают глюкагон- и соматостатин-секретирующие клетки, поскольку они расположены ближе к периферии островков. Однако в некоторых случаях (6% островков) протоки пронизывают островки, устанавливая обширные контакты с бета-клетками. Установлено, что половина островков расположена в непосредственной близости от протоков. Но лишь 1,3% островков интимно контактирует с протоками [11]. С другой стороны, имеются достоверные данные о том, что в поджелудочной железе взрослого человека островки и протоки связаны между собой. Это подтверждается тем, что при выделении островков человека в них всегда обнаруживается определенное количество (20–60%) протоковых клеток [12].

**Установлено, что соматостатин обладает непосредственным ингибирующим эффектом на протоковые клетки, на клетки островков и экзокринную секрецию. Он угнетает как базальную, так и стимулированную панкреатическую секрецию**

В поджелудочной железе, кроме экзокринных и эндокринных клеток, существует особый тип клеток – ациноостровковые, которые располагаются среди экзокринной ткани и характеризуются особо высокой активностью окислительных ферментов цикла Кребса – сукцинатдегидрогеназы, НАДН-дегидрогеназы, высокими показателями энергетического и белкового обмена [13]. Эти клетки имеют ультраструктурные признаки, свойственные эндокринному и

экзокринному типам клеток, одновременно синтезируя гормоны и пищеварительные ферменты. Особенностью этих клеток с промежуточной экзокринно-эндокринной морфологией является наличие гранул двух типов – крупных зимогенных и мелких, характерных для островковых клеток, эндоплазматического ретикулаума двух типов – шероховатого и гладкого, митохондрий – крупных, свойственных экзокринным клеткам, и мелких, типичных для островковых клеток. Экзокринные гранулы этих клеток располагаются в апикальных отделах, и их содержимое выделяется в просвет централизованных протоков. Эндокринные гранулы находятся в прилегающих к капиллярам базальных отделах, и их содержимое попадает непосредственно в кровь. По представлениям целого ряда исследователей, при определенных функциональных состояниях ациноостровковые клетки могут переходить в ацинарные или островковые [14].

Доказано, что все главные островковые гормоны в определенных количествах постоянно присутствуют в панкреатическом соке [15]. Физиологическое значение экзокринной островковой секреции до сих пор не установлено. Одной из точек приложения островковых гормонов может быть кишечный эпителий, имеющий рецепторы к инсулину на своей щеточной кайме.

Установлено, что взаимосвязь между эндокринной и экзокринной частью поджелудочной железы осуществляется через ферментно-гормональную систему. Гормоны, вырабатываемые островковыми клетками, оказывают влияние на функцию ацинарных клеток.

Инсулин влияет на внешнесекреторную деятельность поджелудочной железы, усиливая эффекты ацетилхолина, секретина и панкреозимина. Инсулин обладает прямым стимулирующим действием на жидкую панкреатическую секрецию и синтез панкреатических ферментов, особенно амилазы. Кроме того, инсулин значительно повышает активность  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -насоса в протоковых клетках. Инсулин стимулирует рост

ацинарных клеток через специальный рецептор IGF1, оказывая трофическое влияние на экзокринную ткань ПЖ. Гипоинсулинемия ингибирует рост ацинарных клеток и синтез панкреатических энзимов [2]. Трофическим и стимулирующим влиянием инсулина особенно подвержены ацинарные клетки, расположенные близко к островкам (ациноостровковые клетки). Инсулин усиливает высвобождение ферментов, особенно амилазы, в ответ на воздействие секретина, холецистокинина, ацетилхолина в изолированных ацинусах ПЖ [16].

Глюкагон обладает преимущественно ингибирующим эффектом на панкреатические ацинарные и протоковые клетки. Спустя 18 часов после инъекции глюкагона крысам ацинусы теряли до 90% зимогенных гранул, а через три недели инъекций вместе с исчезновением гранул наблюдалась атрофия экзокринной части поджелудочной железы. У человека после введения глюкагона отмечается снижение объема панкреатического сока, бикарбонатов, содержания белка и амилазы [17, 18].

Установлено, что соматостатин обладает непосредственным ингибирующим эффектом на протоковые клетки, на клетки островков и экзокринную секрецию. Он угнетает как базальную, так и стимулированную панкреатическую секрецию. Действие соматостатина осуществляется через рецепторы клетки, связываясь с G-белками, он активирует два их подтипа – G $\alpha$ 1 и G $\alpha$ 2. Эти белки влияют на ионные каналы, способствуя гиперполяризации мембран клеток и снижению уровня кальция [13].

Относительно панкреатического полипептида, выделяемого РР-клетками, указывается, что он не действует на эндокринные клетки, но способен тормозить секрецию ферментов, бикарбонатов и жидкости, при этом увеличивает синтез ДНК в панкреатических ацинарных клетках.

Вектор этих эффектов направлен не только от островков к ацинусам: важные взаимодействия осуществляются также и между са-

мыми островковыми клетками. Например, соматостатин значительно угнетает выброс инсулина и глюкагона, инсулин тормозит секрецию глюкагона и соматостатина, глюкагон повышает секрецию последних двух гормонов. В свою очередь, панкреатические ацинарные клетки также обладают выраженным, хотя и косвенным эффектом на функцию островковых клеток. Например, у пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью снижена толерантность к глюкозе из-за того, что островки вырабатывают мало инсулина в ответ на прием пищи, хотя и обладают способностью к нормальной функции. Если мальдигестия устранена посредством адекватной заместительной терапии, выброс инсулина и, следовательно, толерантность к глюкозе нормализуются [4].

Амилин угнетает секрецию инсулина и глюкагона, стимулирует высвобождение соматостатина, а также образование фибрилл амилоида, которые, накапливаясь внутриклеточно, способствуют уменьшению количества бета-клеток посредством апоптоза. Грелин действует на рецепторы клеток поджелудочной железы, ингибируя секрецию инсулина, вызванную глюкозой [18–20].

Следовательно, поджелудочная железа есть интегрированный, хорошо отлаженный орган, в котором все компоненты функционально связаны между собой и, вероятно, взаимозаменяемы. В поджелудочной железе существует единая эндокринно-экзокринно-дуктальная система, обеспечивающая максимальную функциональность данного органа. Знание этих взаимоотношений очень важно и может быть использовано при рассмотрении клинических аспектов различных заболеваний поджелудочной железы. Возможно, будущее в лечении сахарного диабета и внешнесекреторной недостаточности принадлежит не трансплантации железы или ее фрагментов, а биотехнологическим методам. ■

*Список литературы находится в редакции*

# Многофакторный подход к терапии сахарного диабета 2 типа: роль эмпаглифлозина в профилактике сердечно-сосудистых осложнений



Р. Касымалиева  
ММЦ «Private Clinic Almaty», г. Алматы

**Распространенность и рост численности больных сахарным диабетом (СД) в мире является актуальной медико-социальной проблемой современной медицины. При сохранении таких темпов прироста число больных СД к 2030 году превысит цифру 592 млн., или каждый десятый будет страдать диабетом. Сахарный диабет 2 типа (СД2) становится все более частым явлением среди детей и молодых людей. Еще более стремительно увеличивается доля населения с метаболическим синдромом и различной степенью ожирения. По прогнозам ВОЗ, их численность уже сейчас составляет более 400 млн. человек, а к 2030 году увеличится до 800 млн. Именно из этой группы число больных СД ежегодно возрастает на 15%. Большую часть этой категории, 85–90%, составляют пациенты СД2. Согласно данным Международной федерации диабета (IDF), по причине СД и его осложнений ежегодно умирает 5,1 млн. человек в возрасте от 20 до 79 лет.**

Доказано, что СД2 и сопряженные с ним коморбидные состояния, такие как ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые считаются основной причиной смертности в 80% случаев [4]. Известно, что поражение миокарда при СД2 определяется не только атеросклерозом коронарных артерий, но и наличием специфических изменений в миокарде. В то же время, гиперинсулинемия и гипергликемия, токсически воздействуя на кардиомиоциты, приводят к развитию и прогрессированию недостаточности кровообращения [5]. В результате риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) при СД увеличен почти в 4 раза, а риск любой сердечно-сосудистой болезни – в 3,5 раза, чем в общей популяции. Характерной особенностью течения инфаркта миокарда (ИМ) при СД является развитие атипичных

форм: безболевой и синкопальной, что затрудняет его своевременную диагностику и значительно ухудшает прогноз. С увеличением продолжительности заболевания СД2, ранней инвалидизацией трудоспособного населения существенно снижается качество жизни данной категории пациентов [4, 10].

Значительную долю среди сердечно-сосудистых проблем больных СД занимает хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – как неизбежный финал практически всех сердечно-сосудистых заболеваний. По данным литературы известно, что СД увеличивает риск развития ХСН в 5 раз у женщин и 2,6 раза – мужчин. При этом распространенность ХСН среди больных с СД составляет от 10 до 22%, что в 4 раза превышает встречаемость в общей популяции. В патогенезе развития ХСН у больных с СД немаловажную роль играет непосредственное поражение мышц сердца в результате

хронической гипергликемии – диабетической кардиомиопатии. На начальных стадиях данное состояние характеризуется снижением эластичности миокарда ЛЖ, что приводит к диастолической дисфункции [10, 11].

Несмотря на достижения современной кардиологии и фармакологии, прогноз больных, страдающих ХСН, при сохраняющихся высоких показателях смертности остается неблагоприятным. Так, годовая смертность от ХСН у пациентов с СД2 достоверно выше, чем в популяции. Во Фремингемском исследовании относительный риск развития ХСН у пациентов с СД 2 типа (в возрасте 45–74 года) оказался в 2 раза выше у мужчин, и в 6 – у женщин, по сравнению с лицами без диабета. При этом распространенность ХСН среди больных с СД составляет от 10% до 22%, что в 4 раза превышает встречаемость первой в общей популяции. В исследовании DIABHYCAR

(type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril study) сочетание ХСН и СД2 характеризовалось 12-кратным увеличением смертности в течение года по сравнению с больными СД2, но без признаков ХСН (36% против 3%). При этом декомпенсация ХСН явилась основной причиной повторных госпитализаций больных с СД2.

Таким образом, устойчивый рост заболеваемости СД2 и его омоложение при значительном риске развития осложнений, в том числе фатальных, подчеркивают немаловажность данной проблемы и с экономической точки зрения, предопределяя необходимость разностороннего подхода.

Несмотря на широкий арсенал препаратов для лечения СД2, значительной доле пациентов так и не удается достичь целевых значений гликемии. В настоящее время по рекомендации ADA уровень HbA<sub>1c</sub> должен быть на уровне 7%, ААСЕ – 6,5%. Несмотря на все современные методы лечения, почти 40% пациентов с СД2 имеют HbA<sub>1c</sub> выше 8%, и многие из них HbA<sub>1c</sub> выше 9% и 10% [12, 13].

Данные исследования UKPDS показывают, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) всего на 1% достоверно уменьшает риск микрососудистых осложнений на 37%, заболеваний периферических сосудов – на 43%, риск смерти, связанной с диабетом, – на 21%.

Таким образом, взаимосвязь между контролем гликемии и риском развития осложнений не вызывает сомнений. Инсулинотерапия, прием пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) приводят к увеличению массы тела, и связаны с риском развития гипогликемических реакций. Во время исследования UKPDS увеличение веса наблюдалось во всех группах лечения. Применение глибенкламида привело к набору веса на 5 кг, лечение инсулином на 8 кг. Согласно исследованию UKPDS, эффект от лечения у пациентов, достигших

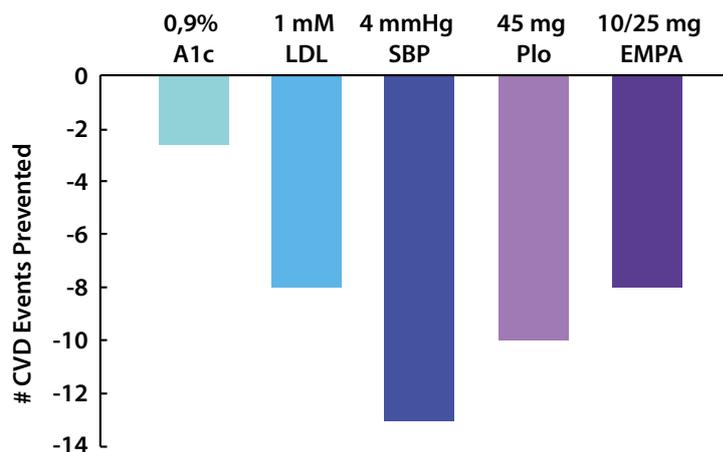


Рисунок 1.

на фоне монотерапии целевого уровня HbA<sub>1c</sub>, был кратковременным – уже через четыре года показатели HbA<sub>1c</sub> превышали целевые значения. Кроме того, интенсивная терапия СД2 ассоциируется с увеличением количества случаев тяжелой гипогликемии. Крупные исследования (ADOPT, VADT, ACCORD, ADVANCE) подтвердили, что лечение до цели повышает риск развития тяжелых гипогликемий на фоне большинства существующих способов терапии. Гипогликемические события могут ухудшить когнитивную функцию и качество жизни. Интенсивный гликемический контроль не привел к снижению сердечно-сосудистых событий (ССС) в долгосрочных исследованиях UKPDS, ACCORD, VADT, в то время как влияние эмпаглифлозина на смертность от СССР было очевидным уже через 3 месяца и хорошо определенным через 6 месяцев [12, 13].

Большинство людей с СД2 имеют резистентность к инсулину от умеренной до тяжелой степени, что связано с множественными метаболическими нарушениями, т.е. с ожирением, дислипидемией и гипертонией, которые являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Этот кластер кардиоваскулярных метаболических нарушений известен как синдром инсулинорезистентности,

и является главным фактором, ответственным за повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СД2. Таким образом, тучные индивидуумы без СД2 с синдромом резистентности к инсулину имеют аналогично повышенный риск развития ССЗ в сравнении с пациентами с СД2, поддерживая концепцию, согласно которой гипергликемия не является основным фактором, определяющим развитие сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД2. Следовательно, снижение артериального давления и улучшение липидного профиля имеют больший эффект для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем снижение повышенной концентрации глюкозы в плазме при СД2. На рисунке 1 продемонстрировано количество случаев ССЗ, предотвращенных у 200 пациентов с СД2 в течение 5 лет, у которых HbA<sub>1c</sub> был снижен на 0,9%, холестерин ЛПНП на 1 ммоль/л и систолическое артериальное давление на 4 мм рт.ст. Все пациенты получали монотерапию пиоглитазоном 45 мг или эмпаглифлозином 10 или 25 мг в день.

С учетом эффективности и безопасности в основе выбора сахароснижающего препарата при СД2 наиболее оправдан персонализированный подход. В связи с этим, поиски и разработки новых терапевтических опций для ле-

чения СД2 являются актуальными в диабетологии. Появление и внедрение в клиническую практику такого нового класса сахароснижающих препаратов, как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) позволили оптимизировать лечение больных СД2. Механизм действия препаратов данного класса, одним из представителей которого является эмпаглифлозин, сводится к угнетению реабсорбции глюкозы в почках с последующим уменьшением гипергликемии.

Почки играют важную роль в поддержании и регуляции гомеостаза глюкозы [2]. Каждый день в почках фильтруются 180 г глюкозы. Как правило, практически вся отфильтрованная глюкоза реабсорбируется в кровь через проксимальные каналцы. Этот активный транспорт глюкозы опосредуется через SGLT1 низкой аффинности, в основном, на уровне кишечной и SGLT2 с высокой пропускной способностью совместного транспортера, ответственного за 90% глюкозы реабсорбции в проксимальных каналцах почек [2]. В настоящее время известны три функции почек в регуляции уровня глюкозы: влияние на продукцию глюкозы, ее утилизацию, фильтрацию и реабсорбцию. Почка продуцирует глюкозу посредством глюконеогенеза, главным образом в корковом слое, что составляет порядка 20% от общего количества глюкозы в организме. Значительная роль отводится почкам в поддержании баланса глюкозы посредством ее реабсорбции. Достаточно важным является тот факт, что ингибиторы SGLT2 снижают гипергликемию без опасности развития гипогликемии. Преимуществами ингибиторов SGLT2 при СД 2 типа являются инсулиннезависимый механизм действия, снижение уровня HbA<sub>1c</sub>, ГПН, ППГ, массы тела, АД. Представленные данные показывают, что мы имеем новый метод лечения сахарного диабета, основанный на до сих пор не использовавшемся принципе – уменьшении гипергликемии

путем уменьшения реабсорбции глюкозы почками. В результате глюкозурии теряется до 80–90 г глюкозы за сутки, 300–400 ккал для пациентов с СД2, как правило, имеющих избыточный вес, весьма привлекательное дополнительное свойство этой группы препаратов. Проведенные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о благоприятном спектре действия ингибиторов SGLT2 и хорошую переносимость [6, 8]. Благоприятный профиль безопасности этой группы сахароснижающих средств обусловлен тем, что они обладают крайне узким спектром действия: ингибируют специфический натрий-глюкозный котранспортер, представленный практически только в эпителиальных клетках проксимальных каналцев нефрона.

Мета-анализ имеющихся данных показал, что ингибиторы SGLT2 эффективно снижают HbA<sub>1c</sub> на 0,7% без увеличения риска гипогликемии. Одним из современных представителей ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа является эмпаглифлозин [6].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что применение эмпаглифлозина как в составе монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин, способствует достоверно значимому снижению уровня HbA<sub>1c</sub>, уменьшению массы тела и артериального давления (АД).

В рамках исследования EMPA-REG OUTCOME приняли участие более 11 000 пациентов: оценивались клинические возможности эмпаглифлозина при назначении в качестве монотерапии, в комбинации с одним ПССП (метформин (EMPA-REG MET™) или пиоглитазоном (EMPA-REG PIO™)), двумя ПССП (сульфонилмочевина + метформин (EMPA-REG METSU™), метформин + пиоглитазон (EMPA-REG PIO™)), при добавлении к базальному инсулину (EMPA-REG BASAL™) и режиму

множественных инъекций инсулина. Динамика снижения HbA<sub>1c</sub> составила -0,62 и -0,68% соответственно в группе эмпаглифлозина (EMPA-REG MDI™) [15, 16, 17, 18, 19]. В комбинации с метформинном уровень HbA<sub>1c</sub> снизился на (-0,57 и -0,64% соответственно), пиоглитазоном (-0,48 и -0,61%), метформин + сульфонилмочевина (-0,64 и -0,59%) [16].

В 78-недельном исследовании EMPA-REG BASAL™ (2477 пациентов) оценки эффективности эмпаглифлозина в дозах 10 и 25 мг в день у пациентов, принимавших инсулин, участники были рандомизированы на группу плацебо (n=825), группу эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут. (n=831) и группу эмпаглифлозина в дозе 25 мг/сут. (n=821). В группе принимавших эмпаглифлозин снижение уровня HbA<sub>1c</sub> составило 0,46 и 0,62%, снижение массы тела у больных СД2 на (-1,8 и -2,0 кг) и в монотерапии, с инсулином (-2,9 и -2,8 кг соответственно). Было отмечено также снижение САД на 3,4 и 3,8 мм рт.ст. 19% больных имели в анамнезе хронические или рецидивирующие инфекции мочеполовых путей. Инфекции мочевых путей чаще отмечались у женщин. Во всех группах превалировала легкая степень тяжести инфекций (6,9, 7,5 и 6,7% соответственно), умеренной (1,1, 1,7 и 0,9%) и тяжелой (0,2, 0,1 и 0%). При этом инфекции половых путей умеренной степени тяжести наблюдались только в 0,1, 1,3 и 1,2% случаев соответственно [17].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME оценивалась эффективность, безопасность, переносимость и фармакокинетика эмпаглифлозина у пациентов с СД2. 408 пациентов получали эмпаглифлозин в дозе 5, 10 или 25 мг один раз в день в течение 12 недель. Первичной конечной точкой были изменения в уровне HbA<sub>1c</sub> после 12 недель. Результаты исследования продемонстрировали дозозависимое снижение уровня HbA<sub>1c</sub>

от исходного уровня (5 мг: -0,4%, 10 мг: -0,5%, 25 мг: -0,6%;  $p < 0,0001$  по сравнению с плацебо (+0,09%)). Глюкоза в плазме натощак (ГПН) снизилась (5 мг: -1,29 ммоль/л, 10 мг: -1,61 ммоль/л, 25 мг: -1,72 ммоль/л;  $p < 0,0001$  по сравнению с плацебо (0,04 ммоль/л)). Вес тела уменьшился во всех группах (все дозы  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо) [18]. Частота побочных явлений была сопоставима с группой плацебо (32,9%) и эмпаглифлозина (29,1%). Наиболее часто в группе, принимавшей эмпаглифлозин, отмечалась поллакиурия (3,3% против 0% в группе плацебо) и назофарингит (2,0% против 1,2% в группе плацебо). Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) были зарегистрированы в 1,6% случаев против 1,2% в группе плацебо. Генитальные инфекции были зарегистрированы у 2% больных на эмпаглифлозине против 0% в группе плацебо. Ни ИМП, ни генитальные инфекции не привели к прежде-

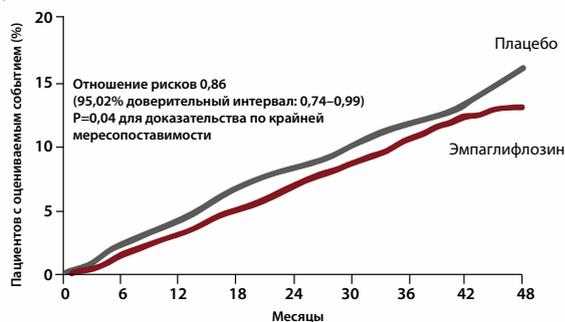
временному прекращению приема эмпаглифлозина. Таким образом, у пациентов с СД2 применение эмпаглифлозина привело к дозозависимому, клинически значимому снижению уровня  $HbA_{1c}$ , ГПН и массы тела по сравнению с плацебо. Эмпаглифлозин хорошо переносился и продемонстрировал благоприятный профиль безопасности [19, 21].

Исследование EMPA-REG OUTCOME [3], проведенное с участием 7020 пациентов из 42 стран, поставило целью изучить долгосрочные результаты приема эмпаглифлозина в дозах 10 и 25 мг один раз в день, по сравнению с плацебо, в дополнение к стандартной медицинской терапии, на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. За 3,1 года наблюдения применение эмпаглифлозина было связано с сокращением смертности от ССЗ, нефатального ИМ или нефат-

ального инсульта (10,5% против 12,1%,  $p = 0,04$ ), а также снижение смертности от всех причин (5,7% против 8,3%,  $p < 0,001$ ) и смертность от ССЗ (3,7% против 5,9%,  $p < 0,001$ ). Препарат показал благоприятный профиль безопасности. Не было различий в ИМП между группами. Эмпаглифлозин ассоциировался с уменьшением массы тела и САД. Применение Эмпаглифлозина привело к снижению госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов с СД2 на 35%. Более вероятно, что гемодинамические эффекты, в частности снижение артериального давления и уменьшение внеклеточного объема, ответственны за снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализацию в связи с сердечной недостаточностью (Рисунок 2 D).

В исследовании EMPA-REG OUTCOME представлено, что у пациентов СД2 с высоким риском сердечно-сосудистых забо-

#### А Первичная конечная точка



Количество пациентов в популяции риска

Эмпаглифлозин	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Плацебо	2333	2256	2194	2112	1875	1380	161	741	166

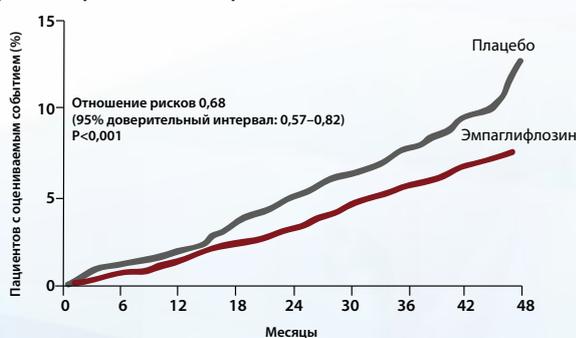
#### В Случаи смерти по сердечно-сосудистым причинам



Количество пациентов в популяции риска

Эмпаглифлозин	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Плацебо	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

#### С Случаи смерти по любой причине



Количество пациентов в популяции риска

Эмпаглифлозин	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Плацебо	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

#### Д Госпитализация по поводу



Количество пациентов в популяции риска

Эмпаглифлозин	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Плацебо	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

**Рисунок 2.** Оценка частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности при применении эмпаглифлозина в лечении СД 2 типа

леваний эмпаглифлозин привел к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 38% без существенного снижения частоты нефатального инфаркта миокарда или инсульта (Рисунок 2 В).

Ингибирование SGLT2 при СД2 оказывает несколько метаболических эффектов (снижение HbA<sub>1c</sub>, веса, увеличение секреции глюкагона), которые могут вызывать сердечную дисфункцию и потенциально влиять на смертность от ССЗ. Снижение смертности от ССЗ без влияния на частоту ИМ или инсульта указывает на то, что влияние эмпаглифлозина заключается в улучшении выживаемости среди пациентов, перенесших сердечно-сосудистые события, а не в замедлении атеросклеротического процесса и предупреждении атеросклеротических событий, т.е. ИМ и инсульта. Применение эмпаглифлозина приводит к улучшению выживаемости за счет уменьшения всех причин смертности на 32% [3, 7] (Рисунок 2 С).

Для оптимизации терапии СД2 эмпаглифлозин применяется в дозах 10 и 25 мг однократно в день независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг эмпаглифлозина (1 таблетка дозировкой 10 мг) 1 раз в день при монотерапии или комбинированной терапии в сочетании с другими гипогликемическими

лекарственными препаратами, в том числе с инсулином [22].

Для пациентов с хорошей переносимостью эмпаглифлозина в дозировке 10 мг и СКФ >60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, в случае, если необходим более строгий гликемический контроль, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозировкой 25 мг 1 раз в день):

- в виде монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем, назначение метформина которым считается нецелесообразным ввиду непереносимости, двухкомпонентной терапии – в комбинации с метформином, сульфонилмочевинной, пиоглитазоном, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4);
- трехкомпонентной терапии – добавление к комбинации «метформин + сульфонилмочевина», «метформин + иДПП-4», «метформин + пиоглитазон», «метформин + базальный инсулин», «метформин + агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1)»;
- четырехкомпонентной терапии – добавление к комбинации «метформин + иДПП-4 + базальный инсулин», «метформин + сульфонилмочевина + базальный инсулин», «метформин + базальный инсулин + агонист ГПП-1» [21, 22].

Таким образом, индивидуальный подход к сахароснижающей терапии позволяет добиться оптимального контроля над заболеванием у пациентов с СД2. Для эффективного снижения уровня гликированного HbA<sub>1c</sub> и риска развития гипогликемий без инъекций инсулина наиболее оптимальным решением после метформина является назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, в частности эмпаглифлозина. Прием эмпаглифлозина способствует снижению уровня HbA<sub>1c</sub>, ГПН, ППГ (независимо от функции бета-клеток), а также массы тела и АД. Препараты данного класса демонстрируют эффективность при терапии пациентов с СД2, могут сочетаться с другими вариантами сахароснижающей терапии [22].

Эмпаглифлозин является антидиабетическим препаратом, показавшим снижение смертности вследствие сердечно-сосудистых событий.

Изменение концепции подхода к лечению с глюкоцентрической на многофакторную и создание новых групп противодиабетических препаратов с множественными негликемическими эффектами, в частности эмпаглифлозина позволило сделать его максимально оптимальным. Это, несомненно, требует расширения знаний специалистов о негликемических эффектах противодиабетических лекарственных средств. ■

### Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства ДЖАРДИНС®, утвержденная Приказом МЗ РК от «18» августа 2017 г. №N009980, №N009981 [http://dari.kz/category/search\\_prep](http://dari.kz/category/search_prep).
2. Inhibition of Renal Sodium-Glucose Co-Transport with Empagliflozin Lowers Fasting Plasma Glucose and Improves Beta Cell Function in Subjects With Impaired Fasting Glucose. Muhammad Abdul-Ghani, Hussein Al Jobori, Giuseppe Daniele, John Adams, Eugenio Cersosimo, Curtis Triplitt and Ralph A. DeFronzo Diabetes 2017 Jun; db170055. <https://doi.org/10.2337/db17-0055>.
3. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. – 2015; 373: 2117–2128 [PubMed].
4. Di Angelantonio E., Kaptoge S., Wormser D., et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. JAMA. – 2015; 314: 52–60 [PMC free article][PubMed].
5. DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture, 2009. Diabetologia. – 2010; 53: 1270–1287 [PMC free article] [PubMed].
6. Abdul-Ghani M.A., Norton L., DeFronzo R.A. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Endocr Rev. – 2011; 32: 515–531 [PubMed].
7. Muskiet M.H., van Raalte D.H., van Bommel E., Smits M.M., Tonneijck L. Understanding EMPA-REG OUTCOME. Lancet Diabetes Endocrinol. – 2015; 3: 928–929 [PubMed].
8. Reply to «Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on urinary excretion of intact and total angiotensinogen in patients with type 2 diabetes» by Yoshimoto et al.

9. David León Jiménez, Ramón Pérez Temprano, Rocío Ruiz Hueso, José Manuel López Chozas, José Pablo Miramontes González. DOI: 10.1136/jim-2017-000569. Published: 13 October 2017.
10. Coppack S.W. // Diabet Med. – 1997. – V. 14, Suppl. 3. – P. 67–74.
11. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. – 2010; 375: 2215–22.
12. Di Angelantonio E., Kaptoge S., Wormser D., et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. – 2015; 314: 52–60.
13. Udell J.A., Cavender M.A., Bhatt D.L., Chatterjee S., Farkouh M.E., Scirica B.M. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2015; 3: 356–66.
14. Gallo L.A., Wright E.M., Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*. – 2015; 12: 78–89.
15. Grempler R., Thomas L., Eckhardt M., et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. – 2012; 14: 83–90.
16. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Jardiance (empagliflozin) tablets; prescribing information (<http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.serdocBase=renetnt&folderPath=/Prescribing+Information/Pis/Jardiance/jardiance.pdf>).
17. Haring H.U., Merker L., Seewaldt-Becker E., et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. – 2013; 36: 3396–404.
18. Kovacs C.S., Seshiah V., Swallow R., et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. – 2014; 16: 147–58.
19. Tikkanen I., Narko K., Zeller C., et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. – 2015; 38: 420–8.
20. Zinman B., Inzucchi S.E., Lachin J.M., et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol*. – 2014; 13: 102.
21. Inzucchi S.E., Zinman B., Wanner C., et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res*. – 2015; 12: 90–100.
22. Tikkanen I. et al. *Diabetes Care*. SGLT2 inhibition reduces blood pressure in patients with CD2 and hypertension. <http://www.pace-cme.org>. 14-10-2014.
23. Barnett A.H., Mithal A., Manassie J., et al.; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2014; 2: 369–384.

# Изменение функционирования репродуктивной системы мужчин с возрастом (лекция)



А.В. Древалъ – профессор  
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

В лекции рассмотрены изменения, возникающие в репродуктивной системе мужчин с увеличением возраста. Показано, что синдром низкого уровня тестостерона у мужчин среднего и старшего возраста встречается в очень небольшом проценте случаев и, согласно данным современной репродуктивной эндокринологии, механизмы развития менопаузы у женщин и гипогонадизма у взрослых мужчин – несопоставимые явления. Освещены ключевые показатели состояния репродуктивной системы мужчин в различные возрастные периоды (уровень тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, гонадотропинов и сперматогенез). Представлены последствия возрастного снижения секреции тестостерона и возможности их устранения/предотвращения препаратами тестостерона. Рассмотрено влияние препаратов тестостерона на половую функцию, минеральную плотность костной ткани, мышечную и жировую ткани, степень выраженности анемии и эритроцитоза, депрессию, когнитивную функцию и на метаболические и сердечно-сосудистые параметры. Приведены показания к лечению тестостероном у мужчин старшего возраста. Показано, что схемы лечения и препараты тестостерона используются те же, что и для гипогонадизма любой другой природы. При этом целевое значение тестостерона в сыворотке крови на фоне лечения должно быть меньше, чем у молодых больных, с целью минимизации побочных эффектов.

**Ключевые слова:** репродуктивная система мужчин, гипогонадизм, тестостерон, сперматогенез, препараты тестостерона.

A.V. Dreval – Professor

Moscow Scientific Research and Clinical institute named after M.F. Vladimirsky

## Age changes in the functioning of the reproductive system of men (lecture)

The lecture is devoted to the issues of changes occurring in the reproductive system of men with the age. It has been shown that low testosterone syndrome in middle-aged and older men occurs in a very small percentage of cases and according to the data of modern reproductive endocrinology, the mechanisms of menopause development in women and hypogonadism in adult men are incommensurable phenomena. Key indicators of the reproductive system of men in different age periods (level of testosterone, sex hormone binding globulin, gonadotropins and spermatogenesis) are highlighted. The consequences of an age-related decrease in testosterone secretion and the possibility of its elimination / prevention by testosterone drugs are presented. The author considers the influence of testosterone preparations on sexual function, bone mineral density, muscle and fat tissue, the severity of anemia and erythrocytosis, depression, cognitive function and on metabolic and cardiovascular parameters. Indications for the treatment with testosterone in older men are given. It is shown that the treatment regimens and testosterone preparations are the same as for hypogonadism of any other nature. In this case, on the background of treatment the target value of testosterone in the blood serum should be less than in young patients in order to minimize side effects.

**Keywords:** male reproductive system, hypogonadism, testosterone, spermatogenesis, testosterone preparations.

## Введение

В случайной выборке 3369 мужчин в возрасте 40–80 лет, у которых не было ни патологии тестикул, ни поражения гипоталамо-гипофизарной системы, изучали распространенность гипогонадизма, связанного только с возрастом<sup>1</sup>. У 2,1% обследованных наблюдался низкий уровень сывороточного тестостерона (<317 мг/л (11 нмоль/л), и он сочетался с тремя симптомами, характерными для нарушения половой функции. При этом у них были выявлены пониженный уровень гемоглобина, низкая минеральная плотность костной ткани (МПК), уменьшенный объем предплечья, снижена физическая сила. И чем более снижен был уровень тестостерона, тем более выраженными были клинические проявления гипогонадизма и его последствий. В результате был

<sup>1</sup> Tajar A. Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W. et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS) // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97(5). – P. 1508–1516.

сделан вывод, что синдром низкого уровня тестостерона у мужчин среднего и старшего возраста как концепция имеет право на существование, но встречается в очень небольшом проценте случаев.

Несколько замечаний относительно терминологии, связанной со снижением с возрастом репродуктивной функции. Так как любая классификация – это, в определенной степени, упрощенное представление о наблюдаемом явлении, то всегда найдется то или иное из нее исключение, что часто является поводом для дискуссии о ее адекватности. Это особенно ярко проявилось в попытках унифицировать представление о снижении с возрастом репродуктивной функции у человека таким образом, чтобы оно было одновременно пригодно как для женщин («менопауза»), так и для мужчин («мужская менопауза», «андопауза»).

Вместе с тем у женщин, в отличие от мужчин, не сохраняется репродуктивная функция до старости, и, более того, у них есть критический возраст – около 50 лет, после которого репродуктивная функция полностью прекращается (менопауза). С другой стороны, у достаточно большого числа мужчин в пожилом возрасте уровень тестостерона в сыворотке оказывается сопоставимым с уровнем у молодых мужчин, а продукция сперматозоидов вообще мало меняется с возрастом.

Также следует отметить, что прекращение секреции эстрадиола яичниками напрямую связано с исчезновением в них гамет (яйцеклеток). В то время как у мужчин можно наблюдать исчезновение продукции сперматозоидов (гамет) без нарушения секреции тестостерона.

Таким образом, исходя из данных современной репродуктивной эндокринологии, механизмы развития менопаузы у женщин и гипогонадизма у взрослых мужчин – абсолютно несопоставимые явления, даже если сравнивать менопаузу с гипогонадизмом, развивающимся у мужчин только после 50–60 лет.

Следовательно, в определение гипогонадизма у взрослых мужчин, который развивается во второй половине жизни, не должны включаться какие бы то ни было элементы из определения менопаузы (например, «андропауза», «мужская менопауза» и т.п.), т.к. это, по сути, дезориентирующие «уточнения» причины гипогонадизма у мужчин старшего возраста.

Определенным компромиссом между сторонниками термина «андропауза» («мужская менопауза») и теми, кто считает недопустимым смешивать представления о менопаузе и гипогонадизме у взрослых мужчин, является термин «возрастной гипогонадизм». В такой комбинации «возраст + гипогонадизм» неявно присутствует утверждение, что менопаузу у женщин и гипогонадизм у мужчин второй половины жизни объединяет возрастная зависимость, при отсутствии каких-либо других причин гипогонадизма. Но, с моей точки зрения, и такое определение гипогонадизма у взрослых мужчин имеет существенный недостаток.

Что есть возраст? Некоторый временной интервал от дня рождения до какой-то даты календаря. Почему возраст связывается с определенными болезнями? Потому что статистически установлено, что чем больше возраст человека, тем в большей степени он склонен к заболеваниям и, более того, можно даже указать, к каким именно. Например, атеросклероз (ишемическая болезнь сердца), сахарный диабет, артериальная гипертензия, опухоли и др. Но очевидно, что не сама по себе длительность жизни, абсолютно нематериальный объект, вызывает болезни. В основе любых болезней, которые чаще появляются с возрастом, лежат определенные материальные причины (патогенетические механизмы), как правило, генетически детерминированные. Следовательно, добавление к названию болезни такой характеристики, как «возраст», с содержательной точки зрения (направление обследования, выбор лечения и других аспектов меди-

цинской помощи) бессмысленно. Скорее всего, оно отражает архаические представления, когда объем знаний о болезни не позволял увидеть за ними ничего, кроме связи ее с возрастом. Отсюда наблюдается в современной медицине тенденция отказываться при многих нозологиях от ранее включенного в их определение параметра «возраст». Например, сахарный диабет долгое время разделялся на юношеский (молодых) и пожилых (взрослых), но теперь это сахарный диабет 1-го и 2-го типов. И более того, даже те заболевания, которые только и проявляются во второй половине жизни, теперь не доопределяют термином «возрастной». Сочетания «возрастной атеросклероз», «возрастная ишемическая болезнь сердца» или «возрастной рак желудка» выглядят на сегодня по крайней мере некорректно, хотя все это болезни второй половины жизни.

Полагаю, и название «возрастной гипогонадизм» тоже вскоре должно исчезнуть. Что взамен? Может быть, для начала целесообразно использовать менее однозначные, чем «возрастной гипогонадизм», определения, которые и сейчас можно встретить в научной литературе: «дефицит секреции тестостерона у мужчин старшего возраста» или «андрогенодефицит позднего возраста». Очевидно, что практически все такого рода болезни в недалеком будущем распадутся, скорее всего, на спектр генетических дефектов.

### **Ключевые показатели состояния репродуктивной системы мужчин в различные возрастные периоды**

В различных исследованиях было показано, что с возрастом у мужчин в крови снижается концентрация тестостерона, в т.ч. и свободного, повышается уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Но следует заметить, что большинство промышленно производимых наборов для исследования общего и свободного

тестостерона (или рассчитанного по формуле) имеют существенные технические и теоретические ограничения, которые не позволяют в клинических условиях на основании полученных с их помощью результатов надежно диагностировать гипогонадизм у конкретного пожилого мужчины.

#### *Тестостерон в сыворотке*

Снижение уровня общего тестостерона в сыворотке с возрастом установлено в целом ряде исследований, но оказалось относительно небольшим: на 100 нг% (3,5 нмоль/л) в возрасте от 20 до 80 лет. В возрасте от 40 до 80 лет уровень общего тестостерона в сыворотке снижается на 0,4% в год, а свободного – на 1,3% в год. Вариабельность уровня тестостерона в сыворотке у молодых мужчин выше, чем у пожилых. Процент лиц с концентрацией общего тестостерона в диапазоне, характерном для гипогонадизма, составил 20, 30 и 50% среди лиц на шестом, седьмом и восьмом десятке лет жизни соответственно.

Концентрация свободного тестостерона снижается с возрастом в большей степени, чем общего (2,8% в год). Процент лиц с концентрацией общего тестостерона в диапазоне, характерном для гипогонадизма, составил 40, 70 и 90% среди лиц на шестом, седьмом и восьмом десятке лет жизни соответственно.

#### *Глобулин, связывающий половые гормоны в сыворотке*

С возрастом концентрация в сыворотке ГСПГ постепенно повышается. Так как ГСПГ очень активно связывает тестостерон, то именно по этой причине все меньше в крови с возрастом циркулирует свободного тестостерона.

#### *Сперматогенез*

Продукция спермы с возрастом мало меняется. Средний объем тестисов у пожилых несколько меньше (20,6 мл), чем у молодых (29,7 мл). Если сопоставить показатели спермы у мужчин в возрасте 45–48 лет и 56–80 лет, то в среднем отличий не наблюдают. Плотность спермы у 20 мужчин в возрасте

24–37 лет была сопоставима с плотностью спермы их отцов в возрасте 60–88 лет.

#### *Гонадотропины*

С возрастом концентрации в крови гонадотропинов повышаются, в большей степени ФСГ (3,1% в год), чем ЛГ (0,9% в год), но не в такой степени, как следовало бы ожидать с учетом степени падения с возрастом концентрации тестостерона. Отсюда можно сделать вывод, что падение в сыворотке концентрации тестостерона с возрастом может быть следствием комбинации первичного и вторичного гипогонадизма.

### **Последствия возрастного снижения секреции тестостерона и возможности их устранения/ предотвращения препаратами тестостерона**

Следует отметить, что нет абсолютно точно установленных данных о связи между снижением уровня сывороточного тестостерона с возрастом и клиническими последствиями этого снижения. Есть лишь некоторые параллели между симптомами гипогонадизма и процессами старения, что позволяет предполагать участие в них снижения секреции тестостерона с возрастом.

Что касается заместительной терапии тестостероном у пожилых с низким уровнем сывороточного тестостерона, то на сегодня ее влияние на устранение симптомов гипогонадизма недостаточно ясно. В ряде специальных исследований не удалось получить какого-либо улучшения состояния на фоне заместительной терапии тестостероном. Эту точку зрения разделяет и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration (FDA)), которое в 2015 г. рекомендовало производителям препаратов тестостерона указывать в инструкции, что он предназначен только для мужчин, у которых причина низкого уровня тестостерона известна

(возраст к такой причине не относится!).

Международное общество эндокринологов дает в руководстве следующие рекомендации по заместительной терапии гипогонадизма у пожилых:

- В случае отсутствия болезней гипофиза или тестикул рекомендуется терапия тестостероном только в тех случаях, когда уровень сывороточного тестостерона был снижен более чем в одном исследовании крови, а также при этом имеются клинические признаки дефицита тестостерона.
- Целевое значение концентрации сывороточного тестостерона у пожилых мужчин должно быть ниже, чем у молодых, например, 300–400 мг% (10,4–13,9 нмоль/л), а не 500–600 мг% (17,4–20,8 нмоль/л), для снижения риска развития потенциальных побочных эффектов.
- В целом заместительная терапия тестостероном у мужчин старшего возраста положительно, но в умеренной степени влияет на сексуальную функцию, переносимость физической нагрузки, настроение, симптомы депрессии и МПК. Но при этом лечение тестостероном не влияет на качество жизни или когнитивные способности и увеличивает размер атеросклеротических бляшек коронарных сосудов. Лечение тестостероном не повышало риск сердечно-сосудистых событий, рака простаты и частоты ночного апноэ.

Но необходимы более обширные и длительные исследования для получения более надежных результатов.

#### *Половая функция*

Половая функция, которая измеряется по частоте оргазма или половых актов, или сексуальному удовлетворению, у пожилых ниже, чем у молодых. В исследовании мужчин в возрасте от 40 до 80 лет было установлено, что только при

концентрации тестостерона в сыворотке ниже 320 нг% (11,1 нмоль/л) развиваются три симптома сексуальной дисфункции: слабая утренняя эрекция, сниженное половое влечение и эректильная дисфункция.

Заместительная терапия тестостероном у пожилых не влияла на качество жизни, оказывала умеренное влияние на сексуальную функцию. Только в случае очень низкого исходного уровня тестостерона наблюдалось повышение либидо, но без влияния на эректильную функцию и сексуальное удовлетворение.

*Минеральная плотность костной ткани*

С возрастом МПК снижается, и, соответственно, повышается риск переломов. В проспективном исследовании, проведенном среди мужчин старше 65 лет, было установлено, что риск невертебральных переломов повышается только у тех лиц, у которых была снижена концентрация свободного эстрадиола или повышен уровень ГСПГ, но не у тех, у кого был снижен только уровень свободного тестостерона. Риск переломов составил 3,4 у тех пожилых мужчин, у которых был низкий уровень свободного эстрадиола в комбинации с низким уровнем свободного тестостерона и ГСПГ.

Хотя на фоне заместительной терапии тестостероном у пожилых и наблюдается повышение МПК позвонков (на 9–10%) и бедра (на 2–3%), но в исследованиях не изучалась частота переломов и поэтому неизвестно, насколько такое лечение снижает риск переломов.

*Мышечная и жировая ткани*

У мужчин в возрасте 60–80 лет мышечная сила меньше, чем в возрасте 20–40 лет. У молодых мужчин с гипогонадизмом заместительная терапия трансдермальным тестостероном не приводит к повышению мышечной силы. Исходя из этих данных, нельзя ожидать положительного результата от такого лечения и в пожилом возрасте.

На фоне заместительной терапии тестостероном у пожилых увеличивалась масса мышечной ткани

(на 3 кг) и снижалась масса жировой ткани (на 2 кг), но при этом масса тела существенно не изменялась. Также не изменялись параметры физической силы.

*Анемия и эритроцитоз*

Анемия часто наблюдается у пожилых мужчин. Анемия характерна также для лиц с гипогонадизмом, и она корректируется назначением заместительной терапии. Назначение тестостерона пожилым мужчинам повышало уровень гемоглобина по сравнению с плацебо, но не устранило анемию.

Лечение длительно действующими эфирами тестостерона у пожилых вызывало эритроцитоз (с частотой до 24%), а также повышение гематокрита.

*Депрессия*

Если уровень тестостерона находится близко к нижней границе нормы, то риск развития депрессии повышается по сравнению с таковым у мужчин, у которых уровень тестостерона ближе к верхней границе нормы. Заместительная терапия тестостероном у пожилых улучшает настроение и способствует ремиссии депрессии.

*Когнитивная функция*

Среди обследованных мужчин в возрасте 50–90 лет когнитивные функции (вербальная, визуальная память и др.) были существенно снижены у лиц с пониженным (характерным для гипогонадизма) уровнем сывороточного тестостерона. Заместительная терапия тестостероном не влияет на когнитивную функцию.

*Метаболические сердечно-сосудистые параметры*

В эпидемиологических исследованиях было установлено, что низкий уровень сывороточного тестостерона ассоциируется с развитием центрального ожирения, более высокой концентрацией инсулина, метаболическим синдромом, диабетом, повышенной активностью С-реактивного протеина и повышенной смертностью. Но что здесь первично, а что вторично – неизвестно, и нет данных, относящихся к пожилому возрасту.

Заместительная терапия те-

стостероном увеличивает размер атеросклеротических бляшек у больных с тяжелым коронарным атеросклерозом. Эти данные следует учитывать при обосновании необходимости лечения тестостероном у пожилых.

### **Показания к лечению тестостероном у мужчин старшего возраста**

Пока нет согласия между экспертами относительно того, какие целевые значения сывороточного тестостерона должны быть у мужчин старшего возраста: одни предлагают не превышать уровень 300 нг% (10,4 нмоль/л), а другие – 200 нг% (6,9 нмоль/л). Но в любом случае результаты исследования утреннего содержания сывороточного тестостерона должны многократно перепроверяться и сопоставляться с признаками и симптомами гипогонадизма, прежде чем будет назначена заместительная терапия тестостероном.

Больной также должен быть проинформирован о возможных рисках такого лечения, включая эритроцитоз, рак простаты, гиперплазию простаты и сердечно-сосудистый риск.

Если у мужчины старшего возраста обнаруживают симптомы, которые встречаются при гипогонадизме, но при этом уровень тестостерона лишь субнормальный, в т.ч. и при повторных исследованиях, то лечение тестостероном не рекомендуется, т.к. его положительные эффекты при этом сомнительны, а риски осложнений вполне реальны. Кандидатами для лечения тестостероном могут быть мужчины старшего возраста, у которых выявлены нижеследующие клинические показатели:

- Если у больного имеются симптомы гипогонадизма, такие как снижение либидо, активности и настроения, а также остеопороз или анемия, то рекомендуется исследовать сывороточный общий тестостерон в утренние часы (8:00–10:00). Если его уровень менее 300 нг%

(10,4 нмоль/л), то это исследование необходимо дважды повторить, т.к. концентрация тестостерона в крови сильно колеблется.

- Свободный тестостерон целесообразно исследовать (специальным методом) или вычислять (по результатам исследования общего тестостерона и концентрации ГСПГ) только у мужчин с ожирением.
- Если уровень общего тестостерона оказался ниже 200 нг% (6,9 нмоль/л), то рекомендуется исключить болезни, сопровождаемые гипогонадизмом. Если не выявлено болезней гипоталамо-гипофизарной области или тестикул, приведших к гипогонадизму, то целесообразность заместительной терапии тестостероном обсуждается с больным только в том случае, если уровень сывороточного общего тестостерона ниже 200 нг% (6,9 нмоль/л). Больной должен быть предупрежден обо всех потенциальных рисках такого лечения.

Схемы лечения и препараты тестостерона те же, что и для гипогонадизма любой другой природы. При этом целевое значение тестостерона в сыворотке крови должно быть меньше, чем у молодых больных, и составлять 300–400 нг% (10,4–13,9 нмоль/л) для минимизации побочных эффектов.

Если на фоне назначенного лечения симптомы или патологические состояния, потенциально связанные с гипогонадизмом, не исчезают в ожидаемый период времени (нет повышения физической силы, либидо или гемоглобина в течение нескольких месяцев или повышения МПК в течение 2 лет, например), то нужно обсудить с больным целесообразность продолжения лечения.

На фоне лечения тестостероном рекомендуется регулярное исследование состояния простаты:

- Перед началом лечения тестостероном рекомендуются пальцевое исследование простаты через прямую кишку и определение уровня сывороточного простат-специфического антигена (ПСА). Рекомендуется обстоятельное урологическое обследование

до назначения лечения тестостероном у мужчин, у которых выявлены:

- узел простаты;
  - уровень ПСА более 4,0 нг/мл, но нет факторов риска рака простаты;
  - уровень ПСА 3–4 нг/мл и есть факторы риска развития рака простаты (рак простаты у родственников, например).
- Через 3 мес. после начала заместительной терапии тестостероном проводятся пальцевое исследование простаты через прямую кишку и определение уровня ПСА. Если за это время развился узел простаты или уровень ПСА повысился более чем на 1,4 нг/мл от исходного, то необходимо специальное урологическое дообследование. В дальнейшем пальцевое исследование простаты и определение уровня ПСА проводятся ежегодно у всех мужчин. Повышение уровня ПСА более чем на 0,4 нг/мл в год, подтвержденное в повторном исследовании, требует консультации уролога. ■

# Глимепирид в современной гипогликемизирующей терапии: безопасность и эффективность



Л.А. Руюткина<sup>1</sup> – д.м.н., профессор, М.Ю. Сорокин<sup>2</sup> – врач

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

<sup>2</sup> МБУЗ Городская клиническая больница №1, г. Новосибирск

**Обзор литературы на основе доказательной медицины анализирует фармакологические и клинические аспекты применения глимепирида, определяя место препарата в диалектике современной сахароснижающей терапии с позиций его безопасности и эффективности, а также кардиопротекции благодаря наличию плейотропных свойств: антиатерогенных, способности корректировать дисфункцию эндотелия и коагуляционный статус, отсутствие угнетения ишемического прекондиционирования.**

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, сульфамочевина, глимепирид, кардиопротекция, безопасность сахароснижающей терапии.

L.A. Ruyatkina<sup>1</sup>, M.Yu. Sorokin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

<sup>2</sup> Novosibirsk City Hospital №1, Novosibirsk

## Modern antihyperglycemic therapy: safety and efficacy of glimepiride

Current review analyzes pharmacological and clinical aspects of glimepiride from perspective of the evidence-based medicine. We aimed to determine position of glimepiride within modern antihyperglycemic dialectics of safety and efficacy. We also address cardioprotective properties of glimeperide due to its anti-atherogenic activity, capacity to correct endothelial dysfunction and hemostatic system, as well as absence of inhibitory effect on ischemic preconditioning.

**Keywords:** diabetes mellitus type 2, sulphonylurea, glimepiride, cardioprotection, antihyperglycemic safety.

Вместе с ростом распространенности сахарного диабета 2 типа (СД2), приобретшей характер всемирной пандемии, увеличивается и число пациентов с макроангиопатиями. Уже на момент постановки диагноза СД2 ишемическая болезнь сердца (ИБС) имеется у 22% пациентов [1] с частотой в 3–4 раза выше в любой возрастной группе и при любом уровне холестерина в сравнении с нормогликемическими пациентами [2]. У больных диабетом достоверно хуже госпитальный и отдаленный прогноз при остром инфаркте миокарда (ОИМ) [3]. Эти данные постулируют, что наличие СД2 во многом предопределяет сердечно-сосудистый прогноз.

Помимо гипергликемии выявлен ряд факторов, способствующих раз-

витию и прогрессированию макро-сосудистых осложнений при СД2. Среди них особенности строения и метаболизма липопротеидов [4], реактивности сосудистой стенки, снижение фибринолитической активности плазмы [5], дисфункция эндотелия (ДЭ) [6]. Все это определяет основную цель в современной диабетологии – снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Очевидно, что у пациентов с СД2 предпочтительно применение сахароснижающих препаратов, обладающих не только высокой эффективностью и безопасностью в отношении сердечно-сосудистых событий, но и доказанной макрососудистой протекцией.

Основой терапии СД2 за рубежом [7] и в России [8] наряду с

метформином остаются препараты сульфонилмочевины (ПСМ). Их популярность основана на огромном практическом опыте, высокой сахароснижающей эффективности, доказанной профилактике сосудистых осложнений, минимальном количестве клинически значимых (за исключением гипогликемии) побочных эффектов, а также сравнительно невысокой стоимости.

В материалах Консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД2 при умеренном повышении уровней HbA<sub>1c</sub> (6,5–7,5%) на первый план наравне с метформином определены ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов ГПП-1 [9]. Подобная тактика во

многим обусловлена практически отсутствием риска гипогликемий на фоне приема этих препаратов. Однако при высоких значениях  $HbA_{1c}$ , начиная с 7,6%, обоснована комбинированная сахароснижающая терапия, которая немыслима без применения ПСМ в различных рациональных комбинациях. Отметим, что низкий риск гипогликемий и отсутствие увеличения массы тела выгодно отличают глимепирид от других препаратов из группы сульфонилмочевины [10–13].

Более того, среди рациональных комбинаций рассматривается комбинация ПСМ + инкретиновые препараты, подтвердившая высокую эффективность и безопасность [14]. Поэтому выбор ПСМ становится краеугольным камнем в практической деятельности диabetолога. При этом ПСМ 1-го поколения – хлорпропамид, карбутамид, толбутамид – практически не используются в настоящее время в связи с большим количеством побочных эффектов [15], а также высоким риском развития ОИМ на терапии толбутамидом [16]. Широкое распространение получили ПСМ 2-й генерации – глибенкламид, гликлазид МВ, глипизид, гликвидон, обладающие большей безопасностью и терапевтической эффективностью при меньшем риске гипогликемий. А в 1995 году в клиническую практику вошел ПСМ 3-го поколения – глимепирид [17].

#### **Фармакокинетические особенности действия глимеперида**

Основанием для выделения глимеперида в 3-е поколение служат особенности его фармакокинетики. Так, сахароснижающий эффект ПСМ основан на взаимодействии со специфическими рецепторами плазматических мембран  $\beta$ -клеток – SUR, скооперированных с АТФ-зависимыми  $K^+$ -каналами [18]. Глимепирид обладает уникальной способностью связываться с особой субъ-

единицей SUR-X (молекулярная масса – 65 кДа), тогда как другие ПСМ связываются с субъединицей SUR1 с молекулярной массой 140 кДа [19, 20].

Принципиальные отличия глимеперида от других представителей класса ПСМ: низкая аффинность к SUR (в 2–3 раза меньшая, чем у глибенкламида) и высокие константы ассоциации и диссоциации (соответственно в 2,5–3 и 8–9 раз большие, чем у глибенкламида) при рецепторном взаимодействии [21]. Указанные особенности обуславливают более быстрый и короткий стимулирующий эффект препарата на секрецию инсулина, менее прочное взаимодействие с SUR и, как следствие, гораздо более низкий риск гипогликемий [11].

Преимуществами глимеперида являются и высокая биодоступность, практически не зависящая от приема пищи [22, 23], а также большой период полувыведения, позволяющий принимать полную дозу препарата 1 раз в сутки [24]. Печеночный метаболизм глимеперида исходно предполагал возможность его использования у пациентов со снижением функции почек. Его основные фармакокинетические характеристики ( $C_{max}$ ,  $t_{1/2}$ ) не различались достоверно у пациентов с сохранной и нарушенной выделительной функцией почек [25].

#### **Сахароснижающая эффективность глимеперида**

Эпидемиологические и клинические исследования четко установили связь между повышенным уровнем  $HbA_{1c}$ , постпрандиальной и гликемией натощак и риском развития микро- и макрососудистых осложнений СД2. В то же время, снижение уровня  $HbA_{1c}$  у больных СД2 приводит к снижению риска развития микро- и макрососудистых осложнений, нейропатии, инфаркта миокарда, общей смертности [26–28].

Основные клинические исследования по применению глимепи-

рида показали, что препарат с его уникальной способностью стимулировать первую и вторую фазы секреции инсулина эффективно снижает как уровень гликемии натощак и постпрандиальной гликемии, так и уровень  $HbA_{1c}$  [29]. Эффективность монотерапии глимепиридом у пациентов с СД2 была продемонстрирована в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании длительностью 22 недели. Так, уровень  $HbA_{1c}$  в группе, получавшей глимепирид (123 пациента), снизился на 2,4% в сравнении с 1% ( $p < 0,01$ ) в группе плацебо (126 пациентов). Соответственно, в этих группах целевой уровень  $HbA_{1c} \leq 7,2\%$  был достигнут у 79% пациентов против 32% [30].

Дозозависимый терапевтический эффект с уменьшением гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и уровня  $HbA_{1c}$  по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ) убедительно показан Goldberg R.B. и соавт. (1996). Так, при назначении 1 мг глимеперида снижение  $HbA_{1c}$  составило 1,2%, 2 мг – 1,8%, а 4 мг – 1,9%. Было также достигнуто снижение уровня гликемии натощак на 43, 70 и 73 мг/дл и постпрандиальной гликемии – на 63, 92, 94 мг/дл соответственно [31]. В другом плацебо-контролируемом исследовании с участием 416 пациентов глимепирид снижал уровень гликемии (на 74–104 мг/дл), постпрандиальной гликемии (на 101–119 мг/дл) и  $HbA_{1c}$  8,0 до 7,5 ( $p < 0,001$ ), в то время как в группе плацебо отмечалось повышение всех показателей к концу исследования [32]. При этом глимепирид был эффективен в течение 24 часов независимо от частоты приема, однократного (6 мг) или двукратного (2 раза по 3 мг) [33].

#### **Влияние на массу тела**

Результаты мета-анализа свидетельствуют об отсутствии увеличения массы тела в результате приема глимеперида в течение года [12, 13]. Более того, в 8-не-

дельном исследовании терапия глимепиридом у пациентов с СД2 сопровождалась уменьшением массы тела на 1–2 кг, при этом снижение веса было более выраженным при наличии ожирения [13]. Однако Umpierrez и соавт. сообщили об увеличении массы тела на  $1,7 \pm 0,4$  кг за 26-недельный период терапии препаратом [34]. Необходимо отметить, что в различной динамике массы тела у пациентов играют важную роль дополнительное обучение, мотивация, изменение образа жизни. И стоит признать, что влияние глимепирида на массу тела является минимальным с клинической точки зрения.

### **Влияние глимепирида на инсулинорезистентность**

Увеличение инсулинемии при введении глимепирида лабораторным животным было наименьшим в сравнении с другими ПСМ [35]. В исследовании на культуре миоцитов, инкубированных с глимепиридом, в отличие от глибенкламида было показано дозозависимое увеличение синтеза гликогена [36]. Поскольку сахароснижающий эффект у различных ПСМ сопоставим [37], эти данные указывают на наличие экстрапанкреатического эффекта глимепирида.

Overkamp D. и соавт. продемонстрировали улучшение утилизации глюкозы у глимепирида в исследовании с использованием метода эугликемического клэмпа [38]. В 12-недельном рандомизированном клиническом исследовании Xu и соавт. (2010) у 565 пациентов с впервые выявленным СД2 в группе глимепирида ( $n=333$ ) было достигнуто значительное снижение индекса HOMA-IR с  $4,11 \pm 0,85$  до  $2,42 \pm 0,91$  ( $p < 0,05$ ). Напротив, в группе глибенкламида ( $n=232$ ) отмечено достоверное повышение этого индекса с  $3,96 \pm 0,87$  до  $4,13 \pm 0,35$  [39]. Эти данные согласуются с результатами исследования Draeger K.E. и соавт. (1996), в котором при приеме глимепирида уровни инсулинемии и С-пептида были более низкими в сравнении с глибенкламидом [40].

Исследования *ex vivo* уточнили механизм экстрапанкреатического действия глимепирида: снижение инсулинорезистентности (ИР) за счет активации и индукции транслокации глюкозного транспортера GLUT4. Также глимепирид активирует ключевые ферменты – гликогенсинтазу и глицерол-3-фосфатацилтрансферазу [20, 35]. Кроме того, данные Tsunekawa T. и соавт. (2003) о способности глимепирида повышать уровень адипонектина [41] согласуются с аналитическим сообщением Kishida K. и соавт. (2012) о ключевой роли гипoadипонектинемии в прогрессировании ИР и атеросклеротических процессов [42].

### **Влияние глимепирида на процессы атерогенеза**

Нарушения липидного спектра у больных СД2 характеризуются метаболической триадой: более высокие уровни триглицеридов (ТГ) на фоне сниженных значений ЛПВП, а также при несущественных количественных отклонениях ЛПНП имеют более плотную консистенцию и меньшие размеры, что делает их более атерогенными [43].

В эксперименте Muller G. и соавт. (2008) показали, что глимепирид ингибировал липолиз и повышал накопление триацилглицерола в адипоцитах. Установлено, что глимепирид способствует транслокации фосфодиэстеразы и 5-нуклеотидазы внутрь липидных капель и гидролизу АТФ [44]. Также глимепирид достоверно замедлял формирование атеросклероза грудного отдела аорты кроликов, получавших питание с высоким содержанием холестерина [45].

Имеются и многочисленные клинические свидетельства способности глимепирида улучшать показатели липидного профиля у пациентов с СД2. Так, в 12-недельном исследовании у пациентов с дебютом диабета на фоне монотерапии глимепиридом уровень ОХС снизился с  $5,73 \pm 0,85$  до  $5,07 \pm 0,92$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), ТГ с  $2,31 \pm 0,83$  до  $1,74 \pm 0,78$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), ЛПНП с  $3,25 \pm 0,94$  до  $2,79 \pm 0,83$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) при одновременном по-

вышении уровня ЛПВП с  $1,20 \pm 0,31$  до  $1,27 \pm 0,31$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Напротив, в группе глибенкламида не было зафиксировано достоверных различий в отношении данных показателей в динамике исследования [39]. Продемонстрирован дозозависимый характер снижения уровней ЛПНП при приеме глимепирида [40].

### **Глимепирид, дисфункция эндотелия и коагуляционный статус**

ДЭ является одним из ведущих патогенетических факторов поражения сосудов при ИБС и СД2. Она развивается как результат длительного воздействия ряда факторов, в том числе ИР, гиперинсулинемии, гипергликемии, дислипидемии, вызывая повреждение и апоптоз эндотелиальных клеток [6, 46, 47]. В результате нарушается продукция ими оксида азота (NO), и, как следствие, вазодилатирующая и антиагрегационная функция эндотелия и его возможность подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток, способствующая прогрессированию атеросклероза. В последние годы было установлено протективное влияние глимепирида на сосудистую стенку, заключающееся в увеличении синтеза NO эндотелием через активацию NO-синтазы и ингибирование цитокин-индуцированной активации NF- $\kappa$ B [48–50].

Кроме того, прием глимепирида приводил к повышению уровня тканевого активатора плазминогена (Т-РА) и снижению активности ингибитора Т-РА 1 типа (РАI-1) ( $p < 0,05$ ) [39]. Важность этого результата определяется относительно низкой спонтанной фибринолитической активностью плазмы у пациентов с СД2 [5]. Подчеркнем, что равновесие между Т-РА и РАI-1 является ключевым в поддержании нормального функционирования фибринолитической системы. Смещение этого равновесия в сторону повышения активности РАI-1 и снижения Т-РА ассоциировано с высоким риском тромботических осложнений [51].

### Глимепирид и ишемическое preconditionирование

Ишемическое preconditionирование (ИП) – адаптивный ответ на предшествующие эпизоды ишемии/реперфузии миокарда. Этот процесс направлен на профилактику развития ИМ при возникновении повторных эпизодов ишемии, а также позволяет ограничить зону повреждения.

На клеточном уровне ПСМ действуют, блокируя АТФ-зависимые калиевые каналы. Этот эффект на уровне поджелудочной железы определяет их инсулинотропное действие, а на уровне миокарда может оказывать нежелательное влияние [52, 53]. Поскольку ПСМ способны блокировать АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы сарколеммальных мембран и миокардиальных митохондрий, то возможно негативное их влияние на процесс ИП, которое подавляется глибенкламидом, блокирующим все виды  $K^+$ -АТФ-каналов (рис. 1).

Проблема кардиотоксичности ПСМ привлекает пристальное внимание. В эксперименте некоторые из них блокируют процессы ИП [53], снижают миокардиальный кровоток в покое [54], вызывают проаритмический эффект [55], нарушают восстановление сократительной способности миокарда после экспериментальной ишемии [56], увеличивают зону ИМ [57]. Выявлено ухудшение прогноза у больных СД2, получавших эти препараты в остром периоде ИМ [58], и повышение ранней смертности после прямой ангиопластики [59].

Однако негативное влияние на ИП и другие факторы прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений не являются класс-эффектом ПСМ. Так, несмотря на способность глимепирида связываться с АТФ-зависимыми  $K^+$ -каналами кардиомиоцитов [60], он не угнетает процесс ИП вследствие большей селективности в отношении сарколеммальных, чем митохондриальных  $K^+$ -каналов кардиомиоцитов [61, 62]. Это отличие глимепирида от других ПСМ позволяет рассматривать его как препарат выбора у кардиологического больного.

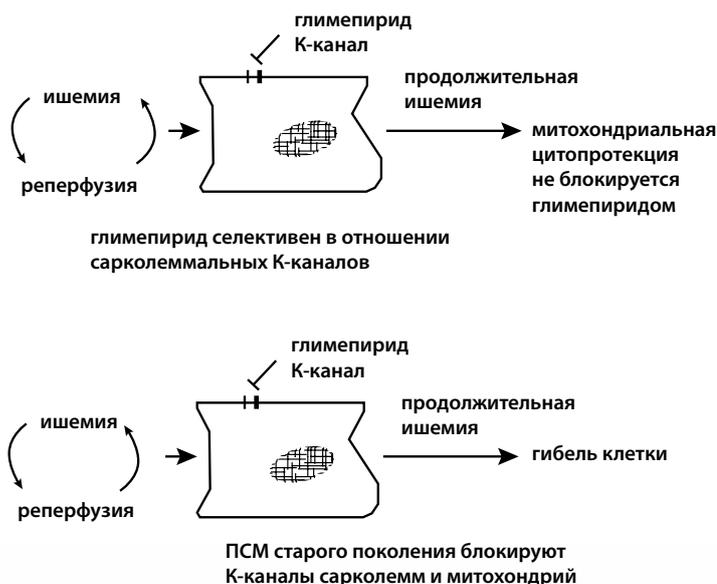


Рисунок 1. Схема ишемического preconditionирования [62]

#### Безопасность глимепирида

Безопасность глимепирида хорошо изучена. Наиболее серьезным нежелательным явлением считаются гипогликемии, однако риск их возникновения намного меньше, чем у «старых» ПСМ. При сопоставимой с глибенкламидом сахароснижающей эффективности глимепирид продемонстрировал меньший риск гипогликемий (5,0 vs 1,7% соответственно;  $p=0,015$ ) [10]. Holstein A. и соавт. (2001) в группе глимепирида сообщили о частоте тяжелых гипогликемий почти, в 7 раз меньшей в сравнении с глибенкламидом [11]. Специальное упоминание о подобном отличии глибенкламида от глимепирида, гликлазида и глипизида имеется в заключении экспертной группы Американской диабетической ассоциации и Европейского общества по изучению диабета от 2009 г. [63].

Количество гипогликемий при сочетании метформина и ПСМ увеличивается по сравнению с соответствующим показателем при монотерапии ПСМ [64, 65]. Соответственно, комбинация метформина с более гипогликемически «опасными» ПСМ тоже оказывается более гипогликемически рискованной.

#### Комбинация «глимепирид + метформин»

Подавляющему большинству пациентов требуется комбинированная сахароснижающая терапия

[63]. Предпочтительно использование комбинаций препаратов с различным механизмом действия. Наиболее широко в клинической практике применяется комбинация метформина и ПСМ. Сахароснижающая эффективность комбинации метформина и глимепирида была доказана в крупных исследованиях [65, 66]. Так, при добавлении глимепирида к монотерапии метформином у пациентов с неадекватным контролем гликемии через 12 недель было достигнуто снижение  $HbA_{1c}$  с  $8,35 \pm 0,93\%$  до  $7,65 \pm 1,70\%$  ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов с достижением  $HbA_{1c} < 7\%$  составила 65,79% [66].

Однако в последнее время все больше дискутируются вопросы кардиологической безопасности сочетаний метформина с ПСМ. При анализе результатов UKPDS было обнаружено повышение смертности общей и связанной с диабетом у больных, получавших комбинированное лечение метформином и ПСМ. Показатели смертности были достоверно выше (соответственно на 96 и 60%) аналогичных у больных, принимавших только ПСМ [67]. При этом перевод на терапию «метформин + сульфонилмочевина» не сопровождался увеличением рисков заболеваемости ИБС.

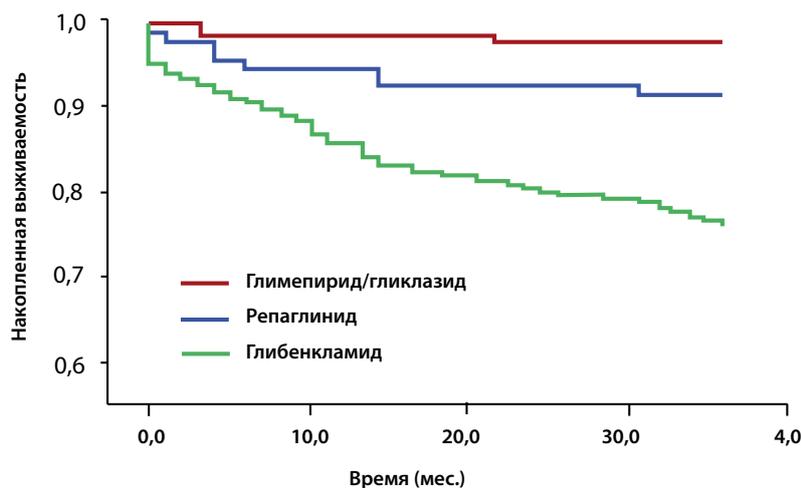
Ряд других крупных исследований также продемонстрировал выраженное увеличение относительного риска смертности больных от

ИБС на фоне комбинированного лечения ПСМ и бигуанидами [68–70]. Важно отметить, что эти неблагоприятные последствия выявлялись в первую очередь у больных СД2, уже страдающих ИБС, и большинство пациентов в цитируемых исследованиях в качестве компонента ПСМ получали глибенкламид. Однако анализ зарубежных регистров пациентов с СД2 показал снижение сердечно-сосудистой смертности на фоне комбинированной терапии бигуанидами и ПСМ в сравнении с монотерапией ПСМ [71, 72]. Но в этих исследованиях в качестве компонента ПСМ глибенкламид использовался лишь у малого процента больных.

Расхождение полученных результатов анализа применения комбинации метформина и ПСМ при СД2 может быть объяснимо разнородностью когорт пациентов. Однако факт использования разных ПСМ может быть в большей степени ответствен за подобные различия.

Анализ Флорентийского регистра (2002 пациента с СД2 с продолжительностью наблюдения  $31,4 \pm 10,4$  месяца) оценил влияние секретогогов инсулина в комбинации с бигуанидами на сердечно-сосудистую смертность [69]. 696 больных получали комбинацию инсулиновых секретогогов (469 – глибенкламид; 16 – хлорпропамид; 17 – гликлазид; 85 – глимепирид; 109 – репаглинид) с бигуанидами (539 – метформин; 157 – фенформин). 39,2% из этой группы больных получали также инсулин.

У больных на терапии ПСМ в сочетании с бигуанидами отмечена достоверно большая смертность (6,4 vs. 5,2%,  $p < 0,05$ ) по сравнению со всеми другими группами больных СД2. Выявленная ассоциация сохранялась даже после коррекции по сопутствующим факторам ( $p = 0,01$ ). При этом терапия глибенкламидом ассоциировалась с достоверно более высокой годовой смертностью (8,7%) по сравнению с репаглинидом (3,1%;  $p = 0,002$ ), гликлазидом (2,1%;  $p = 0,001$ ) и глимепиридом (0,4%;  $p < 0,0001$ ). У пациентов, получавших репаглинид или гликлазид в сочетании с метформином, годовая



**Рисунок 2.** Кривые Каплана-Майера, демонстрирующие лучшие показатели выживаемости при использовании в комбинации с метформином глимепирида и гликлазида в сравнении с другими секретогогами [69]

смертность была достоверно выше, чем у больных на комбинированной терапии с глимепиридом (соответственно  $p = 0,024$  и  $0,034$ ). В то же время различия в уровне смертности между репаглинидом и гликлазидом были статистически недостоверны (рис. 2).

Кроме того, данные Флорентийского регистра еще раз подтвердили, что чем лучше компенсация углеводного обмена (уровень  $HbA_{1c}$ ), достигнутая на терапии сульфонилмочевинной/метформином, тем меньше смертность больных СД2.

Итоги проведенного анализа привлекают особое внимание к совместному применению глимепирида с метформином в группе пациентов с СД2 и выраженной гипергликемией (исходный  $HbA_{1c}$  7,6–9,0%) как с позиций высокой эффективности, так и безопасности. Фиксированная комбинация (ФК) глимепирида и метформина (2 мг/500 мг) зарегистрирована в России. Исследования, изучавшие возможность использования ФК этих двух препаратов, подтвердили хорошую биодоступность и биоэквивалентность, а также переносимость, соответствующие раздельному приему метформина и глимепирида [73–75].

С учетом нередко встречающейся полипрагмазии и необходимости назначения большого количества лекарственных препаратов пациентам с СД2, ФК глимепирида и метформина должна улучшить показатели

приверженности к лечению. Подобная тенденция для Амарила М была выявлена в исследовании Baik S.H. и соавт. (2005) в сравнении с раздельным приемом препаратов [76].

Большой интерес привлекают к себе результаты двойного слепого проспективного многоцентрового исследования Gonzalez-Ortiz M. и соавт. (2009) по сравнению эффективности фиксированных комбинаций глимепирид плюс метформин и глибенкламид плюс метформин у 152 пациентов с СД2, не достигших компенсации на монотерапии метформином (2000 мг) или глибенкламидом (20 мг). Пациенты первой группы получали глимепирид (1 мг)/метформин (500 мг) по две таблетки 1 раз в день, второй группы – глибенкламид (5 мг)/метформин (500 мг) также по две таблетки 1 раз в день. Уровень  $HbA_{1c}$  через 12 месяцев был ниже на терапии ФК глимепирида/метформина ( $p = 0,025$ ). При этом доля пациентов, достигших целевых значений, была в 1,7 раза выше также в первой группе в сравнении со второй (соответственно 44,6 и 26,8%,  $p < 0,05$ ), а частота гипогликемических эпизодов легкой и средней тяжести более чем в 2 раза меньше (соответственно 17,1 и 28,9;  $p = 0,047$ ) [77].

Особое внимание в этом исследовании следует уделить, на наш взгляд, динамике базальной и постпрандиальной гликемии в сопоставлении с изменением доли пациентов, достигших целевых показателей гликемического контроля.

Так, уровни гликемии в обеих группах через 6 месяцев терапии были сравнимы ( $p>0,05$ ). Однако через 1 год наблюдения доля пациентов с целевыми значениями гликемии, получавших ФК глибенкламид/метформин, значительно снизилась в сравнении с группой, получавшей терапию ФК глимепирид/метформин. Этот факт нашел отражение в достоверном снижении числа пациентов с уровнями  $HbA_{1c} < 7,0\%$ , получавших глибенкламид/метформин в сравнении с ФК глимепирид/метформин ( $p<0,05$ ).

Полученные результаты логично объясняются феноменом усиления апоптоза бета-клеток на фоне терапии глибенкламидом. Исследование Del Guerra S. и соавт. (2005) апоптоза бета-клеток *in vitro* при обработке их глибенкламидом, хлорпропамидом и глимепиридом в терапевтических концентрациях показало, что способность секретировать инсулин бета-клетками, обработанными глимепиридом, была наиболее сохранна [78]. Складывается впечатление, что в результате описанного механизма влияния глибенкламида возникает своеобразный эффект «ускользания» из-под гликемического контроля даже в короткие сроки терапии этим препаратом.

#### Комбинация «глимепирид + инсулинотерапия»

Глимепирид является наиболее исследованным представителем своего класса в сочетании с препаратами инсулина [79–84]. И сегодня глимепирид – единственный препарат ПСМ, одобренный FDA (Food and drug administration) в этой комбинации [85].

Клинические исследования продемонстрировали более быстрое достижение целевых значений гликемии и  $HbA_{1c}$  при существенно меньших дозах препаратов инсулина к концу исследования в группе комбинированной терапии в сравнении с монотерапией препаратами инсулина [80, 86]. В широко цитируемом исследовании Kabadı M.U. и соавт. [79] сравнивалась эффективность добавления инсулинотерапии при декомпенсации СД2 на фоне

Таблица 1. Влияние групп сахароснижающих препаратов на инсулинорезистентность и секрецию инсулина

Группы сахароснижающих препаратов	Инсулинорезистентность	Дефицит секреции инсулина
Глимепирид	+	+
Метформин	+	–
ПСМ 1 и 2 поколения	–	+
Глиниды	–	+
Ингибиторы ДПП-4	–	+
Агонисты ГПП-1	–	+
Глитазоны	+	–
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	+	–

приема различных ПСМ (толазамид, глибенкламид, глипизид GITS либо глимепирид). Доза инсулина титровалась до достижения целевых значений гликемии. К концу исследования суточная доза инсулина была достоверно ниже в группе глимепирида, что еще раз подтверждает возможности глимепирида в снижении ИР, а также его высокую эффективность в комбинации с инсулинотерапией.

#### Заключение

Проблема СД2 является не только диабетологической, но и кардиологической, поскольку сердечно-сосудистые заболевания и летальность, в первую очередь обусловленные ИБС, выше в группе пациентов с диабетом в 2–5 раз. В связи с этим обстоятельством, а также историческим контекстом отказа от целых подгрупп сахароснижающих препаратов, диалектика их применения состоит не просто в безопасности и эффективности, а в кардиологической безопасности и возможной кардиопротективности. Неслучайно FDA с 2008 г. требует «оценить эффект не только сахароснижающий, но и сердечно-сосудистый» современных сахароснижающих препаратов.

Особое внимание с акцентом их использования в Консенсусе совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД2 привлекает группа наиболее широко используемых

ПСМ вследствие их достаточно мощного сахароснижающего действия. При высоких значениях  $HbA_{1c}$  обоснована комбинированная терапия, которая немыслима без применения ПСМ в различных рациональных комбинациях: с метформином, иДПП-4, инсулином. В этой связи в плане безопасности ПСМ особое внимание привлекает риск ИБС болезнью сердца низкий уровень гликемии является достоверным длительно действующим фактором риска смерти [87]. Амарил® (глимепирид), препарат сульфамочевинной группы 3-го поколения, характеризуется низкой частотой гипогликемических состояний, что обусловлено особенностями его фармакокинетики. Так, деликатная стимуляция глимепиридом секреции инсулина с учетом его способности корректировать также инсулинорезистентность (табл. 1) патогенетически обуславливает более низкий риск развития гипогликемии. Кроме того, Амарил® поддерживает физиологическую секрецию инсулина даже на фоне физической нагрузки [88].

Особое место Амарила среди ПСМ с учетом требований современной кардиологии определяется также его различными плеiotропными свойствами: антиатерогенными, способностью влиять на ДЭ и коагуляционный статус, отсутствием угнетения ИП, что делает его препаратом выбора среди ПСМ в терапии СД2, особенно у пациентов с установленной ИБС. ■

## Список литературы

1. Martin S., Schramm W., Schneider B., Neeser K., Weber C., Lodwig V., Heinemann L., Scherbaum W.A., Kolb H. Epidemiology of complications and total treatment costs from diagnosis of Type 2 diabetes in Germany (ROSSO 4). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. – 2007 Sep; 115 (8): 495–501.
2. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wetworth D. Diabetes, other risk factors, and 125 yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. – 1993; 16 (2): 434–444.
3. Zuanetti G., Latini R., Maggioni A.P., Santoro L., Franzosi M.G. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol*. – 1993; 22: 1788–1794.
4. Laakso M., Voutilainen E., Sarlund H., Aro A., Pyorala K., Penttila I. Serum lipids and lipoproteins in middle aged non-insulin dependent diabetics. *Atherosclerosis*. – 1985; 56: 271–281.
5. Sharma S.C. Platelet adhesiveness, plasma fibrinogen and fibrinolytic activity in juvenile onset and maturity onset diabetes mellitus. *J. Pathol*. – 4 (1981): 501–3.
6. Hink U., Li H., Mollnau H., Oelze M., Matheis E., Hartmann M., Skatchkov M., Thaiss F., Stahl R.A., Warnholtz A., Meinertz T., Griendling K., Harrison D.G., Forstermann U., Munzel T. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res*. – 2001 Feb 2; 88 (2): E14–22.
7. Bolen S., Feldman L., Vassy J., Wilson L., Yeh H.C., Marinopoulos S., Wiley C., Selvin E., Wilson R., Bass E.B., Brancati F.L. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. – 2007 Sep 18; 147 (6): 386–99.
8. Shvedova A.M. Farmakoepidemiologicheskaya i farmakoekonomicheskaya otsenka peroral'noy sakharnosnizhayushchey terapii sakharnogo diabeta 2 tipa v ambulatornoy praktike [Dissertation]. Moscow. – 2006. – 23 p. Russian.
9. Dedov I.I., Shestakova M.V., Aleksandrov An.A., Galstyan G.R., Grigoryan O.R., Esayan R.M., Kalashnikov V.Yu., Kurayeva T.L., Lipatov D.V., Mayorov A.Yu., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostina E.G., Surkova E.V., Sukhareva O.Yu., Tokmakova A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Jarek-Martynova I.R. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. 5<sup>th</sup> ed. *Diabetes mellitus*. – 2011; (Suppl. 1): 4–72. Russian.
10. Dills D.G., Schneider J. Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. Glimepiride/Glyburide Research Group. *Horm Metab Res*. – 1996; 28 (9): 426–429.
11. Holstein A., Plaschke A., Egberts E.H. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev*. – 2001; 17 (6): 467–473.
12. Bugos C., Austin M., Atherton T., Viereck C. Long-term treatment of type 2 diabetes mellitus with glimepiride is weight neutral: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. – 2000; 50 (Suppl 1): S47.
13. Scholz G., Schneider K., Knirsch W., Becker G. Efficacy and tolerability of glimepiride in daily practice: a non-interventional observational cohort study. *Clin Drug Invest*. – 2001; 21 (9): 597–604.
14. Jonas D., Van Scoyoc E., Gerrald K., Wines R., Amick H., Triplette M., Runge T. Drug Class Review: Newer Diabetes Medications, TZDs, and Combinations. Final Original Report. Drug Class Reviews. Portland (OR): Oregon Health & Science University; Feb 2011.
15. Davis S.N. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. – 2004; 18 (6): 367–376.
16. Leibel B. An analysis of the University Group Diabetes Study Program: data results and conclusions. *Can Med Assoc J*. – 1971 Aug 7; 105 (3): 292–294.
17. Campbell R.K. Glimepiride: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*. – 1998; 32 (10): 1044–1052.
18. Ashcroft F.M., Gribble F.M. ATP-sensitive K<sup>+</sup>-channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia*. – 1999 Aug; 42 (8): 903–919.
19. Kramer W., Muller G., Girbig F., Gutjahr U., Kowalewski S., Hartz D., Summ H.D. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. II. Photoaffinity labeling of a 65 kDa protein by [3H]glimepiride. *Biochim Biophys Acta*. – 1994 May 11; 1191 (2): 278–290.
20. Muller G. The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug Amaryl. *Mol Med*. – 2000 Nov; 6 (11): 907–933.
21. Muller G., Hartz D., Pnter J., Okonomopulos R., Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. *Biochim Biophys Acta*. – 1994 May 11; 1191 (2): 267–277.
22. Badian M., Korn A., Lehr K.H., Malerczyk V., Waldhausl W. Absolute bioavailability of glimepiride (Amaryl) after oral administration. *Drug Metabol Drug Interact*. – 1994; 11 (4): 331–339.
23. Shukla U.A., Chi E.M., Lehr K.H. Glimepiride pharmacokinetics in obese versus non-obese diabetic patients. *Ann Pharmacother*. – 2004; 38 (1): 30–35.
24. Matsuki M., Matsuda M., Kohara K., Shimoda M., Kanda Y., Tawaramoto K., Shigetoh M., Kawasaki F., Kotani K., Kaku K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in type 2 diabetic patients: compared effects of once-versus twice-daily dosing. *Endocr J*. – 2007 Aug; 54 (4): 571–576.
25. Rosenkranz B., Profozic V., Metelko Z., Mrzljak V., Lange C., Malerczyk V. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia*. – 1996 Dec; 39 (12): 1617–1624.
26. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. – 1993 Sep 30;

- 329 (14): 977–986.
27. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. – 2000; 321: 405–412.
  28. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. – 1998; 352: 837–853.
  29. Korytkowski M., Thomas A., Reid L., Tedesco M.B., Gooding W.E., Gerich J. Glimepiride improves both first and second phases of insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. – 2002 Sep; 25 (9): 1607–1611.
  30. Schade D.S., Jovanovic L., Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *J Clin Pharmacol*. – 1998 Jul; 38 (7): 636–641.
  31. Goldberg R.B., Holvey S.M., Schneider J. A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. The Glimepiride Protocol #201 Study Group. *Diabetes Care*. – 1996; 19 (8): 849–856.
  32. Rosenstock J., Samols E., Muchmore D.B., Schneider J. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea. A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group. *Diabetes Care*. – 1996; 19 (11): 1194–1199.
  33. Sonnenberg G.E., Garg D.C., Weidler D.J., Dixon R.M., Jaber L.A., Bowen A.J., DeChemey G.S., Mullican W.S., Stonecipher L.D. Short-term comparison of once-versus twice-daily administration of glimepiride in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*. – 1997 Jun; 31 (6): 671–676.
  34. Umpierrez G., Issa M., Vlaisnjic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin*. – 2006; 22 (4): 751–759.
  35. Muller G., Satoh Y., Geisen K. Extrapankreatic effects of sulfonylureas a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas. *Diabetes Res Clin Pract*. – 1995; 28 (Suppl): S115–137.
  36. Haupt A., Kausch C., Dahl D., Bachmann O., Stumvoll M., H ring H.U., Matthaei S. Effect of glimepiride on insulin-stimulated glycogen synthesis in cultured human skeletal muscle cells: a comparison to glibenclamide. *Diabetes Care*. – 2002 Dec; 25 (12): 2129–2132.
  37. Rosak C. The pathophysiologic basis of efficacy and clinical experience with the new oral antidiabetic agents. *J Diabetes Complicat*. – 2002; 16: 123–132.
  38. Overkamp D., Volk A., Maerker E., Heide P.E., Wahl H.G., Rett K., H ring H.U. Acute effect of glimepiride on insulin-stimulated glucose metabolism in glucose-tolerant insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. – 2002 Nov; 25 (11): 2065–2073.
  39. Xu D.Y., Zhao S.P., Huang Q.X., Du W., Liu Y.H., Liu L., Xie X.M. Effects of Glimepiride on metabolic parameters and cardiovascular risk factors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. – 2010 Apr; 88 (1): 71–75.
  40. Draeger K.E., Wernicke-Panten K., Lomp H.J., Sch ler E., Roskamp R. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res*. – 1996 Sep; 28 (9): 419–25.
  41. Tsunekawa T., Hayashi T., Suzuki Y., Matsui-Hirai H., Kano H., Fukatsu A., Nomura N., Miyazaki A., Iguchi A. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. – 2003 Feb; 26 (2): 285–289.
  42. Kishida K., Funahashi T., Shimomura I. Molecular mechanisms of diabetes and atherosclerosis: Role of adiponectin. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. – 2012 Jan 11. [Epub ahead of print].
  43. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., Graham I., Taskinen M.R., Wiklund O., Agewall S., Alegria E., Chapman M.J., Durrington P., Erdine S., Halcox J., Hobbs R., Kjekshus J., Filardi P.P., Riccardi G., Storey R.F., Wood D.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees, Bax J., Vahanian A., Auricchio A., Baumgartner H., Ceconi C., Dean V., Deaton C., Fagard R., Filippatos G., Funck-Brentano C., Hasdai D., Hobbs R., Hoes A., Kearney P., Knuuti J., Kolh P., McDonagh T., Moulin C., Poldermans D., Popescu B.A., Reiner Z., Sechtem U., Sirnes P.A., Tendera M., Torbicki A., Vardas P., Widimsky P., Windecker S., Funck-Brentano C., Poldermans D., Berkenboom G., De Graaf J., Descamps O., Gotcheva N., Griffith K., Guida G.F., Gulec S., Harkin Y., Huber K., Kesaniemi Y.A., Lekakis J., Manolis A.J., Marques-Vidal P., Masana L., McMurray J., Mendes M., Pagava Z., Pedersen T., Prescott E., Rato Q., Rosano G., Sans S., Stalenhoef A., Tokgozoglu L., Viigimaa M., Wittekoek M.E., Zamorano J.L. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. – 2011 Jul; 32 (14): 1769–1818.
  44. Muller G., Wied S., Straub J., Jung C. Coordinated regulation of esteri cation and lipolysis by palmitate, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and the antidiabetic sulfonylurea drug, glimepiride, in rat adipocytes. *Eur J Pharmacol*. – 2008; 597 (1–3): 6–18.
  45. Shakuto S., Sato Y., Ohshima K., Yaguchi M. Atheroprotective effects of a new sulfonylurea of the third generation, glimepiride. *Diabet Complications*. – 2001; 15 (Suppl. 1): 68.
  46. Ageev F.T. Rol' endotelial'noy disfunktsii v razviti i progressirovani i serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Serdechnaya nedostatochnost'*. – 2003; (4):22. Russian
  47. Durand E., Scoazec A., Lafont A., Boddaert J., Al Hajzen A., Addad F., Mirshahi M., Desnos M., Tedgui A., Mallat Z. *In vivo*

- induction of endothelial apoptosis leads to vessel thrombosis and endothelial denudation: a clue to the understanding of the mechanisms of thrombotic plaque erosion. *Circulation*. – 2004 Jun 1; 109 (21): 2503–2506.
48. Salani B., Repetto S., Cordera R., Maggi D. Glimepiride activates eNOS with a mechanism Akt but not caveolin-1 dependent. *Bio-chem Biophys Res Commun*. – 2005; 335: 832–835.
  49. Ueba H., Kuroki M., Hashimoto S., Umemoto T., Yasu T., Ishikawa S.E., Saito M., Kawakami M. Glimepiride induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Akt dependent pathway. *Atherosclerosis*. – 2005 Nov; 183 (1): 35–39.
  50. Jojima T., Suzuki K., Hiramasa N., Uchida K., Hattori Y. Glimepiride upregulates eNOS activity and inhibits cytokine-induced NF-kappaB activation through a phosphoinositide 3-kinase-Akt-dependent pathway. *Diabetes Obes Metab*. – 2009 Feb; 11 (2): 143–149.
  51. Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. *Front Biosci*. – 2007 May 1; 12: 2957–2966.
  52. Charlson M., Szatrowski T.P., Peterson J., Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. – 1994 Nov; 47 (11): 1245–1251.
  53. Grover G.J., Sleph P.G., Dzwonczyk S. Role of myocardial ATP-sensitive potassium channels in mediating preconditioning in the dog heart and their possible interaction with adenosine A1-receptors. *Circulation*. – 1992 Oct; 86 (4): 1310–1316.
  54. Duncker D.J., Van Zon N.S., Altman J.D., Pavek T.J., Bache R.J. Role of K<sup>+</sup>ATP channels in coronary vasodilation during exercise. *Circulation*. – 1993 Sep; 88 (3): 1245–1253.
  55. Pogatsa G., Koltai Z.M., Ballagi-Pordany G. Influence of hypoglycemic sulfonylurea compounds on the incidence of ventricular ectopic beats in non-insulin-dependent diabetic patients treated with digitalis. *Current Therapeutic Research*. – 1993; 53 (3): 329–339. doi: 10.2337/diaclin.20.2.81.
  56. Cole W.C., McPherson C.D., Sontag D. ATP-regulated K<sup>+</sup>-channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. *Circ Res*. – 1991 Sep; 69 (3): 571–581.
  57. Toombs C.F., McGee S., Johnston W.E., Vinten-Johansen J. Myocardial protective effects of adenosine. Infarct size reduction with pretreatment and continued receptor stimulation during ischemia. *Circulation*. – 1992 Sep; 86 (3): 986–994.
  58. Jollis J.G., Simpson R.J. Jr, Cascio W.E., Chowdhury M.K., Crouse J.R. 3rd, Smith S.C. Jr. Relation between sulfonylurea therapy, complications, and outcome for elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. – 1999 Nov; 138 (5 Pt. 1): S376–380.
  59. Garratt K.N., Brady P.A., Hassinger N.L., Grill D.E., Terzic A., Holmes D.R. Jr. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. – 1999 Jan; 33 (1): 119–124.
  60. Song D.K., Ashcroft F.M. Glimepiride block of cloned beta-cell, cardiac and smooth muscle K (ATP) channels. *Br J Pharmacol*. – 2001; 133 (1): 193–199.
  61. Mocanu M.M., Maddock H.L., Baxter G.F., Lawrence C.L., Standen N.B., Yellon D.M. Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation*. – 2001 Jun 26; 103 (25): 3111–3116.
  62. Caulfield M., O'Brien K. Cardiovascular safety of oral antidiabetic agents: the insulin secretagogues *Clinical Diabetes*. – April 2002; 20 (2): 81–84. doi: 10.2337/diaclin.20.2.81.
  63. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. – 2009 Jan; 32 (1): 193–203.
  64. Marre M., Howlett H., Lehert P., Allavoine T. Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance) in Type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin. *Diabet Med*. – 2002 Aug; 19 (8): 673–680.
  65. Charpentier G., Fleury F., Kabir M., Vaur L., Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. – 2001 Oct; 18 (10): 828–834.
  66. Pareek A., Chandurkar N.B., Salkar H.R., Borkar M.S., Tiwari D. Evaluation of Efficacy and Tolerability of Glimepiride and Metformin Combination: A Multicentric Study in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, Uncontrolled on Monotherapy with Sulfonylurea or Metformin. *Am J Ther*. – 2011 Feb 15.
  67. UK Perspective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. – 1998 Sep 12; 352 (9131): 854–865.
  68. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Boyko V., Benderly M., Adler Y., Friedensohn A., Kohanovski M., Rotzak R., Schneider H., Behar S., Motro M. Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: time-related increased mortality on combined glyburide/metformin therapy over a 7,7-year follow-up. *Clin Cardiol*. – 2001 Feb; 24 (2): 151–158.
  69. Monami M., Luzzi C., Lamanna C., Chiasserini V., Addante F., Desideri C.M., Masotti G., Marchionni N., Mannucci E. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev*. – 2006 Nov-Dec; 22 (6): 477–482.
  70. Olsson J., Lindberg G., Gottster M., Lindwall K., Sjstrand A., Tisell A., Melander A. Increased mortality in Type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia*. – 2000 May; 43 (5): 558–560.

71. Gulliford M., Latinovic R. Mortality in type 2 diabetic subjects prescribed metformin and sulphonylurea drugs in combination: cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* – 2004 May-Jun; 20 (3): 239–245.
72. Johnson J.A., Simpson S.H., Toth E.L., Majumdar S.R. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* – 2005 Apr; 22 (4): 497–502.
73. Kim B.H., Shin K.H., Kim J., Lim K.S., Kim K.P., Kim J.R., Cho J.Y., Shin S.G., Jang I.J., Yu K.S. Pharmacokinetic comparison of a new glimepiride 1-mg + metformin 500 mg combination tablet formulation and a glimepiride 2 mg + metformin 500 mg combination tablet formulation: a single-dose, randomized, open-label, two-period, two-way crossover study in healthy, fasting Korean male volunteers. *Clin Ther.* – 2009 Nov; 31 (11): 2755–2764.
74. Gu N., Kim B.H., Rhim H., Chung J.Y., Kim J.R., Shin H.S., Yoon S.H., Cho J.Y., Shin S.G., Jang I.J., Yu K.S. Comparison of the bioavailability and tolerability of fixed-dose combination glimepiride/metformin 2/500 mg tablets versus separate tablets: A single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period crossover study in healthy Korean volunteers. *Clin Ther.* – 2010 Jul; 32 (7): 1408–1418.
75. Shin K.H., Kim S.E., Yoon S.H., Cho J.Y., Jang I.J., Shin S.G., Yu K.S. Pharmacokinetic comparison of a new sustained-release formulation of glimepiride/metformin 1/500 mg combination tablet and a sustained-release formulation of glimepiride/metformin 2/500 mg combination tablet in healthy Korean male volunteers: a randomized, 2-sequence, 2-period, 2-treatment crossover study. *Clin Ther.* – 2011 Nov; 33 (11): 1809–1818.
76. Baik S.H., Rhim H.Y., Lee I., Choi D.S., Park K.S., Song K., Lee K., Cha B., Ahn C.W., Lee H.W., Chung C.H., Nam M., Baek H.S., Kim Y., Son H. Comparison of the Efficacy and Safety of fixed dose versus free combination of Glimepiride and Metformin in Patients with type 2 diabetes in Korea. *J Med Assoc Thai.* – 2005; 88:245.
77. Gonzalez-Ortiz M., Guerrero-Romero J.F., Violante-Ortiz R., Wachter-Rodarte N., Martinez-Abundis E., Aguilar-Salinas C., Islas-Andrade S., Arechavaleta-Granell R., Gonzlez-Canudas J., Rodriguez-Morn M., Zavala-Surez E., Ramos-Zavala M.G., Metha R., Revilla-Monsalve C., Beltrn-Jaramillo T.J. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* – 2009 Nov-Dec; 23 (6): 376–379.
78. Del Guerra S., Marselli L., Lupi R., Boggi U., Mosca F., Benzi L., Del Prato S., Marchetti P. Effects of prolonged *in vitro* exposure to sulphonylureas on the function and survival of human islets. *J Diabetes Complications.* – 2005 Jan-Feb; 19 (1): 60–64.
79. Kabadi M.U., Kabadi U.M. Efficacy of sulfonylureas with insulin in type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother.* – 2003 Nov; 37 (11): 1572–1576.
80. Riddle M.C. Combined therapy with a sulfonylurea plus evening insulin: safe, reliable, and becoming routine. *Horm Metab Res.* – 1996; 28 (9): 430–433.
81. Fritsche A., Schweitzer M.A., Haring H.U. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* – 2003; 138 (12): 952–9.
82. Eliaschewitz F.G., Calvo C., Valbuena H., Ruiz M., Aschner P., Villena J., Ramirez L.A., Jimenez J.; HOE 901/4013 LA Study Group. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res.* – 2006 May; 37 (4): 495–501.
83. Kawamori R., Eliaschewitz F.G., Takayama H., Hayashida C.Y. Efficacy of insulin glargine and glimepiride in controlling blood glucose of ethnic Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* – 2008 Jan; 79 (1): 97–102.
84. Yokoyama H., Sone H., Yamada D., Honjo J., Haneda M. Contribution of glimepiride to basal-prandial insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* – 2011 Feb; 91 (2): 148–153.
85. Briscoe V.J., Griffith M.L., Davis S.N. The role of glimepiride in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2010 Feb; 6 (2): 225–235.
86. Riddle M.C., Schneider J. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. Glimepiride Combination Group. *Diabetes Care.* – 1998; 21 (7): 1052–1057.
87. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia.* – 2010 Aug; 53 (8): 1552–61.
88. Massi-Benedetti M., Herz M., Pfeiffer C. The effect of acute exercise on metabolic control in type II diabetic patients treated with glimepiride or glibenclamide. *Horm Metab Res.* – 1996; 28: 451–455.

Впервые опубликовано в журнале «Сахарный диабет», №2, 2012 г., стр. 89–97.

Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи, и могут не совпадать с мнением ТОО «Санофи-авентис Казахстан» или данного издания. Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. ТОО «Санофи-авентис Казахстан» не несет ответственность за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье.



# Амарил®

глимепирид

**МНН.** Глимепирид. **Форма выпуска.** Таблетки 2 мг, 3 мг, 4 мг. **Показания к применению.** Для лечения сахарного диабета 2 типа, когда только диета, физические упражнения и снижение веса не обеспечивают достаточного контроля заболевания. **Способ применения и дозы.** Для перорального приёма. Основой успешного лечения сахарного диабета являются надлежащая диета, регулярные физические упражнения, а также постоянные проверки соответствующих параметров крови и мочи. Таблетки или инсулин не отменяют необходимости соблюдения рекомендованной пациенту диеты. Дозировка определяется по результатам анализов уровней глюкозы в крови и моче. Начальная доза составляет 1 мг глимепирида в сутки. Если при этом достигается надлежащий уровень контроля, для поддерживающей терапии, следует использовать именно эту дозировку. Для различных режимов применения препарата имеются соответствующие формы выпуска. При недостаточном контроле необходимо поэтапное, с интервалом в 1-2 недели между этапами, повышение дозы, исходя из показателей гликемического контроля, до 2, 3 или 4 мг глимепирида в сутки. Дозировка более 4 мг глимепирида в сутки даёт лучшие результаты лишь в исключительных случаях. Максимальная рекомендованная доза составляет 6 мг глимепирида в сутки. Пациентам, заболевание которых не поддаётся достаточному контролю на максимальных суточных дозах метформина, может быть назначена сопутствующая терапия глимепиридом. Сохраняя используемую дозу метформина, терапию глимепиридом следует начинать с самой низкой дозы с последующим титрованием вплоть до максимальной суточной дозы, в зависимости от желаемого уровня метаболического контроля. Подобную комбинированную терапию следует начинать только под тщательным наблюдением врача. Пациентам, у которых при использовании Амарила в максимальной суточной дозе не достигается достаточный уровень контроля, может быть, при необходимости, назначена сопутствующая инсулинотерапия. Сохраняя используемую дозу глимепирида, инсулинотерапию следует начинать в низкой дозе с последующим её повышением, в зависимости от желаемого уровня метаболического контроля. Подобную комбинированную терапию следует начинать только под тщательным наблюдением врача. Как правило, пациенту достаточно однократной суточной дозы глимепирида. Эту дозу рекомендуется принимать непосредственно до или во время плотного завтрака, а если завтрак пропускается, то непосредственно до или во время первого основного приёма пищи. Если пациент забывает принять дозу, её не следует компенсировать путём повышения следующей дозы. Таблетки следует проглатывать, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости. **Побочные действия.** Редко: тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, эритропения, гемолитическая анемия и панцитопения, которые, как правило, обратимы и проходят после прекращения приёма препарата; гипогликемия; подобные гипогликемические реакции, в основном, носят немедленный характер, могут быть тяжёлыми и не всегда легко поддаются коррекции. Развитие данных реакций, как и в случае с другими схемами гипогликемической терапии, зависит от индивидуальных факторов, таких как особенности питания и дозировка. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к глимепириду, другим препаратам сульфонил-мочевины, сульфаниламидам или любому из вспомогательных веществ; инсулинозависимый сахарный диабет; диабетическая кома; кетоацидоз; тяжёлые нарушения функции почек или печени. В случае тяжёлых нарушений функции почек или печени необходимо перевести пациента на инсулин. Детский и подростковый возраст до 18 лет. **Лекарственные взаимодействия.** Глимепирид метаболизируется цитохромом P450 2C9 (CYP2C9). С учётом опыта применения глимепирида и других производных сульфонилмочевины, представляется необходимым указать на следующие взаимодействия. Усиление эффекта снижения уровней глюкозы в крови и, соответственно, повышенные уровни глюкозы в крови могут наблюдаться на фоне применения одного из следующих лекарственных препаратов: эстрогенов и прогестагенов, салуретиков и тиазидных диуретиков, тиреотропных средств, глюкокортикоидов, производных фенотиазина, хлорпромазина, адреналина и симпатомиметиков, никотиновой кислоты (в высоких дозах) и производных никотиновой кислоты, слабительных средств (при длительном применении), фенитоина, диазоксида, глюкагона, барбитуратов и рифампицина, ацетазоламида. Употребление алкоголя может вызывать непредсказуемое усиление или ослабление гипогликемического действия глимепирида. **Особые указания.** **Беременность. Риски, связанные с сахарным диабетом.** Во время беременности отклонения в уровнях глюкозы в крови сопровождаются повышенной частотой возникновения врождённых аномалий и перинатальной смертности. Поэтому, во избежание риска тератогенности, уровни глюкозы в крови надлежит тщательно контролировать на протяжении всего периода беременности. В подобных обстоятельствах необходимо применение инсулина. Пациентки, планирующие беременность, должны поставить об этом в известность своего лечащего врача. **Лактация.** Неизвестно, выделяется ли препарат в грудное молоко у кормящих женщин. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту. **Производитель/Упаковщик.** Санофи С.п.А., Италия.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.**

## Глюкометр Сателлит Экспресс в оценке качества гликемического контроля у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию



**И.А. Курникова, О.А. Скрипка**

Кафедра госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства образования и науки РФ, г. Москва

**Назначение современных средств для самоконтроля гликемии – регулярное исследование содержания глюкозы в крови пациентами самостоятельно на этапе диспансерного наблюдения. Такие глюкометры не предназначены для оценки уровня гликемии в условиях выраженных метаболических нарушений (кетоза, кетоацидоза), однако в обычной жизни пациент (или врач) могут оказаться в такой ситуации, когда показания глюкометра будут иметь принципиальное значение. Результаты двухэтапного клинического исследования по оценке эффективности использования глюкометра Сателлит Экспресс подтвердили не только соответствие аналитических характеристик этого биосенсора современным требованиям, определяемым критериями ISO 15197:2013, но и высокую точность при использовании в условиях кетоза и кетоацидоза. Полученные результаты оценивались по шкале ошибок Кларка. Все отклонения от референсных значений оказались в зонах А (клинически верные значения) и В (безопасные отклонения), что позволило нам сделать вывод, что «запас прочности» глюкометра Сателлит Экспресс обеспечивает достаточную надежность даже в условиях влияния неблагоприятных эндогенных факторов.**

**Ключевые слова:** сахарный диабет, средства самоконтроля гликемии, кетоацидоз, шкала ошибок Кларка.

Для больных сахарным диабетом, особенно находящихся на инсулинотерапии и имеющих лабильное течение сахарного диабета, качество контроля гликемии является жизненно необходимым исследованием. В настоящее время для регулярного контроля гликемии в Российской Федерации предложены следующие алгоритмы [1]:

- Сахарный диабет 1 типа без осложнений – не менее 4-х раз ежедневно;
- В дебюте заболевания и при гликемии выше целевых уровней – более 3–4 раз в сутки, особенно у пациентов с сахарным диабетом типа 1 (СД1) и типа 2 (СД2), получающих инсулинотерапию;
- У пациентов с СД типа 2, получающих пероральную

сахароснижающую терапию – не менее 1 раза в сутки в разное время и гликемический профиль 1 раз в неделю. При уровне гликемии выше целевых значений – 2 раза в неделю + гликемический профиль 1 раз в неделю.

Значительная часть регулярных контрольных исследований гликемии должна проводиться непосредственно пациентом [2–4]. В связи с этим особое значение приобретает качество средств индивидуального самоконтроля гликемии, в первую очередь, глюкометров.

Создание эффективных средств гликемического контроля – биосенсоров (глюкометров) – еще в 80-е годы прошлого века позволило поднять оказание медицинской помощи больным сахарным диабетом

на качественно новый уровень. За последние три десятилетия биосенсоры совершенствовались – размер их становился меньше, а аналитические характеристики (в первую очередь, точность измерений) выше. В общей группе биосенсоров выделяют глюкометры для профессионального применения (госпитальные, многопользовательские) и глюкометры для индивидуального применения (самоконтроля).

Современные глюкометры имеют три электрода: референсный, базовый и триггерный. Референсный и базовый электроды контролируют поток электронов, абсорбируемых медиатором ферросеном в процессе окисления глюкозы до глюконолактона (поток электронов пропорционален уровню глюкозы в крови), а триггерный электрод

исключает влияние на показания высоких концентраций таких факторов, как мочева, аскорбиновая кислота, парацетамол и др., «вычитая» электроны метаболитов этих веществ из общего количества зафиксированных электронов.

Основные требования к техническим средствам самоконтроля гликемии – это высокое качество (точность) исследований, техническая простота в использовании изделия пациентом независимо от уровня его образования и подготовки, наглядность полученных результатов, доступность самого изделия и расходных материалов по стоимости, стратегическая безопасность (мы рассматриваем это как возможность обязательности обеспечения средствами самоконтроля и расходными материалами к ним независимо от политической и экономической ситуации в государстве, сохранности межгосударственных экономических связей, санкций и т.д.).

В Российской Федерации впервые в качестве национального стандарта был принят и утвержден стандарт ГОСТ Р ИСО 15197-2015, подготовленный международной организацией стандартизации (International Organization for Standardization) ISO 15197:2013 *In vitro* diagnostic test systems – Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (IDT) [3] и введен в действие с 1 июня 2016 года. Согласно требованиям стандарта ГОСТ Р ИСО 15197 95% результатов измерения гликемии должны находиться в диапазоне  $\pm 0,8$  ммоль/л от результатов, полученных контрольным методом при концентрации глюкозы крови  $< 5,55$  ммоль/л, и в диапазоне  $\pm 15\%$  при уровне глюкозы крови  $\geq 5,55$  ммоль/л. В связи с этим возобновился интерес к проведению исследований с оценкой аналитической и клинической точности средств гликемического контроля наиболее широко используемых в клинической прак-

тике. Кроме того, Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 15197-2015 не осуществляет рассмотрение медицинских аспектов лечения сахарного диабета (п. 1), что требует дополнительной оценки с клинических позиций.

Глюкометр Сателлит Экспресс российского производства (ООО «Компания «Элта»), внесенный в государственный реестр средств измерений (регистрационный номер 46361-11), является современным биосенсором мониторинга уровня гликемии, работающим на основе электрохимического измерения уровня глюкозы в цельной капиллярной крови. Зависимость электрического тока от концентрации глюкозы носит линейный характер. Тест полоска капиллярного типа имеет микроячейку, содержащую комплекс реагентов и измерительные электроды. Как и все сенсоры последней модели, Сателлит имеет три электрода: референсный, базовый и триггерный.

Используемые для самоконтроля глюкометры остаются для пациентов обязательным и доступным средством регулярного наблюдения. Ограниченность их применения связана с тем, что существует целый ряд физических (внешние условия – температура, влажность, высота над уровнем моря и др.) и биологических факторов (высокий или низкий гематокрит, повышенная вязкость крови, гиперлипидемия, ацидоз, алкалоз и др.), которые непосредственно влияют на качество измерений. При возникновении подобных состояний средства самоконтроля должны заменяться на более точные лабораторные приборы. Но на практике пациенты не всегда осознают тяжесть своего состояния и продолжают пользоваться средствами самоконтроля. Нам представилось интересным изучить не только эффективность использования глюкометра Сателлит Экспресс в условиях удовлетворительной компенсации сахарного диабе-

та, но и так называемый «запас прочности» – точность показаний глюкометра в условиях неудовлетворительной компенсации заболевания вплоть до возникновения неотложных состояний. Было проведено клиническое исследование АААА-А16-116020410106-0, 2015-11-01–2016-01-25 гг. по изучению качества гликемического контроля у больных сахарным диабетом с использованием портативных измерителей концентрации глюкозы в крови ПКГ-03 «Сателлит Экспресс». Исследование проводилось как на этапе амбулаторного наблюдения, так и в условиях стационара, что позволило осуществлять наблюдение за пациентами, госпитализированными с неотложными состояниями (кетоацидозом) и сделать это одним из направлений исследования.

**Цель исследования:** оценить показатели аналитической и клинической точности ПКГ-03 «Сателлит Экспресс» в оценке эффективности гликемического контроля с учетом соответствия аналитических характеристик измерителей национальному стандарту ГОСТ Р ИСО 15197-2015 (ISO 15197:2013) у пациентов с сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию, в том числе и в условиях, когда точность измерений традиционных средств самоконтроля может меняться за счет эндогенных метаболических нарушений (кетоацидоз).

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 77 пациентов с сахарным диабетом (СД), в том числе СД 1 типа – 26 чел. и СД 2 типа, получающие инсулинотерапию – 51 чел. Все пациенты в возрасте от 20 до 60 лет, из них 28 человек были госпитализированы в стационар в состоянии кетоза или кетоацидоза. Обследование в условиях стационара включало анамнестические и физикальные методы исследования, суточный мониторинг гликемии, гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>), ис-

следование холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, индекса атерогенности (ИА), АСТ, АЛТ, фибриногена. Стандартная и неотложная помощь была оказана пациентам в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД [1].

Исследования проводились на клинической базе ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ» (отделение эндокринологии, дневной стационар). Все пациенты давали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе исследования оценивалась точность показаний глюкометра «Сателлит Экспресс» на предмет соответствия аналитических характеристик требованиям стандарта. Показатели гликемии, полученные при исследовании на индивидуальном глюкометре ПКГ-03 «Сателлит Экспресс», сравнивались с референсными значениями, полученными при определении концентрации глюкозы в капиллярной крови на анализаторе глюкозы и лактата SUPER GL (CE Conformite Europeene, Германия). Выбор этого прибора в качестве референсного анализатора был продиктован тем, что принцип его работы электрохимический и он также как сравниваемый глюкометр калибруется по капиллярной крови. Референтной называется методика измерения (reference measurement procedures), принятая как «дающая результаты измерения, отвечающие их предназначенному применению при оценке правильности измерения значений измеренной величины, полученных от другой методики измерения для величин того же рода, при калибровке или

для характеристики референтных материалов» [ИСО/МЭК Руководство 99:2007, определение 2.7]. Одной из задач исследования было определение критериев приемлемости риска для пользователя. ГОСТ Р ИСО 15197-2015 не устанавливает критерии приемлемого риска, но эти критерии широко используются в оценке клинической точности глюкометров.

Для установления приемлемой точности прибора был проведен отбор проб плановых пациентов и разницы показателей, полученных на глюкометре и референтном анализаторе, для оценки по шкале ошибок Кларка (рис. 1). Данный метод позволяет изучить клиническую точность работы приборов для измерения концентрации глюкозы у пациентов, страдающих сахарным диабетом, с учетом пяти зон риска. Оценка результатов по шкале ошибок Кларка рекомендована DIN EN ISO 15197-2:2013 и описана в международном протоколе CLSI EP27-P:2009 [2, 3]. Для каждой партии тестов использовалось 3 глюкометра и 3 тест-полоски из разных партий.

Шкала ошибок Кларка (Clark Error Grid) распределяет парные показатели по пяти зонам (А, В, С, D и E) в зависимости от риска, связанного с неточным определением уровня глюкозы: зона А – клинически точные результаты, позволяющие скорректировать терапию; зона В – отклонения показателей не представляют опасности из-за принятого на их основе решения по коррекции терапии; зона С – ошибки привели бы к чрезмерной коррекции нормальных уровней глюкозы, но в пределах, не представляющих существенной опасности для здоро-

вья пациента; зона D – ошибка не позволяет определить адекватно уровень гликемии, который требует коррекции со стороны пациента, а это уже опасные отклонения показателей от истинных значений; зона E – ошибочные данные, противоположные истинным. Любой датчик уровня глюкозы должен пройти этот тест – Шкала ошибок Кларка (Clarke Error Grid) – золотой стандарт точности таких устройств. Получаемые с помощью сенсора результаты должны точно соответствовать результатам стандартных лабораторных исследований с 99,0%-ным нахождением данных в зонах А и В [2, 3].

Всего было взято 705 проб крови пациентов. Каждая проба исследовалась один раз на тестируемом глюкометре (капиллярная кровь), второй – референтным методом *in vitro* на анализаторе SUPER GL (капиллярная кровь). Концентрации глюкозы в образцах крови были распределены следующим образом: <4,44 ммоль/л – 27 проб (4%), 4,44–6,66 ммоль/л – 171 проба (24%), 6,66–11,1 ммоль/л – 346 проб (49%), 11,1–16,65 – 141 проба (20%), >16,65 ммоль/л – 20 проб (3%) в соответствии с рекомендациями ГОСТ Р ИСО 15197-2015 (табл. 1).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. Версия 8.0, USA) и SPSS 11.0.

### Полученные результаты и их обсуждение

На начальном этапе исследования результаты 705 проб плановых пациентов, полученные на глюкометре и референтном ана-

Таблица 1. Корреляции (r) и CI 95% доверительный интервал

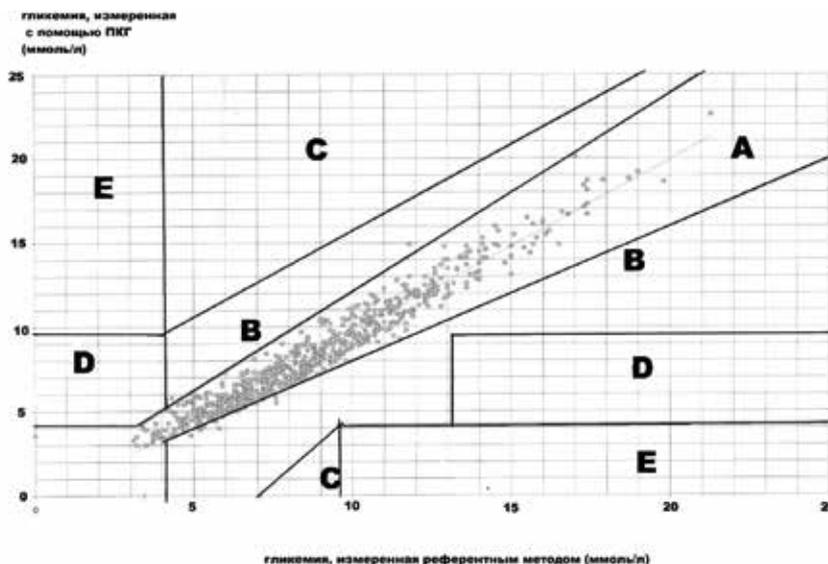
Группы по гликемии	n	r	-95% CI	+95% CI	t-score	p
<4,44 ммоль/л	24	0,409	0,137	0,618	3,041	<0,004
4,44–6,66 ммоль/л	182	0,579	0,473	0,667	9,537	<0,0001
6,67–11,1 ммоль/л	367	0,849	0,817	0,875	30,636	<0,0001
11,1–16,65 ммоль/л	160	0,799	0,734	0,848	16,717	<0,0001
>16,65 ммоль/л	20	0,907	0,767	0,961	9,147	<0,0001

лизаторе, были оценены по шкале ошибок Кларка (Clark Error Grid – CEG) (рис. 1). В результате исследования было установлено, что 98% (692 пары) проб, полученных непосредственно из крови пациентов, оказались в зоне А и 2% (13 пар) в зоне В. Из числа исследуемых проб ни один из показателей не находился в зонах С, D или E.

Полученные на данном этапе исследования результаты подтвердили соответствие глюкометра Сателлит Экспресс требованиям ГОСТ Р ИСО 15197-2015 по точности. Пределы допускаемых значений систематической погрешности измерений концентрации глюкозы составили: в диапазоне до 5,55 ммоль/л в пределах 0,8 ммоль/л; в диапазоне от 5,55 ммоль/л до 35,0 ммоль/л в пределах  $\pm 15\%$ .

Предел допускаемого значения относительного среднего квадратического отклонения случайной составляющей погрешности (коэффициента вариации) при измерении концентрации глюкозы в условиях повторяемости и воспроизводимости – 4,14%.

Наиболее интересные данные были получены в результате оценки влияния интенсивности и разновидности проводимой терапии у стационарных пациентов в остром периоде заболевания, а также эффективности использования глюкометра в условиях, которые рассматриваются как биологические условия, приводящие к получению ошибочных результатов при самоконтроле гликемии (табл. 2). При повышении уровня глюкозы крови



**Рисунок 1.** Оценка клинической точности ПКГ-03 Сателлит Экспресс по согласованной сетке ошибок (Consensus Error Grid, CEG) по показателям нативной крови

выше 30 ммоль/л, начинается активация процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, липолиза, что приводит к увеличению содержания свободных жирных кислот, из которых в печени образуются кетоновые тела. Неконтролируемая продукция кетоновых тел, кетонемия приводит к ацидозу, что оказывает значительное влияние на показатели точности глюкометра. На фоне ацидоза показатели уровня гликемии могут оказаться занижены (ложно низкие показатели). Как правило, при проведении аналитических исследований пробы крови пациентов в состоянии кетоацидоза должны исключаться из исследования, что и было сделано на первом этапе. Однако на втором этапе – при оценке клинической

эффективности, мы выделили пробы тех пациентов, которые находились на момент госпитализации в состоянии кетоза или кетоацидоза и проанализировали эти данные отдельно (рис. 2), поскольку в клиническом исследовании это не просто допустимо, но и имеет важное значение для практической деятельности.

Мы изучили показатели клинической точности глюкометра Сателлит Экспресс, распределив пробы, полученные у обследуемых пациентов в зависимости от варианта проводимой терапии (табл. 2). Как и ожидалось наиболее высокий уровень точности (99% измерений) у целевой группы пациентов, для которой и предназначены индивидуальные средства самоконтроля

**Таблица 2. Точность результатов измерений концентрации глюкозы с использованием ПКГ-03 Сателлит Экспресс по шкале Clark Error Grid – CEG у пациентов в условиях стационарного лечения**

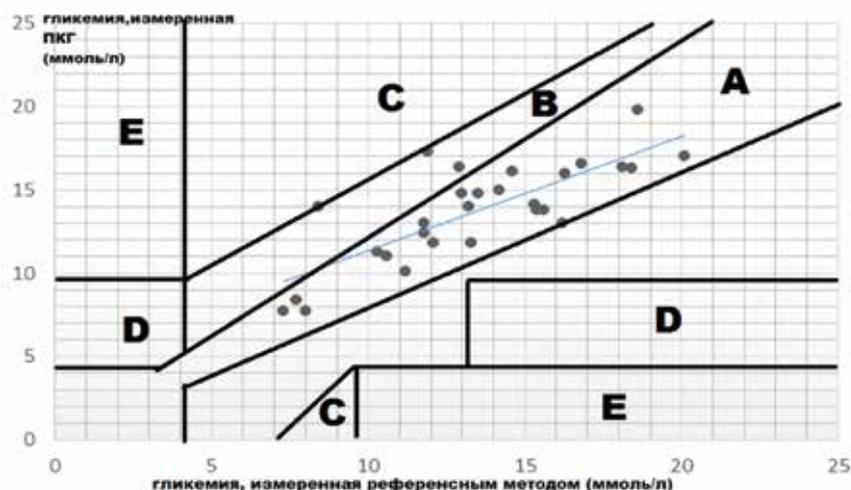
Клинические группы	n проб	Зона ошибок А	Зона ошибок В	Зона ошибок С	Зона ошибок D и E
Пациенты, получавшие интенсивную терапию	243	96,7%	3,3%	0	0
Пациенты, получавшие стандартную гипогликемизирующую и антигипергликемическую терапию	462	99%	1%	0	0
Пациенты в состоянии кетоза или кетоацидоза	28	90%	7%	3%	0

ля – пациенты, получающие стандартную гипогликемизирующую и антигипергликемическую терапию в состоянии компенсации или субкомпенсации. Однако глюкометр обеспечивал приемлемый уровень точности и на фоне интенсивной терапии и у пациентов с кетоацидотическими состояниями (табл. 2).

Несмотря на то что в исследование аналитических характеристик (точность, вариативность) глюкометра пары значений гликемии пациентов, находящихся в состоянии декомпенсации СД, не были включены (кетоацидоз и декомпенсация СД – критерии исключения), научный интерес анализ этих данных несомненно представляет. Чтобы оценить качество гликемического контроля с помощью ПКГ-03 в условиях кетоацидоза также был построен график по шкале ошибок Кларка (рис. 2).

Полученные данные позволяют считать, что «запас прочности» глюкометра Сателлит Экспресс обеспечивает достаточную надежность измерений даже в условиях кетоацидоза. На границе зоны В и С оказался только один показатель (3%), а это свидетельствует о том, что все пары значений находились в зоне безопасных отклонений.

В условиях стационара при активной терапии в первую неделю после госпитализации (декомпенсация сахарного диабета) точность показателей была достаточно высокой, но требовала более жесткого контроля по соблюдению условий эксплуатации. Зависела не только от уровня гликемии, но и от влияние некоторых лечебных комплексов (регидратационная терапия, оксигенация и др.), их количества,



**Рисунок 2.** Оценка клинической точности ПКГ-03 Сателлит Экспресс по согласованной сетке ошибок (Consensus Error Grid, CEG) по анализам нативной крови пациентов, находящихся в состоянии кетоацидоза

пути введения в организм. По нашему мнению, имел значение и фактор стресса (в т.ч. экстренная госпитализация).

В глюкометрах, имеющих три электрода, качество измерения определяется активностью триггерного электрода, который исключает импульсы, образуемые при распаде кислот. Поэтому высокое качество работы триггерного электрода глюкометра Сателлит Экспресс позволяет с высокой точностью использовать аппарат в оценке гликемии у пациентов с неудовлетворительным гликемическим контролем (высоким уровнем гликемии).

### Заключение

В основе эффективного лечения сахарного диабета – качественный контроль гликемии. Приверженность пациента к выполнению рекомендаций по контролю гликемии определяется преимущественно двумя факторами – доступность и

легкость использования прибора в техническом отношении и точность исследований, при которых значение показателей гликемии, полученных с помощью глюкометра были максимально приближены к показателям, полученным в лабораторных условиях. Для больных сахарным диабетом, особенно находящихся на инсулинотерапии и имеющих лабильное течение сахарного диабета, качество контроля гликемии является жизненно необходимым исследованием. Использование ПКГ-03 в клинической практике позволяет осуществлять качественный контроль гликемии, является удобным и безопасным для пациентов, поскольку анализ данных по изучению аналитической и клинической точности ПКГ Сателлит Экспресс показал, что пределы допускаемых значений систематической погрешности измерений концентрации глюкозы соответствуют требованиям национального и международно-го стандартов. ■

### Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – 7 выпуск. – Москва, 2015. – 112. Сахарный диабет. – 2015; 18 (1S): 1–112. DOI: 10.14341/DM2015S1-112
2. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 14155-2014. Клинические исследования. Надежная клиническая практика. – Москва, Стандартинформ, 2015.
3. System Accuracy Evaluation of 27 Blood Glucose Monitoring Systems According to DIN EN ISO 15197. Freckmann G., Baumstar A., Jendrike N. et al. DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS. – 2010; 12 (3). Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/dia.2009.0128. 221

# Сателлит® экспресс

КОМПАНИЯ  
**ЭЛТА** диабет? мы делаем самоконтроль доступным

**8 800 080 80 08**

Круглосуточная горячая линия. Звонок по Казахстану бесплатный

[eltald.ru](http://eltald.ru) | [satellite-express.ru](http://satellite-express.ru)

**ЛУЧШЕ СПУТНИКА НЕТ,  
ЕСЛИ У ВАС ДИАБЕТ!**

ПРОЕКТИРОВАНИЕ, РАЗРАБОТКА, ПРОИЗВОДСТВО,  
ПОСТАВКА И СЕРВИС МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ  
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ IN VITRO ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ  
В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ  
ГОСТ ISO 9001-2011 (ISO 9001:2008)  
ГОСТ ISO 13485-2011 (ISO 13485:2008)



## ИЗМЕРИТЕЛЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

- ДОСТУПНАЯ СТОИМОСТЬ ТЕСТ-ПОЛОСОК
- КАПИЛЛЯРНАЯ ПОЛОСКА САМА ЗАБИРАЕТ НЕОБХОДИМЫЙ ОБЪЕМ КРОВИ
- ИНДИВИДУАЛЬНАЯ УПАКОВКА КАЖДОЙ ТЕСТ-ПОЛОСКИ
- МАКСИМАЛЬНАЯ ПРОСТОТА И УДОБСТВО ПРОВЕДЕНИЯ ИЗМЕРЕНИЙ
- ВРЕМЯ ИЗМЕРЕНИЯ 7 СЕКУНД
- МАЛЕНЬКАЯ КАПЛЯ КРОВИ – ВСЕГО 1 МКЛ
- БЕССРОЧНОЕ СЕРВИСНОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ



Рег. уд.: РК-МТ-5№01513 от 04.02.2016 до 04.02.2021

ИМЕЮТСЯ ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

# Клинический случай эндогенного гиперкортицизма при беременности



А.В. Чеканова<sup>1</sup>, И.В. Комердус<sup>1</sup> – к.м.н., Т.П. Шестакова<sup>1</sup> – к.м.н.,  
Ф.Ф. Бурумкулова<sup>2</sup> – д.м.н., А.В. Древал<sup>1</sup> – профессор, Т.А. Бритвин<sup>1</sup> – профессор  
<sup>1</sup> ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», г. Москва  
<sup>2</sup> ГБУЗ МО «МОНИИАГ», г. Москва

Представлен клинический случай синдрома Иценко–Кушинга, выявленного и пролеченного во время беременности, закончившейся рождением ребенка в срок. Синдром Иценко–Кушинга – состояние, возникающее вследствие длительного воздействия на организм избыточной секреции кортизола корой надпочечников и крайне редко встречающееся у беременных. В самом начале заболевания клиническая картина гиперкортицизма не всегда яркая, и установление диагноза часто затягивается, а во время беременности заподозрить синдром Иценко–Кушинга сложнее, поскольку выявляемые изменения могут быть связаны с течением беременности. В описанном случае изменения, характерные для гиперкортицизма, отмечались еще до наступления беременности, что позволило заподозрить гиперкортицизм, несмотря на направительный диагноз «сахарный диабет 2-го типа», и провести соответствующее дообследование. Пациентке было выполнено хирургическое лечение на 19 нед. гестации, что позволило сохранить и пролонгировать беременность, стабилизировать состояние матери. После родоразрешения была отменена инсулинотерапия, подтверждено отсутствие нарушений углеводного обмена, отменена гипотензивная терапия, отмечено снижение веса. Раннее выявление эндогенного гиперкортицизма позволяет относительно безопасно провести хирургическое лечение и улучшить прогноз для матери и плода.

**Ключевые слова:** синдром Иценко-Кушинга, беременность, адреналэктомия, гиперкортицизм, сахарный диабет.

A.V. Chekanova<sup>1</sup>, I.V. Comerdus<sup>1</sup>, T.P. Shestakova<sup>1</sup>, F.F. Burumkulova<sup>2</sup>, A.V. Dreval<sup>1</sup>, T.A. Britvin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

<sup>2</sup> Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

## Clinical case of endogenic hypercorticism during pregnancy

A clinical case of the Cushing's syndrome, diagnosed and treated during pregnancy, resulted in the child's birth on time. Cushing's syndrome is a condition that arises from prolonged exposure to the body of excessive secretion of cortisol by the adrenal cortex, and is extremely rare in pregnant women. At the very beginning of the disease, the clinical picture of hypercorticism is not always clear and the diagnosis is often delayed, and during pregnancy it is more difficult to suspect the Cushing's syndrome, because the detected changes may be related to the course of pregnancy. In the described case, the characteristic changes were noticed even before the onset of pregnancy, which allowed to suspect hypercorticism, despite the referral diagnosis of type 2 diabetes mellitus, and to conduct appropriate follow-up examination. The woman received surgical treatment at the 19th week of gestation, which allowed to preserve and prolong the pregnancy, and to stabilize the mother's condition. Subsequently, after delivery, insulin therapy was discontinued, the absence of carbohydrate metabolism abnormalities was confirmed, antihypertensive therapy was abolished, weight loss was noted.

Early detection of endogenic hypercorticism allows to provide relatively safe surgical treatment and improves prognosis for the mother and child.

**Keywords:** cushing's syndrome, pregnancy, adrenalectomy, hypercorticism, diabetes mellitus.

Синдром Иценко-Кушинга – состояние, возникающее вследствие длительного воздействия на организм избыточной секреции кортизола корой надпочечников. Данное состояние крайне редко встречается у беременных,

поскольку гиперкортицизм вызывает овulatoryные нарушения и приводит к относительно бесплодию [1, 2]. Кроме того, гиперкортицизм увеличивает частоту спонтанных аборт, перинатальной смертности, преждевре-

менных родов и внутриутробной задержки роста плода. Имеются объективные сложности, затрудняющие диагностику этого заболевания во время беременности. В настоящее время в мире описано около 150 случаев эндогенного

гиперкортицизма при беременности [3].

Представляем случай синдрома Иценко-Кушинга, выявленного и пролеченного во время беременности, закончившейся рождением ребенка в срок.

### Клинический случай

**Пациентка Ю.**, 30 лет, госпитализирована в отделение терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» в апреле 2016 г. на сроке 15 нед. беременности для лечения сахарного диабета 2-го типа.

Пациентка предъявляла жалобы на сухость во рту, учащенное обильное мочеиспускание, жажду, жгучие боли в области сердца, возникающие при эмоциональном стрессе или повышении артериального давления (АД), слабость, легкое образование гематом, избыточный рост волос на лице, отечность и округление лица, отеки голеней и стоп.

Из анамнеза известно, что с 2004 г. (с 18 лет) пациентка отметила нарушения менструального цикла. Гинекологом в поликлинике проведено обследование, со слов пациентки, патологии не выявлено, лечение не назначалось. Нарушения менструального цикла сохранялись.

В 2010 г. пациентка отметила повышение массы тела на 20 кг за 6 мес., легкое образование гематом, повышение АД до 170/120 мм рт.ст., появление избыточного роста пигментированных жестких волос на лице, в области ареол молочных желез, внутренней поверхности бедер и белой линии живота. По месту жительства проведено обследование: уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), эстрадиола, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-С), прогестерона, тестостерона, пролактина были в пределах нормы. Неоднократно до 2014 г. определялся уровень кортизола в крови утром, который был в пределах нормальных значений, а

также однократно был определен уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ), который оказался сниженным (<5 пг/мл, норма – 5–46 пг/мл).

В 2014 г. выявлен сахарный диабет (СД) 2-го типа, для лечения которого был назначен метформин 2000 мг/сут., на фоне которого гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) был в пределах 6–7%. С декабря 2015 г. у больной отсутствовали менструации, но в связи с нерегулярным менструальным циклом она обратилась к гинекологу только в марте 2016 г., когда была диагностирована незапланированная беременность. В период с декабря 2015 г. по март 2016 г. пациентка продолжала принимать метформин и валсартан в сочетании с гидрохлортиазидом. Была госпитализирована в отделение терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» для коррекции сахароснижающей и гипотензивной терапии.

При осмотре в отделении: рост – 156 см, масса тела – 78,2 кг (до беременности – 76 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 31,2 кг/м<sup>2</sup>). Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена неравномерно, с преимущественным отложением в области живота, а также с отложением над VII шейным позвонком; стрии бледные, короткие и узкие. Отмечены округление и гиперемия лица, гирсутизм (12 баллов по шкале Феримана-Голвея). Голенни и стопы отечны. Онихомикоз. АД – 130/90 мм рт.ст. В остальном по органам и системам без особенностей.

При лабораторном обследовании не выявлено клинически значимых изменений в общих анализах крови и мочи, в биохимическом анализе крови обращал на себя внимание высокий уровень общего холестерина (8,6 ммоль/л), уровни калия и натрия были в пределах референсной нормы, гликированный гемоглобин составлял 6,4%. Клиническая картина и данные

анамнеза позволили заподозрить гиперкортицизм, в связи с чем было проведено дополнительное обследование. Дважды выявлено повышение уровня свободного кортизола в суточной моче (1475 и 1511 нмоль/сут. при норме 138,0–524,4 нмоль/сут.), повышение уровня кортизола в крови с нарушением суточного ритма секреции (утром – 868 нмоль/л (норма – 190–650 нмоль/л), вечером – 995 нмоль/л (норма – 50–350 нмоль/л)). Также выявлен сниженный уровень АКТГ плазмы (<1,11 пмоль/л как в 08:00, так и в 23:00 (норма – 1,5–11)). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в области левого надпочечника выявлено объемное образование округлой формы с ровными, четкими контурами, однородной структуры, размерами 32×30 мм.

Таким образом, по данным лабораторно-инструментального обследования был подтвержден АКТГ-независимый синдром Иценко-Кушинга (кортикостерома левого надпочечника).

Проводилась инсулинотерапия, для коррекции артериальной гипертензии был назначен препарат метилдопа.

После компенсации углеводного обмена и артериальной гипертензии в мае 2016 г. в отделении хирургической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» выполнена эндоскопическая левосторонняя адреналэктомия. При гистологическом исследовании: смешанно-клеточная (хромофобная и эозинофильная) аденома коры надпочечника (Weiss 1 балл). В раннем послеоперационном периоде в связи с нестабильностью АД и высокой вероятностью развития надпочечниковой недостаточности была начата заместительная терапия глюкокортикоидами. После операции уменьшена доза инсулина продолженного действия и гипотензивных препаратов. Выписана в стабильном состоянии под наблюдением специалистов ГБУЗ МО

«МОНИИАГ». Состояние оставалось стабильным до родов: доза инсулина не увеличивалась, однако потребовалась коррекция гипотензивной терапии, и после 25-й нед. беременности больная принимала амлодипин и атенолол, доза гидрокортизона была снижена с 20 мг/сут. до 15 мг/сут. С учетом тяжелой первичной хронической фетоплацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода 3-й степени, выраженного маловодия и высокого перинатального риска у беременной в доношенном сроке гестации 38 нед. 15.09.2016 г. было проведено оперативное родоразрешение. Извлечен доношенный мальчик весом 1900 г, ростом 44 см, оценка состояния по шкале Апгар – 7/8 баллов, имелись задержка внутриутробного роста 3-й степени и гипотрофия 2-й степени. Лабораторных и клинических симптомов гипогликемии и надпочечниковой недостаточности у новорожденного не было. В послеоперационном периоде пациентке была отменена инсулинотерапия, гликемия оставалась в пределах нормы, доза гидрокортизона была снижена до 10 мг/сут.

При контрольном визите в нашу клинику (через 3 мес. после родоразрешения) данных за нарушение углеводного обмена по результатам орального глюкозотолерантного теста не получено, вес снизился на 9 кг (до 69 кг), уменьшилась выраженность гирсутизма (до 6 баллов). Гидрокортизон и гипотензивные препараты отменены. Состояние пациентки стабильное, ребенок растет и развивается соответственно возрасту.

### Обсуждение

В самом начале заболевания клиническая картина гиперкортицизма не всегда яркая, и установление диагноза часто затягивается на несколько лет [4]. Во время беременности заподозрить синдром Иценко-Кушинга сложнее, поскольку выявляемые изменения (центрипитальное перераспределение подкожной жировой клет-

чатки, появление стрий в области живота, повышение АД и нарушение толерантности к глюкозе) могут быть связаны с течением беременности. В нашем случае изменения, характерные для гиперкортицизма, отмечались еще до наступления беременности: перераспределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу, плетора, гирсутизм, длительный анамнез нарушения менструального цикла, повышение АД, нарушение углеводного обмена. Эти изменения позволили заподозрить гиперкортицизм, несмотря на направительный диагноз «СД 2-го типа», и провести дообследование.

Вне беременности диагностика эндогенного гиперкортицизма основана на определении уровня суточной экскреции свободного кортизола с мочой, уровня кортизола в крови в ходе ночной дексаметазоновой пробы и уровня ночного кортизола в слюне [5]. В нашем случае пациентке до беременности неоднократно определялся кортизол крови утром, без пробы с дексаметазоном, он был нормальным, что, вероятно, не позволило заподозрить эндогенный гиперкортицизм. Согласно клиническим рекомендациям, исследование кортизола крови вне пробы с дексаметазоном нецелесообразно [5, 6]. Беременность приводит к значительным эндокринным изменениям, которые необходимо учитывать при диагностике гиперкортицизма. Так, уровень кортизола в плазме беременной женщины физиологически увеличивается. Это происходит из-за роста продукции эстрогенов, которые резко увеличивают уровень кортикостероид-связывающего глобулина. Клиренс кортизола уменьшается, однако его синтез не увеличивается. Несмотря на все изменения, в большинстве случаев у здоровых беременных сохраняется нормальный суточный ритм, хотя и с более высокими значениями [7, 8].

У беременных с синдромом Иценко-Кушинга суточный ритм секреции кортизола нарушается

[9–11], но диагностические критерии для ночного уровня кортизола не установлены [12].

По данным литературы, во время беременности не рекомендуется проводить ночную дексаметазоновую пробу с 1 мг, т.к. физиологические изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводят к большому количеству ложноположительных ответов, и нормы подавления для беременных не разработаны [5, 13–15].

При нормальном течении беременности уровень суточной экскреции кортизола с мочой в I триместре не выходит за границы референсных значений, а во II и III триместрах увеличивается до 3-кратного значения [8]. Таким образом, диагностическим маркером эндогенного гиперкортицизма во время беременности может быть превышение уровня суточного кортизола мочи в 3 раза и выше верхней границы нормы [5].

У нашей пациентки эндогенный гиперкортицизм был подтвержден на основании клинической картины, которая развилась еще до беременности, а также по результатам лабораторной диагностики (3-кратное повышение уровня суточной экскреции свободного кортизола с мочой в самом начале II триместра и нарушение суточного ритма секреции кортизола плазмы с превышением значений кортизола).

Исследование АКТГ применяется для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых и АКТГ-независимых форм гиперкортицизма. Физиологически во время нормальной беременности уровень АКТГ подавлен, при этом самые низкие уровни АКТГ определяются в начале беременности, затем повышаются, достигая максимума между 26-й нед. и окончанием беременности [16]. В то же время при всех формах синдрома Иценко-Кушинга при беременности уровень АКТГ может быть нормальным или повышенным вторично из-за плацентарной кортикотропин-релизинг-гормон-

стимулированной продукции АКТГ гипофизом. Применение у беременных общепопуляционных диагностических значений АКТГ для верификации этиологии эндогенного гиперкортицизма может привести к неверной диагностике [17]. Только при явном повышении уровня АКТГ можно рассмотреть вопрос о наличии АКТГ-зависимого гиперкортицизма. В нашем случае АКТГ у больной был значительно подавлен, но с учетом срока беременности это могло быть физиологическим. При диагностике мы учитывали значения АКТГ, полученные до беременности, которые подтверждали надпочечниковый генез гиперкортицизма.

Следующий этап диагностики – визуализирующие исследования, которые при беременности играют большую роль в связи с объективными ограничениями лабораторных методов. Чувствительность УЗИ для выявления образований надпочечников составляет 89–97% и не имеет ограничений применения при беременности [18]. МРТ и мультиспиральная компьютерная томография имеют примерно одинаковую чувствительность (90–100%) и специфичность (70–80%). Для снижения радиационного воздействия на плод предпочтительно использовать УЗИ или МРТ, которая позволяет получить изображение более высокого качества для лучшей операционной подготовки. МРТ абсолютно безопасно проводить в III триместре (после 32-й нед. гестации) и во II триместре после оценки соотношения пользы

и риска. Контрастное усиление у беременных не проводится [18].

В нашем случае у пациентки была выявлена аденома надпочечника. По данным литературы, кортикостерома преобладает в структуре причин эндогенного гиперкортицизма при беременности: 40–50% против 15% у небеременных женщин [19, 20].

Риск материнской заболеваемости и нежелательных исходов для плода при кортикостеромах существенный и включает СД, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность и преэклампсию [21–24]. Плацентарная деградация кортизола защищает плод от избытка глюкокортикоидов [25]. Высокая частота нежелательных исходов плода, вероятно, отражает состояние плаценты и патологические изменения в материнском организме. Хирургическое лечение во время беременности опасно и значительно снижает частоту потери плода, преждевременных родов и материнскую заболеваемость [9–11, 26]. Имеются сообщения о медикаментозной терапии гиперкортицизма (метирапоном и кетоканазолом) в III триместре беременности с последующей адреналэктомией после родов, однако данные об исходах и состоянии компенсации противоречивы [9–11, 27].

Наиболее безопасное время для адреналэктомии – начало II триместра беременности. После операции рекомендуют назначение заместительной терапии глюкокортикостероидами, которая должна быть продолжена до восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочеч-

никовой системы. Этот процесс может занять несколько месяцев.

В нашем случае хирургическое лечение на 19-й нед. гестации позволило сохранить и пролонгировать беременность, избежать негативных исходов для плода и стабилизировать состояние матери (улучшение контроля углеводного обмена, компенсация артериальной гипертензии, стабилизация веса). Впоследствии после родоразрешения была отменена инсулинотерапия, подтверждено отсутствие нарушений углеводного обмена, отменена гипотензивная терапия с достижением целевых значений АД в динамике, отмечено снижение веса. Это позволило сделать вывод о вторичном генезе нарушений на фоне существовавшего недиагностированного эндогенного гиперкортицизма.

Таким образом, раннее выявление эндогенного гиперкортицизма позволяет относительно безопасно провести хирургическое лечение и улучшить прогноз для матери и плода. Необходимо мультидисциплинарное ведение таких пациенток с тщательным контролем в течение всей беременности и после родоразрешения.

### **Благодарность**

Благодарим анестезиологов-реаниматологов ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», а также акушеров-гинекологов ГБУЗ МО «МОНИИАГ» за совместную работу. ■

*Список литературы вы можете найти на сайте [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)*

# Гипокалиемический периодический паралич как мультидисциплинарная проблема (описание клинических случаев заболевания на фоне эндокринной патологии)



**К.А. Зординова**, Г.М. Гуламова, А. Ербозым, С. Сеилханова,  
Т.Д. Ракова, Е.Ш. Кудабаяев, А.Ж. Жанаев  
Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы  
Кафедра ВБ №1 с курсом гепатологии  
Городская клиническая больница №1, г. Алматы

**В настоящем сообщении описаны клинические случаи достаточно редкой патологии – гипокалиемического периодического паралича, имевшего место у двух мужчин азиатской популяции, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГКБ №1 г. Алматы. Выявлены особенности течения заболевания и эффективность терапевтических воздействий.**

## Введение

Гипокалиемический периодический паралич (ГПП) – группа генетически обусловленных миоплегий, характеризующихся пароксизмальными нарушениями работы мышц, сопровождающихся снижением сывороточного калия, при нормальной его концентрации во внеприступном периоде.

Их симптомами являются внезапные приступы мышечной слабости вплоть до полного паралича, в основном поражается мускулатура конечностей, иногда с вовлечением дыхательных мышц, что способно создавать угрозу жизни.

## Актуальность

Рассматривается как редкое генетически обусловленное заболевание, часто протекает на фоне эндокринной патологии у лиц азиатской популяции. ГПП является аутосомно-доминантным заболеванием в 2/3 случаев, а в 1/3 – спорадическим. Мужчины болеют чаще и тяжелее. Общая встречаемость составляет примерно 1:100 000. Приступы начинаются в подростковом возрасте, но могут проявиться и в 1-м десятилетии жизни. Частота приступов – от

1 раза в сутки до 1 раза в год, продолжительность – от 3–4 ч. до суток или более. Общим для всех типов ГПП является нарушение функционирования ионных каналов миоцитов скелетных мышц, обусловленное различными мутациями. При помощи методов современной генетики удалось идентифицировать три гена, дефекты которых приводят к такому состоянию.

Приводим собственное наблюдение.

Пациент №1, 1978 г.р., поступил 12.05.17 в ОРИТ ГКБ №1 с жалобами на чувство онемения в конечностях, слабость, отсутствие движения в конечностях, затруднения глотания, головокружение, недомогание, общую слабость.

**Анамнез заболевания:** со слов больного и супруги, в апреле 2017 года находился в горах (укус клеща отрицает, на теле не находил клеща). Эпизод онемения и слабость в ногах отмечался в апреле после физической нагрузки (поход в горы). Не обследовался, не лечился. На диспансерном учете у врача не состоит. Данное ухудшение состояния накануне 12.05.2017 после покраски автомобиля появилось головокру-

жение, слабость больше в левой ноге. В связи с острой слабостью в обеих ногах пациент упал на колени. При этом отмечалось повышенная потливость, работал во дворе дома в знойный день. В связи с ухудшением состояния, нарастанием неврологических симптомов по 103 госпитализирован в экстренном порядке в ГКБ №1 в ОРИТ, где находился до 15.05.2017, в дальнейшем долечивался в неврологическом отделении.

**Анамнез жизни:** наследственность не отягощена, гемотрансфузии отрицает. Туберкулез, болезнь Боткина, венерические заболевания отрицает. Вредных привычек нет. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные. Последний год за границу не выезжал. Операций не было. В 2009 году лечился у эндокринолога по поводу диффузного токсического зоба (ДТЗ), в настоящее время на учете у эндокринолога не состоит, лечение не получает.

**Объективно:** общее состояние при поступлении тяжелое. Кожные покровы чистые, смуглые, влажные, горячие на ощупь, видимые слизистые обычной окраски. Костная система без особенностей. Периферических отеков нет. В связи с на-

растанием нарушений со стороны дыхания (бульбарные расстройства) подключен к аппарату ИВЛ. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД 19 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС 104 уд./мин. АД 130/90 мм рт.ст. Язык влажный. Живот правильной формы, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Диурез не нарушен.

**Неврологический статус:** в сознании, контактен, ориентирован во времени и в пространстве. Менингеальных знаков нет. ЧМН: глазные щели D=S сужены, движение глазных яблок в полном объеме, легкий горизонтальный нистагм при крайних отведениях. Слабость конвергенции с двух сторон. Лицо симметрично, язык по средней линии. Глотание снижено. Положение вынужденное – за счет неврологического дефицита – вялый тетрапарез. Ограничение движений в конечностях с акцентом в проксимальных отделах. Тонус мышц в конечностях снижен. Сила мышц в конечностях снижена до 0 баллов. Сухожильные рефлексы не вызываются. Патологических рефлексов не выявлено.

**Результаты инструментальных методов исследования:** рентген ОГК от 12.05.17: хронический бронхит. ГЛЖ. ЭКГ 12.05.17: ритм синусовый правильный. ЧСС 98 уд. в мин. Горизонтальное положение ЭОС. МРТ ГМ 12.05.17 – признаки энцефалопатии; ЭхоКГ 13.05.17 – стенки аорты умеренно уплотнены, полости сердца не расширены, систолические функции миокарда ЛЖ и ПЖ удовлетворительны. Зон гипоактивности нет. УЗИ ЩЖ 13.05.17 – диффузная гиперплазия ЩЖ. УЗИ ОБП 13.05.17 – гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, хронический холецистит, хронический пиелонефрит, микролиты в ЧЛС.

**Лабораторные методы исследования:** общий анализ крови: 13.05.17 (в момент поступления): лейкоциты 10 000, НВ 131 г/л, эритроциты 5.0000000, тромбоциты 209 000, СОЭ 23 мм в час; 19.05.17 (в момент вы-

Таблица 1. Показатели электролитов в динамике у пациента №1

Дата	K	Ca	Na
12.05.2017	0,7	0,94	141
13.05.2017	1,0	1,27	133
14.05.2017	4,8	0,67	141
15.05.2017	4,3	1,23	128
16.05.2017	3,6	0,42	150
17.05.2017	5,2	1,24	134
19.05.2017	5,2	1,19	134

писки): лейкоциты 9000, НВ 152 г/л, эритроциты 5 000 700, тромбоциты 247 000, СОЭ 5 мм в час. Биохимический анализ крови: 12.05.17 (в момент поступления): калий – 0,7; глюкоза крови 7,5 ммоль/л (при выписке – 5,2 ммоль/л); печеночные пробы, мочевины, креатинин в пределах нормы. Общий анализ мочи – без патологии. Анализы на гормоны щитовидной железы: (13.05.17): ТТГ = 0,005, Т4св. = 53,7, паратгормон = 58,26. Антитела к рецепторам ТТГ (13.05.17): 5,02 (в норме = 0–1,58 МЕ/л). ИФА на клещевой энцефалит и клещевой боррелиоз – отрицательный.

В таблице 1 представлены параметры электролитов в динамике (от момента поступления на пике паралича до выписки из стационара). Благодаря своевременно начатой терапии препаратами калия дисбаланс был купирован и отмечалось параллельно и клиническое улучшение.

Осмотры специалистов:

1. *Заключение консилиума от 12.05.17:* предварительный диагноз: Энцефалопатия неясного генеза. Вялый тетрапарез с бульбарным компонентом.

2. *Осмотры невролога, нейрохирурга (13.05.17):* вторичное неврологическое проявление на фоне соматической патологии. Синдром Ламберта-Иттона?

3. *Эндокринолог (13.05.17):* СД2, впервые выявленный, субкомпенсация. Аутоиммунный тиреоидит. Хашитоксикоз 1 ст., средней тяжести, декомпенсация; Тирогенная гипергликемия. Диффузный токсический зоб 2 ст. в стадии декомпенсации, тиреотоксическая кардиомиопатия, ХСН I.

4. *Ревматолог (14.05.17):* признаки системного заболевания отсут-

ствуют.

5. *Осмотр профессора кафедры неврологии КазНМУ (15.05.17):* гипокалиемическая миоплегия на фоне нейроэндокринной патологии (ДТЗ, СД). Сопутствующий диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза.

На основании жалоб, анамнеза, клинических симптомов, неврологического статуса больного, лабораторно-инструментальных обследований, осмотра специалистов выставлен клинический диагноз: *Пароксизмальная гипокалиемическая миоплегия на фоне нейроэндокринной патологии (ДТЗ).*

Сопутствующие диагнозы: *дисциркуляторная энцефалопатия, смешанного генеза (дисметаболического, токсического). Диффузный токсический зоб 2 степени, тяжелое течение, в стадии декомпенсации. Тиротоксическая кардиомиопатия. ХСН I степени.*

**Проведенное лечение в ОАРИТ:** режим 1, стол 0, ИВЛ; пульс-терапия: метилпреднизолон 1000 мг + физ. р-р 200,0 в/в кап × 1 раз в день №2; метилпреднизолон 750 мг + физ. р-р 200,0 в/в кап × 1 раз №1; метилпреднизолон 500 мг + физ. р-р 200,0 в/в кап × 1 р. в день; метилпреднизолон 250 мг + физ. р-р 200,0 в/в кап. × 1 р. в день; пентоксифиллин 5,0 + физ. р-р 200,0 в/в кап 1 р. в день №3; калий хлор 4% – 50,0 + физ. р-р 200,0 в/в кап 2 р. в день №4; прозерин 1,0 в/м 2 р. в день №4; тиреостатики (тирозол по схеме), бета-адреноблокаторы.

В отделении: режим 2, стол 9; пентоксифиллин 5,0 + физ. р-р 200,0 в/в кап 1 р. день №5; магния сульфат 25% – 5,0 + физ. р-р 200,0 в/в кап 1 р. в день №4; калий хлор 4% – 30,0 + физ. р-р 200,0 в/в кап 1 р. в день №5;

вит. В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub> 1,0 в/м 1 р. в день №9; никотиновая кислота 1,0 в/м 1 р. в день №9; вит. С 4,0 в/в струйно 1 р. в день №6; фозиноприл 5 мг 1 р. в день.

**Состояние при выписке:** самочувствие в процессе лечения улучшилось. Состояние удовлетворительное. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД – 16/мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС – 74 в мин. АД – 120/80 мм рт.ст. ЧМН: глазные щели D=S, движение глазных яблок в полном объеме. Лицо симметрично, язык по средней линии. Глотание, фонация сохранена. Положение активное. Движения в конечностях в полном объеме. Тonus мышц в конечностях сохранены. Сила мышц в конечностях сохранена. Сухожильные рефлексы живые. Нарушений чувствительности нет. Патологических рефлексов не выявлено. В позе Ромберга устойчив. ПНП выполняет удовлетворительно. Улучшились настроение, ночной сон.

Рассмотрим второй клинический случай.

Пациент №2, 1966 г.р., поступил 20.05.2017 в ОРИТ ГКБ №1 с жалобами на периодические головные боли в теменно-затылочной области, головокружение, шум в ушах, тошноту, онемение в верхних конечностях, снижение мышечной силы в кисти рук, раздражительность, повышение АД.

**Анамнез заболевания:** со слов больного болеет в течение последних нескольких лет, когда стали беспокоить головные боли, головокружение на фоне повышенного АД. Неоднократно обследовался и лечился стационарно и амбулаторно по месту жительства. На учете у невролога не состоит. Данное ухудшение состояния в течение 2-х дней, когда стали отмечать учащение головной боли, головокружение, онемение и слабость верхних конечностей, тошноту, рвоту, снижение памяти. В динамике улучшение состояния не отмечает. В связи с ухудшением состояния госпитализирован в экстренном порядке в ГКБ №1 в реанимационное отделение, 22.05.17 г., с улучшением состояния переведен в неврологическое отделение для дальнейшего лечения.

**Анамнез жизни:** наследственность неотягощена, гемотрансфузий не было. Страдает туберкулезом легких – последние 3 месяца назад лежал в тубдиспансере, выписан с улучшением. В настоящее время состоит на учете у фтизиатра, болезнь Боткина – отрицает, вен. заболевания – отрицает. Из вредных привычек – злоупотребляет алкоголем. Жилищно-бытовые условия – удовлетворительные. Последний год за границу не выезжал. Операции в детстве – аппендэктомия. Состоит на учете у кардиолога и эндокринолога с ДЗ: АГ 2 степени, риск 4. СД 2 типа. Принимает таблетки (названия не помнит) и инсулинотерапию.

**Объективно:** общее состояние при поступлении тяжелое. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, теплые. Мышечная система: снижение мышечной силы в кистях рук (по типу миоплегии). Периферических отеков не отмечает. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД – 16 в мин. Тоны сердца приглушены ритм правильный, ЧСС – 68 уд./мин. АД – 140/90 мм рт.ст. Язык влажный. Живот правильной формы, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез в норме.

**Неврологический статус при поступлении:**

При поступлении в ОРИТ: сознание с помрачением, мало контактен, дезориентирован. ЧМН – зрачки ОС=ОД, фотореакции оживлены. Асимметрия лица. Язык по средней линии. Глотание, фонация не нарушены. Сухожильные рефлексы D=C живые, с расширением рефлексогенных зон. Параличей в конечностях нет, умеренный парез верхних конечностей. Патологических стопных знаков, оболочечных симптомов нет. Нарушения чувствительности по типу миоплегии в верхних конечностях.

**Результаты инструментальных методов исследования:** Рентген ОГК (20.05.17): хрон. бронхит; ЭКГ (20.05.17): ритм синусовый. ЧСС – 105 уд./мин. Горизонтальное поло-

жение ЭОС. ГЛЖ. Эндокринолог (21.05.17): СД – 2 тип, инсулинотребная фаза, в стадии декомпенсации. Диабетическая полинейропатия.

**Лабораторные методы исследования:** ОАК (20.05.17): в пределах нормы; БАК (20.05.17): повышение уровня глюкозы до 16,8 ммоль/л, гиперферментемия (АЛТ, АСТ), гиперхолестеринемия. ОАМ (20.05.17): в пределах нормы. Коагулограмма (20.05.17): МНО – 0,9; ПТИ – 100%; фибриноген – 3,5. Микрореакция (21.05.17): отрицательная. Электролиты: уровень калия при поступлении – 1,4 ммоль/л, низкий уровень калия сохранялся в течение 6 суток.

На основании жалоб, анамнеза, клинических симптомов, неврологического статуса больного, лабораторно-инструментальных обследований, осмотра специалистов выставлен клинический диагноз: Дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза (атеросклеротического, гипертонического). Синдром вертебробазилярной недостаточности. Гипокалиемическая миоплегия на фоне СД.

**Сопутствующие диагнозы:** Артериальная гипертония 2 степени, риск 4. Сахарный диабет 2 типа. ИПФ, в степени декомпенсации.

**Проведенное лечение в ОАРИТ:** Режим №2, Диета №9. Маннит 200,0 в/в кап. №3; калий хлор 4% – 50,0 + физ. р-р 200,0 в/в кап. 1 р. в день №4; прозерин 1,0 в/м 1 р. в день №4; магния сульфат 5,0 + физ. р/р 200,0 в/в кап. × 1 раз в день №3; пентоксифиллин 4,0 + физ. р/р 200,0 в/в кап × 1 раз в день №3; контроль АД.

В отделении: Режим №2. Диета №9. Магния сульфат + физ. р/р 200,0 в/в кап × 1 раз №5; пентоксифиллин 4,0 + физ. р/р 200,0 в/в кап × 1 раз в день №5; витамин В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> 1,0 в/м 1 раз №10; диклоген 3,0 1 раз в/в 1 раз №5; Индапамид 2,5 мг утром №6; Фозиноприл 10 мг × 2 раза №6; контроль АД.

**Состояние при выписке:** в динамике на фоне проведенного лечения состояние больного улучшилось – удовлетворительное. В легких: дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД – 130/80 мм рт.ст. пульс 75 уд./мин. Уменьшились об-

Таблица 2. Сравнительные клиничко-лабораторные и инструментальные показатели двух пациентов с ГПП

Показатели	Пациент №1	Пациент №2	Комментарии
Раса	Монголоидная (азиат)	Монголоидная (азиат)	ГПП больше встречается в азиатской популяции
Пол	мужской	мужской	Доминируют мужчины
Возраст	39 лет	51 год	Средний возраст 20–40 лет
Анамнез болезни	Внезапное начало, связь с тяжелой физической нагрузкой, повышенной потливостью, сезонность (весна-лето)	Постепенное, связь с физической нагрузкой, приемом лекарств, алкоголя	Имеют значение перегрузки, инсоляция, метаболические нарушения, сезонность
Заболевания	Диффузный токсический зоб 2 ст. декомпенсация	СД 2 типа, инсулинпотребная фаза, декомпенсация Туберкулез легких Хронический алкоголизм	Наличие заболеваний щитовидной железы, метаболических заболеваний (СД и др.)
Электролиты (калий)	Снижение до 0,7	Снижение до 1,4	Может повышаться уровень натрия, наблюдаться аритмии
Поражение группы мышц	Тяжелое (тетрапарез) с вовлечением дыхательной мускулатуры (ИВЛ)	Средней тяжести без вовлечения дыхательной мускулатуры и н/конечностей	Самое опасное проявление – паралич или парез дыхательных мышц – асфиксия
Терапия	Препараты калия, прозерин, ИВЛ, тирозол	Препараты калия, инсулин, прозерин	Специфической терапии нет.
Исходы	Благоприятный (с улучшением)	Благоприятный (с улучшением)	Могут быть смертельные исходы (асфиксия, остановка сердца в исходе нарушений ритма сердца)

щემозговые и очаговые симптомы. ЧМН – зрачки ОС=ОД, фотореакции оживлены. Симметрия лица. Язык по средней линии. Глотание, фонация не нарушены. Сухожильные рефлекс Д=С живые. Парезов, параличей в конечностях нет. Патологических стопных знаков, оболочечных симптомов нет. Нарушения чувствительности нет. ПМП и ПКП выполняет удовлетворительно. При пробе Ромберга более устойчивое, улучшилась походка. Фоновое настроение, ночной сон, стабилизировались показатели гемодинамики, АД.

В таблице 2 представлены сравнительные клинические и параклинические показатели пациентов. Как видно из таблицы, в обоих случаях заболевшие – лица азиатской популяции, мужчины, в качестве пускового механизма идут перегрузки, инсоляция, сезонность; особое внимание следует обратить на сопутствующий фон – наличие эндокринной патологии (ДТЗ, СД), поражения мышц различной интенсивности и локализации.

### Обсуждение

Пароксизмальные миоплегии – генетически детерминированные

нервно-мышечные заболевания, обусловленные нарушениями обмена калия и характеризующиеся приступами вялого паралича скелетных мышц вследствие утраты способности к возбуждению и сокращению. Среди них выделяют формы: гипокалиемическую, гиперкалиемическую, нормокалиемическую. Основой патогенеза пароксизмальной миоплегии является утрата способности мембран мышечных клеток к возбуждению и сокращению. Это может быть обусловлено следующими факторами: нарушение синаптической передачи и недостаточная генерация потенциала концевых пластинок; нарушение распространения потенциала действия вдоль мембраны; нарушение поперечной передачи потенциала Т-трубочками; недостаточное высвобождение ионов кальция из саркоплазматической сети в миофиламентное пространство вследствие недостаточной деполяризации Т-трубочек. Впервые подобное состояние было описано в 1884 году русским врачом И.В. Шахновичем, который обнаружил классический вариант заболевания. В дальнейшем были обнаружены и иные формы, которые,

помимо генетически-молекулярных параметров и клинических проявлений, различаются между собой по своему географическому распространению. Общим для всех типов ГПП является нарушение функционирования ионных каналов миоцитов скелетных мышц, обусловленное различными мутациями. При помощи методов современной генетики удалось идентифицировать три гена, дефекты которых приводят к такому состоянию.

**Ген CACNL1A3:** Расположен на 1-й хромосоме; кодирует особый белок мембран миоцитов – альфа-субъединицу дегидроптерин-чувствительного кальциевого канала, из-за чего функционирование этого ионного пути нарушается; патогенез нарушений изучен недостаточно, предполагается, что происходит изменение проницаемости клеточных мембран для ионов кальция, это приводит к дисбалансу во всей системе ионных взаимодействий миоцитов, что в свою очередь удлиняет время деполяризации мышечных клеток и клинически выражается приступами слабости.

**Ген SCN4A:** Расположен на 17-й хромосоме; кодирует один из ком-

понентов ионного канала миоцитов, только другого типа – альфа-субъединицу натриевого канала. Сопровождается приступами слабости и снижением уровня калия в крови + низкой концентрацией инсулина и аномальной реакцией миоцитов на стимуляцию этим гормоном. Возможно, это связано с тем, что эффекты инсулина во многом обусловлены именно различными типами транспорта ионов натрия через мембрану клеток, и нарушение этого процесса приводит к различным сбоям.

**Ген KCNE3:** Расположен на 11-й хромосоме, продуктом его экспрессии является протеин калиевых каналов миоцитов скелетных мышц, поэтому при дефекте его структуры напрямую возникают нарушения в транспорте ионов калия. Нередко затрагивается и миокард, что выражается в нарушении сердечного ритма на высоте приступа мышечной слабости и паралича.

В клиническом проявлении различают несколько вариантов течения ГПП.

1. Классический тип гипокалиемического периодического паралича – обусловлен мутацией гена *CACNL1A3* и вызванного этим дефектом одного из кальциевых каналов. Распространен повсеместно. Болеют преимущественно в возрасте от 3-х до 22-х лет. При данном типе происходит вовлечение сразу большого объема мускулатуры – нижних и верхних конечностей, туловища, шеи. Приступы чаще происходят ночью или утром, и сопровождаются адинамией (из-за большого объема вовлеченных мышц). Провоцирующими факторами являются – переохлаждение, значительные физические нагрузки накануне, инфекционные заболевания, болезненные менструации, чрезмерный прием поваренной соли (например, соленых продуктов). Длительность и частота приступов различна (часы, сутки). С возрастом эпизоды становятся все реже.

2. Дистальный почечный тубулярный ацидоз – форма ГПП, которая вызвана мутацией гена *SCN4A*, наиболее распространен-

на в странах Юго-Восточной Азии (Тайланд, Индонезия). Характерной особенностью этого типа являются выраженные метаболические расстройства, патологии костной системы (остеопороз) и почек. Является аллельной разновидностью гемолитической анемии и сфероцитоза. Приступы поражают конечности (преимущественно проксимальные отделы), иногда может наблюдаться вовлечение дыхательной мускулатуры. Длительность эпизодов невелика – около часа, но их развитие абсолютно спонтанно. Нередко развивается ацидоз (головная боль, тошнота), остеопороз, которые приводят к частым переломам костей.

3. Периодический тиреотоксический паралич – обусловлен мутацией гена *KCNE3*, особенно распространен в Азии и Северной Америке. Могут возникать нарушения сердечного ритма, однако летальные случаи встречаются редко. Иногда этот тип заболевания ошибочно считают вторичной патологией, обусловленной не генетическими нарушениями, а поражением щитовидной железы. Данный тип обнаруживает себя в возрасте от 20 до 40 лет, длительность приступов мышечной слабости составляет от 1-го до 20-ти часов. Преимущественно поражается мускулатура ног, в меньшей степени рук. Выявлена четкая сезонность – большинство приступов развивается в период с мая по октябрь (предполагается, что развитие мышечной слабости облегчается на фоне потери калия с потом в летние месяцы). На высоте эпизода может возникать нарушение сердечного ритма, дыхательная мускулатура практически никогда не вовлекается в патологический процесс. Также наблюдаются нарушения со стороны щитовидной железы с развитием симптомов тиреотоксикоза – тремора, похудения, экзофтальма.

У пациента №1 по этиопатогенезу имеет место 1 клинический вариант течения (обусловлен мутацией гена *CACNL1A3* и вызванного этим дефектом одного из кальциевых каналов) и 3 вариант течения (обусловлен мутацией гена *KCNE3*,

особенно распространен в Азии и Северной Америке) миоплегии (паралича) – сочетание классического варианта с вовлечением большого количества мышц, нарушением глотания и дыхания (бульбарными нарушениями), спровоцировано тяжелой физической работой на солнце (покраска машины, поход в горы), повышенной потливостью (потерей калия через пот) и варианта тиреотоксического паралича (распространен в Азии), четкая сезонность (май месяц), наличие декомпенсированного тиреотоксикоза. В течение первых 3 суток, когда на пике проявлений паралича отмечались грубые расстройства дыхания, была прямая угроза жизни пациента. Кризис миновал по истечении 3–4 суток и имеет место четкая корреляция с параметрами калия в крови.

У пациента №2 по клинико-анамнестическим данным более вероятным представляется метаболический вариант течения пароксизмальной миоплегии (страдает СД, туберкулезом, АГ, хроническим алкоголизмом). Клиническая картина завуалирована вторичными осложнениями СД (полинейропатией), приемом противотуберкулезных препаратов (побочные эффекты в виде полинейропатий), вертебро-базиллярной недостаточностью. Вместе с тем тщательный анализ – сочетание симптомов (проксимальная миоплегия) и показателей калия позволяет полагать о наличии гипокалиемической миоплегии, по 2 варианту течения (обусловлен мутацией гена *SCN4A*, расположенного на 17-й хромосоме; кодирует один из компонентов ионного канала миоцитов – альфа-субъединицу натриевого канала). Сопровождается приступами слабости и снижением, сопровождается приступами слабости и снижением уровня калия в крови + низкой концентрацией инсулина и аномальной реакцией миоцитов на стимуляцию этим гормоном. Возможно, это связано с тем, что эффекты инсулина во многом обусловлены именно различными типами транспорта ионов натрия через мембрану клеток, и нарушение этого процесса приводит к

различным сбоям. Общая тяжесть состояния обусловлена полиморбидностью, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Диагностика гипокалиемического периодического паралича производится при помощи: осмотра пациента в период приступов, электромиографических исследований, биохимического анализа крови, генетических методик, в некоторых случаях – биопсии мышц. Общими для всех форм патологии проявлениями служат мышечная слабость, резкое снижение или полное отсутствие сухожильных рефлексов на высоте приступа, отсутствие реакции мышц на любые раздражители, в том числе и электрический ток. В период между эпизодами мышечной слабости диагностировать гипокалиемический периодический паралич нередко можно только генетическими исследованиями, так как никаких других признаков заболевания не будет выявляться.

При биохимическом исследовании крови можно обнаружить выраженную гипокалиемию, при второй форме заболевания она также может сопровождаться снижением уровня инсулина, ацидозом и гиперхлоремией. Также может отмечаться повышение уровня КФК, однако это является непостоянным признаком, нередко проявляющимся лишь на самом пике приступа гипокалиемического периодического паралича.

ЭКГ: нарушения сердечного ритма (экстрасистолы, аритмии), а также другие признаки гипокалиемии – депрессия сегмента ST и сглаживание зубца T.

У пациентов, которые имели один или более эпизодов параличей, могут быть использованы несколько тестов в целях дифференциальной диагностики первичного ГПП:

1. Сывороточная концентрация калия во время атаки паралича – от 0,9 до 3,0 ммоль/л (нормальный уровень 3,5–5,0 ммоль/л).

2. Концентрация калия в моче >20 ммоль/л показывает потерю калия с мочой.

3. Мочевой коэффициент калий/креатинин >2,5 показывает потерю калия с мочой.

4. Трансбубулярный градиент концентрации калия >3,0 предполагает гипокалиемию ренальной этиологии.

В случае приступов мышечной слабости с гипокалиемией, рекомендовано определение ТТГ, св.Т4, св.Т3. Низкий уровень ТТГ вместе с высокими уровнями свободного тироксина и свободного трийодотиронина показывают, что имеется гипертиреоз. Эти показатели свидетельствуют, что в первую очередь необходимо проводить лечение гипертиреоза.

### Лечение ГПП

Специфической или этиотропной терапии гипокалиемического периодического паралича не существует. Все лечебные мероприятия сводятся к купированию приступов мышечной слабости путем восстановления ионного баланса организма и профилактике дальнейших эпизодов.

Режим: при тяжелой гипокалиемии или слабости – стационарный с ЭКГ-мониторированием. Незначительно выраженная гипокалиемия или мышечная слабость – амбулаторный режим с тщательным наблюдением. Соблюдение диеты: избегать употребления продуктов с высоким содержанием углеводов и NaCl.

Лекарственная терапия: при приступе рекомендовано лечение калием хлоридом 0,2–0,4 мЭкв/кг внутрь каждые 15–30 мин. в зависимости от показателей ЭКГ, концентрации калия в сыворотке, мышечной силы (обычная доза 40 мЭкв). При тяжелом состоянии больного или при рвоте вводят калия хлорида в/в в р-ре маннита, т.к. 5% р-р глюкозы или 0,9% р-р NaCl могут вызвать ухудшение состояния больного. Болюсно вводят 0,1 мЭкв/кг каждые 5–10 мин. в зависимости от показателей ЭКГ и концентрации калия в сыворотке.

### Профилактика

Назначение препаратов калия с ацетазоламидом – значительно уменьшает частоту и выраженность приступов гипокалиемического периодического паралича (необходим контроль концентрации ионов калия в плазме крови, а также работы почек,

так как ацетазоламид способен вызывать образование почечных камней), при отсутствии реакции на препарат, его заменяют спиронолактоном (25–100 мг в день) или триамтереном (25–100 мг в день). Также к профилактическим мероприятиям относится низкоуглеводная диета, употребление богатых калием продуктов, выполнение специальных физических упражнений для предотвращения хронической мышечной слабости.

**Прогноз** зависит от выраженности симптомов. При вовлечении дыхательной мускулатуры и нарушениях сердечного ритма возможна внезапная смерть на высоте приступа. В большинстве случаев прогноз относительно жизни благоприятный, с возрастом частота и сила эпизодов снижается. Возможно развитие хронической мышечной слабости по причине частых приступов, поэтому необходимо их своевременно купировать, а также выполнять все требования по профилактике их развития.

### Выводы

Наблюдение двух клинических случаев ГПП позволяет утверждать, что эндокринные нарушения в организме сопровождаются грубыми метаболическими расстройствами, охватывающими все виды обмена веществ, что приводит к вторичным неврологическим клиническим проявлениям в виде парезов и параличей и в тяжелых случаях могут заканчиваться смертельными исходами, особенно у пациентов с генетическими мутациями определенных групп генов. В связи с вышеизложенными данными врачи-эндокринологи, неврологи, терапевты должны хорошо разбираться не только по типичным осложнениям патологии щитовидной железы и сахарного диабета, но и быть готовыми диагностировать и лечить нетипичные, относительно редкие осложнения, ассоциированные с наследственными дефектами генов, контролирующими ионные каналы миоцитов скелетных мышц. ■

*Список литературы находится в редакции*

# Патогенетическая терапия дисметаболических полиневропатий



О.Е. Зиновьева – д.м.н., Ю.Ф. Казанцева – к.м.н.  
Кафедра нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

В статье представлены данные по диагностике, патогенезу и схемам лечения полиневропатий. Подтверждена клиническая эффективность и безопасность использования Мильгаммы и Мильгаммы композитум в лечении дисметаболических полиневропатий. При алкогольной полиневропатии основное действие указанных препаратов направлено на возмещение количественного дефицита нейротропных витаминов (заместительная терапия), а при сахарном диабете их эффективность обусловлена воздействием на основные патогенетические механизмы развития диабетической полиневропатии – активацию транскетолазы и предотвращение накопления продуктов избыточного гликирования.

**Ключевые слова:** диабетическая полиневропатия, алкогольная полиневропатия, лечение, Мильгамма, Мильгамма композитум.

Полиневропатии – заболевания периферической нервной системы, в основе которых лежит диффузное поражение периферических нервов. На долю полиневропатий приходится более 50% всех болезней периферической нервной системы. Диагностика полиневропатического синдрома, как правило, не вызывает затруднений, так как имеет достаточно четкие клинические проявления в виде нарушения чувствительности различных модальностей, двигательного дефекта, сопровождающегося снижением или выпадением сухожильных рефлексов, а также вегетативно-трофических расстройств. В то же время, несмотря на развитие нейрофизиологических, морфологических, иммуногистохимических и генетических методов исследования около 20% всех полиневропатий являются идиопатическими. В этих случаях причина развития полиневропатического синдрома остается неизвестной, а этиотропное лечение невозможно, что делает особенно актуальным изучение механизмов повреждения периферических нервов с целью проведе-

ния патогенетически обоснованной терапии.

К наиболее распространенным этиологическим факторам поражения периферических нервов относятся хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) и сахарный диабет (СД), на долю которых приходится около 2/3 всех случаев полиневропатий. При СД и ХАИ причина повреждения периферических нервов известна, поэтому диабетическая (ДПН) и алкогольная (АПН) полиневропатии могут рассматриваться как модели для изучения различных дисметаболических и токсических невропатий, в том числе и тех, где этиологический фактор остается неустановленным. Частота поражения периферических нервов при СД и ХАИ, по данным разных авторов, варьирует от 15 до 90% [7, 21]. Такой диапазон колебаний обусловлен как особенностями обследованного контингента больных, так и используемыми методами диагностики. Широкое внедрение в клиническую практику методов электромиографии и количественного сенсорного и ве-

гетативного тестирования позволяет диагностировать поражение периферического нейромоторного аппарата на доклинической стадии, а также выявлять ведущий патогенетический механизм повреждения периферических нервов [2].

В настоящее время принято разделение всех полиневропатий на аксонопатии, в основе патогенеза которых лежит первичное повреждение осевых цилиндров нервов, и миелинопатии, характеризующиеся нарушением функции проводимости вследствие поражения миелиновых оболочек. Однако такое разделение возможно лишь на ранних стадиях патологического процесса, так как по мере прогрессирования заболевания развивается сочетанное повреждение как осевых цилиндров, так и миелиновых оболочек нервов.

Выделяют следующие стадии течения полиневропатий [21]:

- стадия 0 – полиневропатия отсутствует;
- стадия 1 – асимптомная (субклиническая) полиневропатия;



- стадия 2 – клинически проявляющаяся полиневропатия;
- стадия 3 – полиневропатия с выраженным функциональным дефектом (сенсорно-моторно-вегетативная полиневропатия).

Таким образом, 1 и 2 стадии заболевания предполагают наличие полиневропатии без выраженного функционального дефекта, а 3 стадия – полиневропатию с наличием такового. Указанное разделение имеет практическое значение, так как тактика ведения пациентов во многом определяется стадией заболевания.

Использование современных нейрофизиологических методов исследования позволяет диагностировать ДПН и АПН на субклинической (асимптомной) стадии. Именно на этой стадии, когда повреждение периферических нервов носит обратимый характер, терапевтические мероприятия являются наиболее эффективными.

Патогенез алкогольной и диабетической невропатии представляет собой сложный многоступенчатый процесс. Хроническая гипергликемия является пусковым механизмом в развитии ДПН и запускает каскад метаболических нарушений, приводящих к повреждению различных систем организма (рис. 1).

Хроническая гипергликемия при СД приводит к накоплению глюкозы внутри клеток, в том числе в телах нейронов и в эндотелии сосудов. В этих условиях утилизация глюкозы путем гликолиза становится невозможной, и включаются альтернативные пути ее метаболизма: активация полиолового и гексозаминового путей, активация протеинкиназы С и неферментных процессов гликирования [16, 25]. Установлено также, что у больных СД неэффективен и резервный пентозофосфатный путь утилизации глюкозы вследствие функциональной недостаточности одного из ключевых ферментов – транскетолазы. Промежуточные продукты ме-

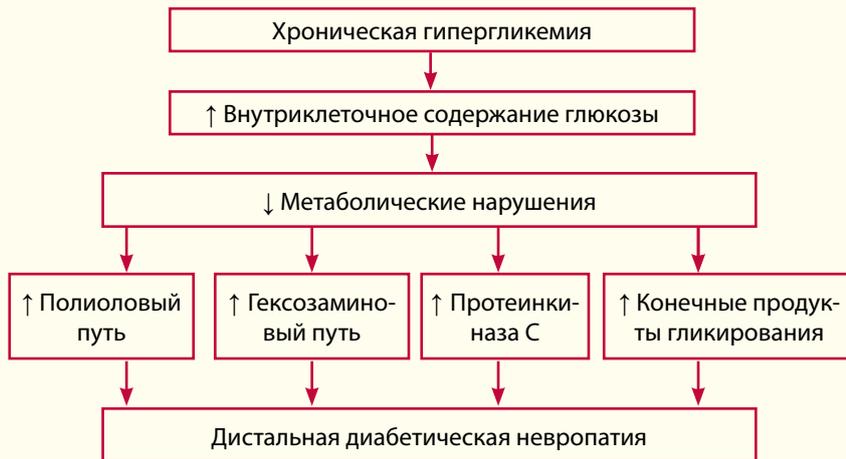


Рисунок 1. Патогенез дистальной симметричной диабетической невропатии

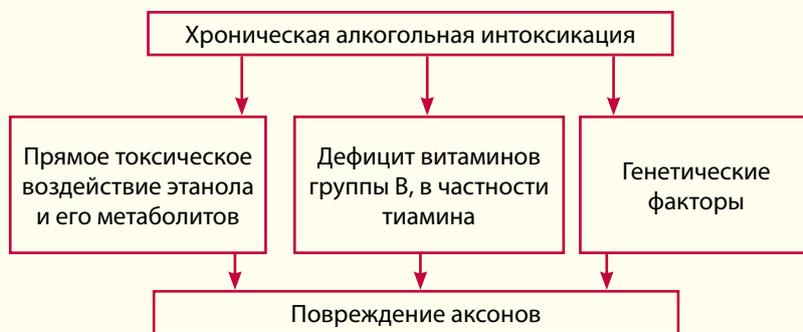


Рисунок 2. Патогенез алкогольной невропатии

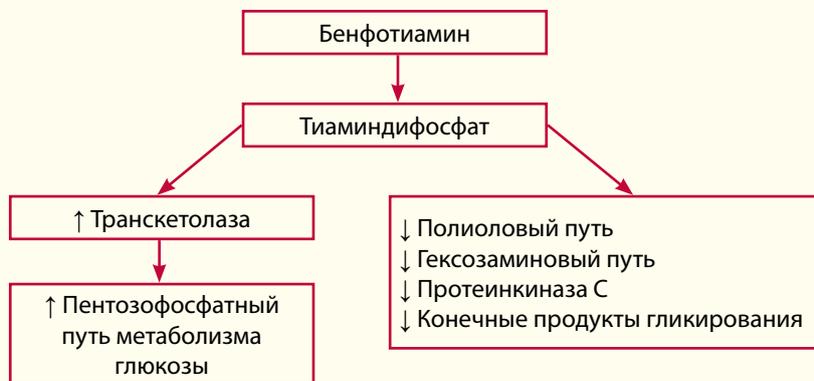


Рисунок 3. Схема действия бенфотиамина

таболизма глюкозы, обладающие токсичными свойствами, накапливаются в нервной ткани и стенках сосудов, приводя к развитию диабетической ангиопатии и невропатии [24]. Данные метаболические нарушения приводят к развитию нарушений энергетического обмена вследствие повреждения мембран митохондрий, накоплению свободных радикалов, функциональной недостаточности антиоксидантных ферментов

и развитию оксидантного стресса, который, в свою очередь, усиливает процессы неферментного гликирования [17, 18]. Накопление конечных продуктов избыточного гликирования (КПИГ) отмечается уже на стадии снижения толерантности к глюкозе, то есть являются одним из первых механизмов каскада патологических реакций, приводящих к развитию осложнений СД [27].

Доказана тесная взаимосвязь

метаболических нарушений и состояния эндоневрального кровотока, причем роль связующего звена отводится процессам избыточного неферментного гликирования белков с последующим накоплением КПИГ [26]. Изменения происходят в различных белковых структурах нервного волокна, включая нейрофиламенты и шванновские клетки, что приводит к нарушению аксонального транспорта и повреждению миелиновых оболочек нервов. Также одним из предрасполагающих механизмов развития ДПН является дефицит нейротрофического обеспечения, осуществляемый факторами роста. Выявлено снижение их содержания при СД, что соотносится с тяжестью повреждения периферических нервов и микрососудистых нарушений [22].

Патогенез АПН до настоящего времени до конца не выяснен. Обсуждается два основных патогенетических механизма: прямое токсическое действие этанола и его метаболитов, и дефицит витаминов группы В, в частности тиамин, вследствие недостаточного питания и/или нарушения всасывания (синдром мальабсорбции) (рис. 2).

Активной формой тиамин является тиаминдифосфат, который служит кофактором нескольких ферментов, участвующих, главным образом, в катаболизме

углеводов, биосинтезе ряда составных элементов клетки, продукции составляющих для защиты от оксидантного стресса, для синтеза пентоз, являющихся предшественниками нуклеиновых кислот. Алкоголь уменьшает всасывание тиамин в тонкой кишке, сокращает запас тиамин в печени, снижает его внутриклеточное фосфорилирование, что приводит к сокращению активной формы этого витамина [29, 30]. В организме тиаминдефицитное состояние сопровождается различными изменениями метаболизма глюкозы. В результате снижается встраивание липидов в миелин; нарушается биосинтез и метаболизм нейромедиаторов; образуются зоны лактатацидоза с внутриклеточным накоплением кальция, которые составляют нейротоксический эффект алкоголя.

Прямое токсическое действие этанола и его метаболитов на нейроны обусловлено индуцированием глутаматной нейротоксичности, в результате снижения выработки белка нейрофиламентов или нарушения быстрого аксонального транспорта [30]. Вследствие нарушенного метаболизма этанола образуются цитотоксические белки, обратимо поражающие клетки нервной системы. Также обсуждается роль основного метаболита этанола – ацетальдегида в нарушении синте-

за белков миокарда и скелетных мышц. В случаях хронической алкогольной интоксикации в связи со снижением активности альдегиддегидрогеназы в печени значительно повышается концентрация ацетальдегида в крови. Предполагают, что этанол и ацетальдегид могут оказывать прямое повреждающее воздействие на скелетную мускулатуру и миокард, а также усиливать процессы перекисного окисления, приводя к избыточному образованию свободных радикалов и развитию окислительного стресса. Проведенное в Великобритании клиническое исследование показало снижение содержания  $\alpha$ -токоферола в крови при хроническом алкоголизме, что свидетельствовало о несостоятельности эндогенной антиоксидантной системы [37].

Таким образом, патогенез ДПН и АПН представляет собой многофакторный процесс. Гипергликемия при СД и этанол в случаях ХАИ являются пусковыми механизмами, приводящими к разнообразным метаболическим нарушениям. Первостепенное значение в лечении СД и его осложнений имеет коррекция углеводного обмена. Доказано, что поддержание нормальных показателей гликемии ( $HbA_{1c} < 7,0\%$ ) значительно уменьшает риск развития диабетической невропатии у больных СД I типа (Diabetes Control and

### Информация о препарате

МИЛЬГАММА<sup>®</sup> Композитум (раствор для инъекций) (Woerwag Pharma GmbH, Германия)

#### Фармакологическое действие

Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Улучшают работу периферической нервной системы. Тиамин играет ключевую роль в метаболизме углеводов, а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе ТПФ (тиамин пирофосфат) и АТФ (аденозин трифосфат). Пиридоксин участвует в регуляции обмена ключевых нейромедиаторов и аминокислот. Особенностью данных препаратов является синергизм компонентов, проявляющийся в положительном влиянии на нервную и нейромышечную системы.

#### Показания к применению

В качестве патогенетического и симптоматического средства в составе комплексной терапии заболеваний и синдромов нервной системы различного происхождения: невралгия, неврит, парез лицевого нерва, ретробульбарный неврит, ганглиониты (включая опоясывающий лишай), плексопатия, нейропатия, полинейропатия (диабетическая, алкогольная и др.), ночные мышечные судороги, особенно у лиц старших возрастных групп, неврологические проявления остеохондроза позвоночника: радикулопатия, люмбоишалгия, мышечно-тонические синдромы.

**Разделы:** Фармакокинетика, Противопоказания, Применение при беременности и в период лактации, Способ применения и дозы, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами – см. в инструкции по применению препарата.

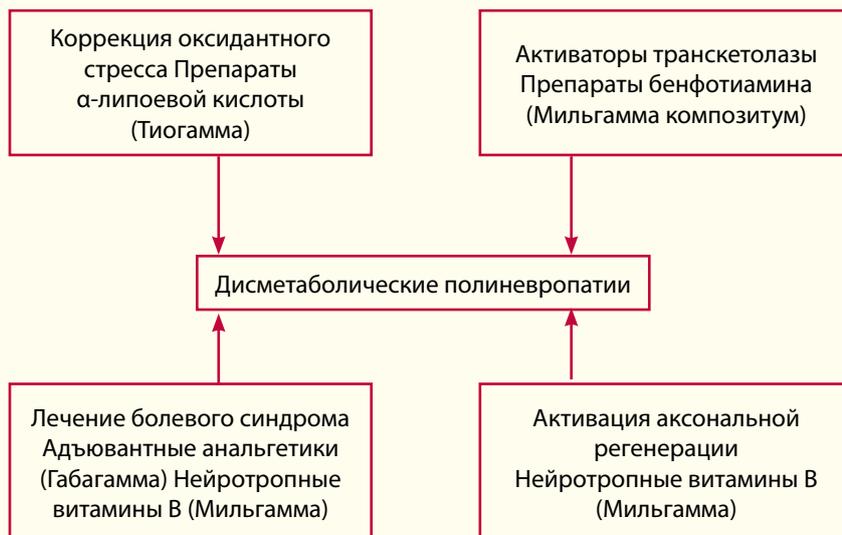


Complications Trial, DCCT) [20]. Однако результаты исследований у больных СД II типа (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) показали, что интенсивная инсулинотерапия не предотвращает развитие ДПН и не приводит к регрессу имеющихся симптомов поражения периферических нервов [36]. Развитие осложнений СД даже при строгом контроле уровня гликемии связывают с феноменом «метаболической памяти», который может сохраняться в течение нескольких лет [19].

При хроническом алкоголизме основу этиотропного лечения составляет отказ от приема алкоголя в сочетании с полноценным питанием. При наличии полидефицитарного состояния показана заместительная терапия витаминами группы В, в первую очередь тиамин, препаратами фолиевой кислоты [1, 5]. Ранее считалось, что даже при длительном ежедневном употреблении алкоголя (100 г этилового спирта в сутки в течение 5–10 лет) его отмена приводит к регрессу клинических проявлений АПН [28]. Однако детальное нейрофизиологическое и морфологическое исследование пораженных нервов и мышц показало, что в случаях тяжелой хронической алкогольной невропатии даже через 5 лет после отмены алкоголя не происходит регресса клинических и морфологических признаков заболевания [12].

Полученные данные делают особенно актуальными поиски новых методов патогенетической терапии ДПН и АПН, так как проведение только этиотропной терапии не позволяет предотвратить развитие и прогрессирование их клинических проявлений.

Многофакторный характер патогенеза ДПН и АПН определяет различные подходы к лечению. Учитывая, что важным звеном их развития является оксидантный стресс, представляется целесообразным использование в лечении антиоксидантов, в первую очередь α-липоевой кислоты (α-ЛК). Результаты клинических испытаний показали эффективность пре-



G. Sachse (Wiesbaden), K. Reiners (Wurzburg) с изменениями.

**Рисунок 4.** Схемы лечения дисметаболических полиневропатий (по G. Sachse, K. Reiners, модифицированная)

паратов α-ЛК в терапии различных токсических и дисметаболических полиневропатий [39].

К основным биологическим свойствам α-ЛК относят [3]:

- улучшение трансмембранного транспорта глюкозы с активацией процессов окисления глюкозы;
- снижение интенсивности процессов гликирования белка;
- антиоксидантный эффект;
- снижение концентрации жирных кислот в плазме;
- снижение содержания общего холестерина и его эфиров в крови;
- повышение устойчивости клеток к гипоксии;
- предупреждение ингибирования активности NO.

Благодаря указанным свойствам α-ЛК находит применение в лечении ДПН и АПН, так как одновременно воздействует одновременно на несколько звеньев патогенеза. В частности при лечении Тиогаммой («Верваг фарма», Германия) существенный клинический эффект выявлялся уже после первых 10 дней внутривенных инфузий [10]. Отмечалось уменьшение выраженности невропатической боли, парестезий, крампи. При клиническом неврологическом обследовании определялось

уменьшение зоны чувствительных расстройств, а при наличии двигательного дефекта – нарастание силы в ногах. Сравнение результатов показало, что симптомы полиневропатии регрессировали быстрее у тех пациентов, которые после внутривенной терапии получили курс Тиогаммы в таблетках. Важно отметить хорошую переносимость препаратов α-ЛК и низкую частоту побочных эффектов при их приеме.

Еще одной возможностью влиять на патогенетические механизмы формирования ДПН и АПН является применение витаминов группы В, которые традиционно используются для лечения различных невропатий. Известно, что тиамин (витамин В<sub>1</sub>) оказывает влияние на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, а также обеспечивает энергией аксональный транспорт. Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) поддерживает синтез транспортных белков в нервах, кобаламин (витамин В<sub>12</sub>) влияет на структурные компоненты клеточных мембран (табл. 1).

Установлено, что у больных СД нарушена работа фермента транскетолазы. Этот фермент способен уменьшать патологическое накопление промежуточных продуктов метаболизма глюкозы, вызывающих нарушение микроциркуляции,

а также развитие функционального и структурного дефекта нервных волокон. Его кофактором является тиаминдифосфат – активная форма тиамина. Повышением уровня витамина В<sub>1</sub> внутри клетки можно увеличить активность транскетотазы, направить глюкозу по пентозофосфатному пути и предотвратить ее поступление в пути альтернативного метаболизма, а значит, предотвратить поражение нейронов. Показано, что введение тиамина увеличивает при СД активность транскетотазы в 2,5 раза [25]. При этом происходит торможение основных метаболических процессов, формирующих патологические изменения клеточных структур и сосудистой стенки.

Учитывая низкую биодоступность водорастворимой формы витаминов В, более целесообразно использовать в лечении жирорастворимую форму тиамина – бенфотиамин (БФ).

К преимуществам БФ по сравнению с водорастворимым тиаминном относятся [6, 9]:

- высокая биодоступность (в 5 раз выше тиамина и других аллителиаминов);
- резистентность к тиаминазе кишечника;
- низкая токсичность;
- хорошая переносимость.

Основным показанием для применения БФ является доказанный в клинических и экспериментальных исследованиях дефицит тиамина В<sub>1</sub> у больных СД 1 и 2 типа (рис. 3) [35].

В экспериментальном исследовании выявлена способность БФ активировать ангиогенез и ингибировать апоптоз [15, 23]. Проведено несколько контролируемых клинических исследований, в частности многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование BENDIP (Benfotiamine in diabetic polyneuropathy), доказавших эффективность БФ в терапии клинических проявлений ДПН [32, 33]. Подтвержден дозозависимый эффект препарата. Следует отметить, что наиболее чувствительным симптомом к действию БФ

**Рисунок 5.** Схема лечения полиневропатии препаратами α-липоевой кислоты (Тиогаμμα) и нейротропными витаминами группы В (Мильгамма, Мильгамма композитум)

**1. Стадия полиневропатии с выраженным функциональным дефектом**

1 этап. В/в – Тиогаμμα №15; в/м – Мильгамма №10  
 2 этап. Пероральный прием – Тиогаμμα 600 мг/сут., Мильгамма композитум – по 1 драже 3 раза в сутки длительно (не менее 2 мес.)

**2. Стадия полиневропатии без выраженного функционального дефекта**

Пероральный прием Тиогаммы – 600 мг/сут. и Мильгаммы композитум – по 1 драже 3 раза в сутки в течение 2 мес.

оказалась невропатическая боль. Обсуждается возможность действия препарата непосредственно на сенсibilизированные болевые рецепторы, получены также данные о влиянии БФ на метаболизм нейротрансмиттеров – серотонина и ГАМК, регулирующих восприятие болевых ощущений [6, 11]. Кроме того, на фоне приема БФ отмечалось уменьшение выраженности сенсорных нарушений, увеличение скорости распространения возбуждения по нервам конечностей [34]. В первую очередь, улучшалась вибрационная чувствительность, что указывало на восстановление функции самых быстропроводящих хорошо миелинизированных волокон. Полученные результаты подтверждались при электромиографическом исследовании, в ходе которого отмечалось увеличение СРВ по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей.

В свою очередь АПН является классической моделью токсической и дефицитарной невропатии. Уменьшение концентрации тиамина в крови отмечается у 40–80% лиц с хроническим алкоголизмом. Клинически дефицит тиамина проявляется острым или подострым развитием симметричной полиневропатии, причем двигательные нарушения преобладают над чувствительными, в патологический процесс нередко вовлекаются верхние конечности. В целом неврологическая симптоматика у больных с дефицитом тиамина прогрессиру-

ет более быстрыми темпами, чем в случаях АПН с нормальным содержанием тиамина. В связи с этим витамины группы В широко используются в терапии пациентов с ХАИ.

Проведенное в Германии двойное слепое рандомизированное исследование подтвердило эффективность терапии БФ в дозе 300 мг/сут. в течение 8 нед. в отношении таких симптомов АПН, как боль, парестезии, онемение, двигательные нарушения [38].

Водорастворимый тиамин (гидрохлорид, нитрат, дисульфид) применяется в виде внутримышечных инъекций или внутривенных инфузий, жирорастворимый тиамин – в форме драже. БФ входит в состав Мильгаммы композитум («Верваг Фарма», Германия). Драже Мильгамма композитум содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина. Препарат Мильгамма для инъекций помимо тиамина (100 мг) содержит также пиридоксин (100 мг) и цианокобаламин (1000 мг). Кроме тиамина обе формы Мильгаммы содержат витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин). Его фосфорилированная форма служит кофактором более чем 100 ферментам, регулирует метаболизм аминокислот, что обеспечивает нормализацию белкового обмена и препятствует накоплению избыточных количеств нейротропного яда – аммиака. Нейротропное действие пиридоксина обеспечивается его участием в синтезе различных медиаторов: катехоламинов, гистамина и гамма-аминоаслян-



ной кислоты (ГАМК). Кроме того, он увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в обменных, в частности, энергетических процессах и в деятельности нервной системы. Предполагают, что активный метаболит пиридоксина аминотиамин предотвращает накопление КПИГ, но другим путем, участвуя в нейтрализации токсичного действия метилглиоксала. Таким образом, витамины В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> разными способами воздействуют на один из ведущих патогенетических механизмов развития полиневропатии. Витамин В<sub>12</sub> содержится только в инъекционной форме Мильгаммы, поскольку длительный прием (более 2 нед.) может негативно повлиять на процессы кроветворения. Поэтому в драже Мильгамма композитум отсутствует данный компонент. Для коррекции нарушений обмена, возникающих при сахарном диабете, важную роль играет анаболическая функция цианокобаламина, а при лечении ДПН и АПН наиболее значимы его способность восстанавливать структуру миелиновой оболочки и уменьшать невропатическую боль.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что компоненты нейротропных комплексов Мильгаммы и Мильгаммы композитум потенцируют действие друг друга [34]. Серьезных побочных эффектов при их использовании не отмечалось.

Выбор лекарственной формы определяется несколькими факторами. Для быстрого увеличения концентрации тиамина в плазме крови и клетках лечение следует начинать с парентеральных форм введения. Внутривенные инфузии используются для лечения алкогольных полиневропатий с доказанным снижением уровня тиамина. У больных СД более предпочтительно внутримышечное введение. За счет наличия в составе 20 мг местного анестетика лидокаина и малого (2 мл) объема ампулы инъекции Мильгаммы практически безболезненны.

Таблица 1. Свойства витаминов группы В

Нейротропное действие В <sub>1</sub>	Другие эффекты В <sub>1</sub>
Улучшает проводимость по нерву	Антиоксидантный
Аксональный транспорт	Блокада неферментного гликирования
Модулирует нервно-мышечную передачу	Активация транскетолазы
Нейротропное действие В <sub>6</sub>	Другие эффекты В <sub>6</sub>
Обеспечение синаптической передачи	Антиагрегантный
Участие в синтезе ГАМК	Улучшение абсорбции
	Блокада гликирования белков
Нейротропное действие В <sub>12</sub>	Другие эффекты В <sub>12</sub>
Участие в синтезе миелиновой оболочки	Регуляция функции желудочно-кишечного тракта
Анальгезия	

Следующим этапом является переход на прием драже. В настоящее время наиболее широко комбинация бенфотиамина и пиридоксина применяется для лечения ДПН в составе Мильгаммы композитум. Дополнительным доводом в пользу назначения указанного препарата больным СД являются результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, продемонстрировавшего улучшение функционального состояния периферических нервов на фоне терапии Мильгаммой композитум.

В последние годы в России были проведены исследования, целью которых стало изучение клинической эффективности различных лекарственных форм витаминов группы В у больных с ДПН [4, 8]. В соответствии с поставленными задачами все пациенты в течение 6 недель получали либо Мильгамму композитум (1 драже 3 раза в сутки), либо водорастворимые витамины В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> (по 100 мг каждого внутримышечно) либо плацебо. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших Мильгамму композитум, отмечался достоверный регресс субъективных и объективных клинических проявлений ДПН, по сравнению с больными, получавшими водорастворимые формы витаминов группы В или плацебо.

Следует подчеркнуть, что только на фоне терапии Мильгаммой композитум зафиксирована положительная динамика показателей скорости распространения возбуждения по нервам ног и амплитуды моторных и сенсорных ответов, являющаяся инструментальным подтверждением нормализации структуры и функции периферических нервов. Обращает внимание, что при использовании Мильгаммы композитум отмечалось также улучшение функции вегетативных нервных волокон, на что указывала оптимизация вегетативной регуляции сердечного ритма [4, 11].

В целом, на сегодняшний день доказана патогенетическая значимость, клиническая эффективность и безопасность использования Мильгаммы и Мильгаммы композитум в лечении дисметаболических полиневропатий. Так, при АПН основное действие указанных препаратов направлено на возмещение количественного дефицита нейротропных витаминов (заместительная терапия), а при СД их эффективность обусловлена воздействием на основные патогенетические механизмы развития ДПН – активацию транскетолазы и предотвращение накопления продуктов избыточного гликирования. Следует отметить, что нейротропные витамины группы В способствуют как улучшению про-

водящей функции периферических нервов, так и их аксональной регенерации.

Учитывая современные представления о развитии ДПН и АПН, более обоснованным является использование для их лечения комплекса нейротропных витаминов группы В и антиоксидантов, так как указанные препараты действуют на различные звенья патогенеза невропатий (рис. 4).

В терапии полиневропатий нередко применяются препараты, используемые для лечения невропатической боли. Боль при ДПН и АПН является частым клиническим синдромом и относится к наиболее мучительным для пациента и резистентным к терапии проявлениям заболевания. Традиционно для лечения невропатической боли используются адъювантные анальгетики, к которым относятся антидепрессанты и антиконвульсанты. Развитие побочных реакций в виде сонливости, нарушения координации, диспепсии, анемии, сухости во рту, нарушения аккомодации, задержки мочи, нарушения ритма сердца и других зачастую ограничивает возможности терапевтического воздействия, поэтому в терапии боли перспективно использование антиконвульсантов нового поколения. Габагамма («Верваг Фарма», Германия) представляет собой структурный аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). В опы-

тах на животных установлено, что препарат усиливает синтез ГАМК, оказывает модулирующее действие на NMDA-рецепторы, блокирует субъединицу  $\alpha_2\delta$  кальциевых каналов, снижает высвобождение моноаминов, подавляет синтез и транспорт глутамата, способствует уменьшению частоты потенциалов действия периферических нервов [31]. Исследования, проводимые у больных с ДПН, свидетельствуют о высокой эффективности габапентина в лечении невропатической боли [13, 14]. Рекомендуемая доза составляет 1800–2400 мг/сутки. Лечение начинают с дозы 300 мг/сутки, которую в течение первой недели увеличивают до рекомендуемой. Курс лечения составляет 2–4 мес. Препарат хорошо переносится и крайне редко вызывает побочные реакции.

В целом, тактика лечения пациентов с дисметаболической полиневропатией определяется стадией заболевания (рис. 5).

Таким образом, при асимптомной стадии поражения периферических нервов, выявляемой при ЭМГ-исследовании, и стадии без выраженного функционального дефекта целесообразно назначать пероральные формы препаратов. В случаях полиневропатии с выраженным функциональным дефектом следует начинать лечение с инъекционных форм с последующим переходом на пероральный прием. При необходимости может

быть рекомендовано проведение повторных курсов нейротропной терапии, однако кратность и длительность курсов требует уточнения в последующих исследованиях.

Особо следует подчеркнуть необходимость диагностирования ранней субклинической стадии ДПН (проведение электромиографии, количественного сенсорного и вегетативного тестирования). На сегодняшний день доказано, что эта стадия является обратимой, так как функциональные изменения преобладают над структурными поражениями периферических нервов. Лечение (Тиогамма в дозе 600 мг/сут., Мильгамма композитум по 1 драже 3 раза в сутки в течение 2–3 мес.) приводит к регрессу симптомов заболевания. На всех других стадиях удается приостановить течение патологического процесса.

Таким образом, патогенетические предпосылки феномена гипергликемической памяти, а также клиническая эффективность бенфотиамина и пиридоксина, выступающие блокаторами образования КПИГ, позволяют рассматривать нейротропный комплекс Мильгамму композитум как один из важнейших компонентов лечения диабетической невропатии. При этом необходимо учитывать значение инъекционной терапии Мильгаммой у пациентов с функциональным дефектом в виде болевого синдрома. ■

#### Список литературы

1. Ангельчева О.И. Алкогольная полиневропатия. Неврологический журнал. – 2006; 1: 51–55.
2. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Диабетическая невропатия. Журнал неврол. и психиатр. – 2000; 10: 67–74.
3. Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л., Тришлер Г. Метаболизм  $\alpha$ -липоевой кислоты в печени при различных формах патологии. Международный медицинский журнал. – 2001; 2: 133–142.
4. Верткин А.Л., Городецкий В.В. Преимущества бенфотиамин-содержащих препаратов в лечении диабетической невропатии. Фарматека. – 2005; 10: 1–6.
5. Воробьева О.В., Тверская Е.П. Алкогольная полиневропатия. Consilium medicum. – 2005; 7: 2: 138–142.
6. Громова О.А., Гупало Е.М., Никонов А.А. Клиническая фармакология тиамин и бенфотиамина: «старые» показания – новые механизмы молекулярного действия. Трудный пациент. – 2008; 2–3: 36–43.
7. Левин О.С. Полинейропатии. Клиническое руководство. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2005; 496.
8. Маркина О.А. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полиневропатии. Клиническая фармакология и терапия. – 2003; 2: 6–9.
9. Строков И.А., Строков К.И., Солуянова Т.В. От тиамин к бенфотиамину: современные подходы в лечении диабетической невропатии. Фарматека. – 2006; 122: 7.
10. Терапия альфа-липоевой кислотой. Тиогамма. Научный обзор. Верваг Фарма ГмбХ и Ко., 2003 год.
11. Чернышова Т.Е. Мильгамма драже в комплексной терапии диабетической полинейропатии. ТОП-медицина. – 2001; 3: 14–16.

# Капсамол® Долор

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

**Торговое название** Капсамол® Долор

**Международное непатентованное название** Нет

**Лекарственная форма** Крем 0,05%, 40 г и 100 г

**Состав** 100 г препарата содержат активное вещество – перца кайенского красного экстракт густой (Capsicum) 662,7–1829,19 мг (эквивалентно 53,0 мг капсаициноидов в пересчете на капсаицин), вспомогательные вещества: глюкоза жидкая, сорбитана стеарат, макрогола стеарат, глицерин 85%, триглицериды средней цепи, титана диоксид Е 171, феноксиэтанол, карбомер 980, розмариновое масло, натрия гидроксид, вода очищенная.

**Описание** Однородная масса коричневатого-желтого цвета со специфическим запахом.

**Фармакотерапевтическая группа** Анестетики. Анестетики местные. Анестетики местные другие. Капсаицин. Код АТХ N01BX04

### Фармакологические свойства

**Фармакокинетика** Не применимо.

**Фармакодинамика** Нет результатов доклинических исследований по фармакологии, токсикологии, фармакокинетике и биодоступности Капсамол® Долор крема. Поэтому необходимо принимать во внимание действие и риски, описанные для капсаицина.

Капсаицин, основной компонент экстракта кайенского перца, является агонистом ваниллоидных рецепторов на не-миелиновых тонких, афферентных ноцицептивных С-волоках и низко-миелиновых А-δ волоках.

В экспериментах на животных и клинических исследованиях было показано, что применение экстракта кайенского перца или капсаицина на внешне неповрежденной коже приводит к активации ваниллоидных рецепторов. Это вызывает возбуждение ноцицептивных афферентных клеток, что приводит к высвобождению первичной чувствительной нейромедиаторной субстанции Р. Поэтому сразу после нанесения крема может произойти болезненное ощущение жжения. Последующая же устойчивая фаза десенсибилизации приводит к активации ноцицептивных афферентных клеток, которые уже связаны со снижением выпуска субстанции Р. Механизм приводит к уменьшению боли, возникшей при первичной чувствительности, и таким образом, является причиной анальгетического действия Капсамол® Долор крема. Повторное применение крема на той же области кожи приводит к устойчивому снижению болевой чувствительности, и обратимое обезболивающее действие препарата поддерживается в течение от нескольких часов до нескольких недель, в зависимости от частоты применения.

**Показания к применению** Симптоматическое лечение диабетической полинейропатии в составе комплексной терапии.

**Способ применения и дозы** Полоска крема не должна превышать в длину 2 см, втирать в болезненные участки 3 раза в день, дать крему впитаться. Препарат не должен использоваться детьми в возрасте до 12 лет, в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

**Длительность применения** Эффективность и переносимость крема была испытана в клиническом исследовании в течение 8 недель. Более длительное использование крема на одном и том же участке кожи может привести к повреждению чувствительных нервных волокон, поэтому не рекомендуется применение более 8 недель, длительность лечения определяет лечащий врач.

**Побочные действия** Реакция гиперчувствительности к компонентам препарата *Очень редко*: крапивница, экзантема

**Противопоказания** Уже известная реакция гиперчувствительности или аллергия к препаратам стручкового перца (паприка растительная) или любому другому компоненту препарата; повреждения кожи (открытые травмы, раны, воспаления кожи, инфекции кожи, экзема); применение на слизистых оболочках, особенно в области глаз; беременность и период лактации; детский возраст до 12 лет.

**Лекарственные взаимодействия** Капсамол® Долор крем не должен использоваться местно одновременно с другими лекарственными средствами для лечения кожи. Взаимодействие в таких случаях может произойти даже через несколько часов после нанесения крема.

**Особые указания** Следует иметь в виду, что лекарственное средство не улучшает полинейропатию саму по себе, препарат используется как часть общего лечения диабетической полинейропатии.

Активное вещество крема (экстракт густой плодов кайенского перца) вызывает увеличение перфузии крови у большинства пациентов с гиперемией кожи и ощущением тепла. Эти реакции относятся к нормальному действию лекарства и обычно исчезают через короткий промежуток времени. Кроме того, может отмечаться ощущение жжения, острая боль или зуд, особенно в первые дни лечения.

Следует избегать расчесывания мест нанесения крема. Одновременное использование тепла/прогрева на месте применения крема также следует избегать.

В случаях появления резкой острой боли в ногах и при образовании язв необходимо обратиться за консультацией к врачу. При применении препарата может появиться ощущение жара на коже, если ощущение будет слишком сильным, избыток остатка крема можно удалить с помощью холодной воды и мыла.

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 18 июня 2014 г. №435.

Препараты из паприки (Capsicum) могут привести к повреждению слизистой оболочки (болезненным раздражениям слизистой оболочки) даже при низких концентрациях. Следовательно, необходимо избегать контакта Капсамол® Долор крема со слизистыми оболочками и особенно глазами. После нанесения Капсамол® Долор крема руки следует тщательно вымыть.

**Беременность и период лактации** Капсамол® Долор, крем противопоказан при беременности и в период лактации. Капсаицин проникает в молоко матери. Экспериментальные исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

**Влияние на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами** Нет данных относительно влияния крема на способность к управлению транспортными средствами и использованию других механизмов.

**Передозировка** *Симптомы*: ощущение жара на коже. *Лечение*: если ощущение оказывается слишком сильным и непреходящим, избыток крема можно удалить с помощью холодной воды и мыла.

**Форма выпуска и упаковка** По 40 г и 100 г препарата помещают в алюминиевые тубы с внутренним защитным лаком, герметически запечатанные и закрытые резьбовым полипропиленовым колпачком.

По 1 тубе вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

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

**Срок хранения** 4 года. Период применения после первого вскрытия тубы (40 г) – 3 месяца, после первого вскрытия тубы (100 г) – 6 месяцев. Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек** Без рецепта

**Производитель** Ц.П.М. Контракт Фарма ГмбХ и Ко. КГ для Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Кальвер штрассе 7, 71034 Бёблинген, Германия.

### Владелец регистрационного удостоверения

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

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

Представительство

Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко.

в Республике Казахстан и Средней Азии

Тел./факс: +7 (727) 311-67-79, 311-67-99

E-mail: info@woerwagpharma.kz

12. Ammendola A., Gemini D., Iannacore S., et al. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical – electroneurographic study. *Alcohol Alcoholism.* – 2001; 35 (4): 388–371.
13. Backonja M.-M. Gabapentin monotherapy for the symptomatic treatment of painful neuropathy: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in patients with diabetes mellitus. *Epilepsia.* – 1999; 40: Suppl. 6: 57–59.
14. Backonja M., Serra J. Pharmacologic management part 1: better-studied neuropathic pain diseases. *Pain Med.* – 2004; 5: Suppl. 1: 28–47.
15. Beltramo E., Berrone E., Buttiglieri S. Thiamine and benfotiamine prevent increased apoptosis in endothelial cells and pericytes cultured in high glucose. *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2004; 20: 330–336.
16. Berrone E., Beltramo E., Solimine C., et al. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose. *J. Biol. Chem.* – 2006; 281: 9307–9313.
17. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* – 2001; 414: 813–820.
18. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* – 2005; 54 (6): 1615–1625.
19. Ceriello A., Michael A., Ihnat A. et al. The «The metabolic memory»: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009; 94: 410–415.
20. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy in the development and progression of neuropathy. *Ann Int Med.* – 1995; 122: 561–568.
21. Dyck P.J. Detection, characterizing and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve.* – 1988; 11: 21–32.
22. Dyck P.J., Dyck P.J.B. Diabetic polyneuropathy. In: *Diabetic neuropathy* / Eds: Dyck P.J., Thomas P.K. 2-nd ed., Philadelphia: W.B.Saunders. – 1999; 255–278.
23. Gadau S., Emanuelli C., Van Linthout S. et al. Benfotiamine accelerates the healing of ischemic diabetic limbs in mice through protein kinase B/AKT mediated potentiation of angiogenesis and inhibition of apoptosis. *Diabetologia.* – 2006; 49: 405–420.
24. Goh S.-Y., Cooper M.E. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008; 93: 1143–1152.
25. Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Med.* – 2003; 9: 1–6.
26. Harati Y. Diabetic neuropathies: unanswered questions. *Neurol Clin.* – 2007; 25 (1): 303–317.
27. Haslbeck K.M., Schleicher E., Bierhaus A. et al. The AGE/RA-GE/NF-kB pathway may contribute to the pathogenesis of polyneuropathy in impaired glucose tolerance (IGT). *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2005; 113: 288–291.
28. Hillbom M., Wennberg A. Prognosis of alcoholic peripheral neuropathy. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1984; 47: 699–703.
29. Hoyumpa A.M. Jr. Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism. *Am J. Clin Nutr.* – 1980 Dec; 33 (12): 2750–61.
30. Kucera P., Balaz M., Varsik P., Kurca E. Pathogenesis of alcoholic neuropathy. *Bratisl Lek Listy.* – 2002; 103 (1): 26–29.
31. *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management* / Ed. by P. Hansson, H. Fields, R. Hill, P. Marchettini. Seattle, WA: IASP Press. – 2001; 151–167.
32. Reiners K.H. Statement anlässlich des Fachkongresses «Benfotiamin in der Behandlung von systemischen Nervenerkrankungen», Leipzig. – 2003.
33. Strake H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomized, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2008; 116 (10): 600–605.
34. Strake H., Lindenmann A., Federlin K.A. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 1996; 104: 311–316.
35. Thornally P.J., Babei-Jadidi R., Al Ali H. et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease *Diabetologia.* – 2007; 50: 2164–2170.
36. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* – 1998; 352: 837–853.
37. Ward R.J., Peters T.J. The antioxidant status of patients with either alcohol-induced liver damage or myopathy. *Alcohol Alcohol.* – 1992; 27: 359–365.
38. Woelk H., Lehr S., Bitsch R., Kopcke W. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study) *Alcohol Alcoholism.* – 1998; 33: 6: 631–638.
39. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid. A 7 month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III study). *Diabetes Care.* – 1999; 22: 8: 1296–1301.

*Впервые опубликовано в журнале «Трудный пациент», №7, Том 9, 2011 г., стр. 38–45.*

# На всякий случай...



**В.В. Фадеев** – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой эндокринологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

**В статье обсуждаются проблемы современной клинической, лабораторной и инструментальной диагностики, в частности проблемы референсных интервалов, высокой распространенности клинически незначимых отклонений, риск выявления которых значительно возрастает при проведении исследований в массовом порядке, без клинических показаний. Разбираются психологические проблемы, которые обусловлены проведением исследований без показаний.**

**Ключевые слова:** референсный интервал, клиническая значимость, скрининг, диспансеризация, инциденталома.

V.V. Fadeyev – MD, PhD, Professor

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

## Just in case...

The article discusses the problems of modern clinical, laboratory and visual diagnostics, in particular the problem of reference ranges, high prevalence of clinically insignificant abnormalities with the increasing risk of detection when the tests are performing without clinical indications. The article also discusses psychological problems that are caused by conducting studies without clinical evidence.

**Keywords:** reference ranges, clinical significance, screening, incidentaloma, labeling.

*Платье, сшитое из этой ткани, обладает чудесным свойством становится невидимым для всякого человека, который не на своем месте сидит или непроходимо глуп...*

*– Ах, новый наряд короля бесподобен! А шлейф-то какой красивый! А камзол-то как чудно сидит!*

*Ни один человек не хотел признаться, что он ничего не видит, ведь это означало бы, что он либо глуп, либо сидит не на своем месте. Ни одно платье короля не вызывало еще такого восторга.*

*– Да ведь он голый! – сказал вдруг какой-то ребенок.*

**Г.-Х. Андерсон «Новое платье короля» (1837 г.)**

Я задался вопросом: на что я как врач последние годы трачу больше времени и сил, в том числе душевных, – на диагностику и лечение реальных заболеваний или на то, чтобы убедить себя и в значительно большей степени пациентов, их врачей и окружающих, что-либо болезнь отсутствует, либо речь идет совсем о другом недуге? Мысли сразу разбежались в разные стороны, и я решил их по возможности привести хоть в какой-то порядок, написав это эссе.

Начнем издалека, а именно с того, как, на мой взгляд, сегодня сочетается объективное и субъективное в современной клинической медицине, ну или как минимум в эндокринологии, которой я зани-

маюсь. Психологи и антропологи говорят, что человек по своей психической и физиологической сути, по тому, как он мыслит и чувствует, практически не изменился со времени формирования *Homo sapiens* как вида. Если младенца, рожденного 10 тысяч лет назад, перенести в современность и в этой современности воспитывать с рождения, из него вырастет самый что ни на есть современный аутичный подросток, погруженный в свой мобильный телефон. То есть человек сам не меняется, а только меняет окружающий мир и соответственно все сильнее отстает от этих перемен как психологически, так и физиологически. Наше физиологическое отставание

от мира, который мы сами создаем вокруг себя, от его скоростей и глобальных процессов проявляется неврозами, зависимостями от наркотиков, алкоголя и антидепрессантов и всем тем, что современное общество может сделать с его отдельными представителями.

Медицина – что здесь эволюционировало в этом контексте? Люди точно остались прежними, как врачи, так и пациенты. Наряду с этим, на мой взгляд, мы все сейчас находимся в значительном психологическом и идеологическом отставании от нашего собственного детища – от, как их сейчас называют, медицинских технологий, а именно от галопирующих в своем развитии лабораторных

и инструментальных методов обследования пациентов.

Вернемся немного назад, пусть не на 10 тысяч лет, а хотя бы лет на 200. Как перед нами предстанет болезнь и медицинская помощь того времени? Видимо, так же, как нам подсознательно кажется до сих пор: болезнь – это когда плохо, плохо физически. Современникам Елизаветы Английской или Ивана Грозного и в страшном сне не пришло бы в голову **на всякий случай** заглянуть к врачу! Зачем к нему идти, если все в порядке? Зачем тратить большие деньги? Тем паче вряд ли тогда кто-то верил в эффективность врачей больше, чем в эффективность молитвы или других религиозных действий... Но свято место пусто не бывает, и сейчас появился другой идол, с которым массовое и врачебное сознание совладать не может и на которого, как когда-то на божественные силы, перекладывают свою ответственность современные врачи, – это машины или современные диагностические технологии, другими словами, «железо». Итак, разберем ряд феноменов современного диссонанса клинической медицины и психологии (идеологии) и достижений нашего же технического прогресса.

### 1. Норма, референсный интервал, диагностический критерий и целевой показатель

Мы очень часто в быту, в жизни, в устной и даже письменной речи используем понятия «норма», «нормальный» и массу других слов с этим корнем. Насколько эти термины приемлемы в клинической медицине? В целом, конечно, приемлемы, но, очевидно, с рядом серьезных оговорок. Опубликована масса статей и даже книг, которые в названиях обыгрывают «норму» и «патологию» и закономерно противопоставляют их. Патология – это как раз и есть «не норма», но понятия эти весьма условны и более или менее определены лишь в философском лексиконе. В философии норма – это понятие, обозначающее границы, в которых вещи и явления сохраняют свои качества и функции («норма» вытекает из философского понятия «мера» – диапазон, в границах которого вещи,

изменяясь, сохраняют свои качества, то есть количественные изменения не переходят в качественные). Вся условность экстраполяции этого понятия на клиническую медицину и, самое главное, на конкретного пациента очевидна. Примеров тому масса: гнойное воспаление в области проникновения под кожу инородного тела – это «норма» или патология? Я думаю, это норма, то есть нормальная реакция иммунной системы, которая позволяет сохранить постоянство внутренней среды. Или это болезнь, которую надо лечить? А лихорадка – это норма или патология? Конечно, норма – неотъемлемый компонент активации иммунной системы при инфекции. Без нее мы бы превратились в питательную среду для микробов! Или это болезнь?

А уровень ТТГ 8 мЕд/л у пациента с признаками АИТ – это норма или патология? А коллоидный узел в щитовидной железе диаметром 2 см? Я бы сказал, при том, что он встречается у каждого четвертого и крайне редко хоть как-то отражается на жизни человека, это норма. Если же заглянуть в атлас нормальной анатомии человека, это окажется отнюдь не нормальным, там узлы в щитовидной железе, надпочечнике и гипофизе не нарисованы. Не будем продолжать этот бесконечный ряд примеров, которыми современная эндокринология очень богата.

Нормой врачи очень часто называют референсный интервал для какого-то биохимического параметра или размера той или иной анатомической структуры. Вслед за ними это делают пациенты – их-то в этом точно винить нельзя, врачам преподавали медицину, а всем остальным – геометрию в школе, при этом многие имеют техническое образование и знают, что такое стандарты плотности бетона, размеры кирпича, высота потолка, длина штор и диаметр гайки, которой в точности должен соответствовать болт. В массовом сознании, если лабораторный показатель отклоняется от референса (читай «нормы») – это «не норма», то есть болезнь, при этом весьма конкретная и соответствующая этому диагнозу. Пациентам я в этом случае обычно говорю, что, если бы диагноз было поставить так просто – сдал кровь,

увидел, что полученная цифра не вписывается между двумя другими, и поставил диагноз, – на мое место можно было бы посадить лаборантку.

Хуже, когда в заблуждение «норма – не норма» ввергнуты врачи. Самым маргинальным в этом плане, на мой взгляд, является оперирование понятиями «на верхней границе нормы» и «на нижней границе нормы». Мало и без того недостаточно внятного референсного интервала, так еще и в нем какие-то центральные и периферические слои выделять! Отвлекитесь на секунду от медицины, подумайте, что такое норма в общечеловеческом смысле, а теперь представьте: как у этой нормы могут быть границы? Хотя и врачей в полной мере в этом не совсем правильно обвинять, их ведь этому не учат в медицинских вузах. Еще один пример отставания нашей идеологии от опережающего ее технического прогресса: вместо преподавания клинической эпидемиологии, объясняющей обсуждаемые понятия, мы тратим драгоценное время на изучение голосового дрожания, оболочек аскариды, не говоря уже о целом сонме всякого рода химий и гигиен. Да и клинические дисциплины мы преподаем в рамках старой доброй идеологии первой половины прошлого века, тем самым **насаждая в молодых умах сакральное преклонение перед результатами инструментальных и лабораторных методов!** Научить нажимать на кнопки и ставить крестики на бланках для заказа различных тестов просто, научить думать... Честно говоря, даже спустя 20 лет преподавания до конца не знаю как.

Читатель глубоко ошибается, если думает, что я ретроград и призываю назад к перкуссии и диагностике диабета путем пробы мочи на вкус. Я говорю лишь об отставании нашей консервативной по природе своей психологии от поистине феноменальных достижений технического прогресса в медицине. Попробую пояснить.

Итак, великий референсный диапазон! На вопрос, откуда он берется, во врачебной аудитории (я много раз экспериментировал в разных регионах страны) ответ знают лишь единицы. Большинство об этом не за-

думывается, полагая, что за них уже подумали некие сильные мира сего, напечатали для них цифру на бланке, а их дело – следовать этой цифре. Нечто вроде катехизиса, с четкими аксиоматичными ответами, в которых нельзя сомневаться. «Учение Маркса всесильно, потому что оно верно». А почему оно верно, задумываться ни к чему.

Итак, на самом деле референсный диапазон – продукт математики, в частности медицинской статистики и клинической эпидемиологии, но отнюдь не клинической медицины. Берется выборка **условно здоровых людей**. Стоп! Тут, как говорила Алиса в Стране чудес, начинается путаница. Кто такие условно здоровые люди? А условно здоровые – это здоровые люди в истинном понимании здоровья прошлых веков. Это относительно молодые люди, которые ощущают себя здоровыми и у которых банальными методами клинического обследования не выявляется никаких заболеваний. Это регулярно менструирующие счастливые 30-летние матери двух детей и мужчины 40 лет, которых ничто не беспокоит и все радует. Собираем их вместе, определяем у каждого некий показатель X – пусть это будет пресловутый ТТГ, для более живого представления. Дальше отдаем эти цифры машине, она их обрабатывает, отбрасывает «концы», которые не попадают под «колокол» Гауса, или по 5 перцентилей с каждой стороны, – и вот вам референсный интервал, который красуется на лабораторном бланке с результатами анализов и который очень любят называть нормой. Возникает вопрос: насколько обследованная выборка здорова или «нормальна» не в истинном смысле этого слова, а в техногенном? Перед нами внешне здоровые женщины в возрасте около 30 лет, не предъявляющие никаких жалоб. Какова среди них распространенность ничем себя не проявляющего носительства антител к ТПО, гиперпролактинемии, гетерозиготного носительства мутации гена 21-гидроксилазы, в конце концов, дефицита витамина D с умеренным повышением уровня паратормона? Какова среди них распространенность гормонально неактивных аденом гипофиза и надпочечника или даже немых феохромоцитом? Думаю, циф-

ры вы знаете. Таким образом, в референсную выборку условно здоровых попадает достаточно много лиц с клинически ничем себя не проявляющими «изменениями» (с лабораторной патологией), которых, попади они к нам на прием со сданными **на всякий случай** анализами, мы сочли бы больными. Рассуждая далее, математически рассчитанный референсный интервал вычислен исходя в том числе из неизбежно попавших в выборку лиц с клинически незначимыми и ничем себя не проявляющими отклонениями, то есть референсный интервал всегда неизбежно «засорен»! Что происходит дальше? Мы переносим этот интервал в клинику, пытаемся его экстраполировать на конкретного пациента (одного!) и называем его нормой (а некоторые даже с некими понятиями верхней и нижней ее границы). Когда этот интервал будет прекрасно работать в отношении одного конкретного пациента? Ответ очевиден: когда перед нами пациент с более или менее специфическими клиническими проявлениями конкретного заболевания, то есть с тем, чего не было у включенных в референсную выборку условно здоровых. Например, перед вами пациент с клиническими проявлениями тиреотоксикоза, которые относительно специфичны. Определив у него уровень Т4 и Т3, вы, к своему удовольствию и профессиональной гордости, найдете их повышенными относительно того самого референса, который пропечатан на лабораторном бланке. Если вы определите эти показатели у пациента без симптомов, имейте в виду, что такой же точно мог входить в ту самую выборку, на основании которой обсуждаемый диапазон был заподозрен. Отсюда и возникает игра в так называемые клинически значимые и клинически незначимые изменения, типа двукратного повышения уровня метанефрина, появляется загадочная «серая зона», о которой поговорим отдельно. Помимо «засорения» референсной выборки субклинически протекающими заболеваниями референсный интервал ничего не значит и не несет никакой информации о клиническом значении ситуации отклонения от этого интервала. Опять же, вернемся к ТТГ. Если у пациента выявляется ТТГ 6,2 мЕд/л, этот по-

казатель, безусловно, отклоняется от референса, но сказать на этом основании, что конкретный человек болен или что у него есть некий риск, мы не можем.

Наше бессилие перед цифрами и статистикой на этом, увы, не заканчивается, оно куда серьезнее и говорит о нашем глубоком отставании от современных технологий. Вопрос в следующем: почему, если есть некий референс (в массовом понимании норма), мы зачастую не используем его для постановки диагноза, а заводим для этого другие цифры и почему, поставив диагноз, мы заводим третью цифру для констатации компенсации этого заболевания на фоне лечения? Не правда ли, сложная конструкция, с трудом понятная людям, занимающимся точными науками? Уравнение с тремя неизвестными! Например, референсный диапазон для уровня глюкозы в крови – 3,3–5,5 ммоль/л, диагноз сахарного диабета мы устанавливаем при концентрации глюкозы в плазме венозной крови более 7,0 ммоль/л, а какой уровень гликемии нужно поддерживать на фоне лечения диабета, мы толком не знаем. А когда мы чего-то не знаем и не можем объективизировать, мы это называем «индивидуальным подходом». А что нам остается делать? К слову, как выясняется, критерий постановки диагноза сахарного диабета недостаточно четко связан с основными причинами смертности от этого заболевания: критерий постановки диагноза базируется на риске развития диабетической ретинопатии как самого специфического осложнения диабета, а основной причиной смерти больных диабетом являются сердечно-сосудистые заболевания, для которых умеренная гипергликемия сильным фактором риска, судя по всему, не является.

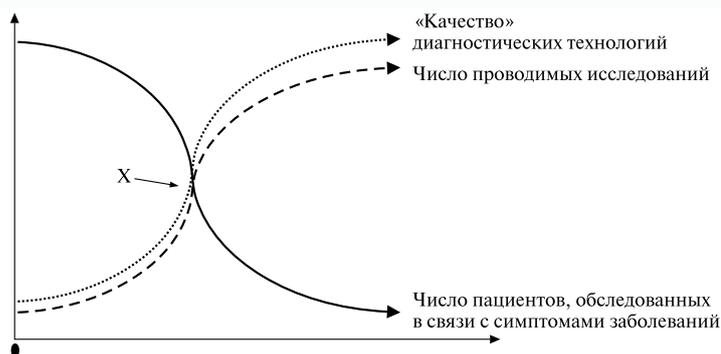
Другой пример, но только с участием инструментальных методов: у нас есть референсы для уровня кортизола (в том числе в ночном подавляющем тесте с дексаметазоном), альдостерона с ренином и метанефринов. Откуда они взялись? Вы уверены, что в выборку условно здоровых не попали лица с инциденталомиями надпочечников? Если референсная выборка будет достаточно большой, то вряд ли всем перед

забором крови можно выполнить КТ надпочечников. Результат: достаточно расплывчатые понятия «автономной гиперпродукции кортизола» (субклинический синдром Кушинга), неких двух или трех «норм» метанефринов, ну и «серая зона» для альдостерона в тесте с физраствором. Поговорим немного о «серой зоне».

## 2. Эндокринология «серых зон»

Серое значит не черное и не белое, то есть диагностически не очевидное. «Серая зона» – это феномен «лабораторной патологии» в чистом виде. Откуда эти «зоны» берутся? Причин много, но основные мы уже разобрали: с одной стороны, в так называемую референсную выборку условно здоровых людей неизбежно попадают лица с субклинически протекающими заболеваниями, а с другой – умеренное отклонение от полученного таким путем референса еще не подразумевает развития в дальнейшем клинически значимого заболевания, которое снижает качество и уменьшает продолжительность жизни. В этом контексте напомним наши рассуждения об условности понятий «норма» и «патология», говоря о том, что компенсаторные процессы в организме можно отнести как к одному, так и к другому.

Глобального выхода из проблемы «серой зоны», на мой взгляд, нет, а на клиническом уровне это решение очевидно: чем меньше мы будем обследовать лиц, не предъявляющих каких-либо жалоб и не имеющих никаких клинических проявлений, тем реже мы будем ломать голову над проблемой «серых зон». Нам понятнее и привычнее патология щитовидной железы, здесь типичный пример «серой зоны» – это субклинический гипотиреоз, которому посвящены тонны литературы. Референс ТТГ для условно здоровых людей, у которых не выявляются антитела к щитовидной железе, составляет примерно от 0,2–0,4 до 2,0–2,5 мЕд/л, референс для общей популяции относительно здоровых людей пропечатан на бланке и хорошо нам знаком: 0,4–4,0 мЕд/л. При этом, если речь идет о клинической практике, ТТГ в интервале от 0,1 до 10,0 мЕд/л является по сути «серой зоной», поскольку ТТГ от 0,1



**Динамика соотношения пациентов, обследованных в связи с клиническими проявлениями заболеваний, и числом/качеством проводимых диагностических тестов**

До середины XX века (условно точка 0) уровень медицинских технологий, по современным представлениям, был относительно низок, но при этом подавляющее большинство пациентов обследовалось только по клиническим показаниям. В дальнейшем технологический прогресс привел одновременно к грандиозному повышению качества и количества проводимых исследований, но при этом происходит прогрессивное увеличение числа обследований «на всякий случай» (уменьшение относительной доли исследований по клиническим показаниям). Чисто теоретически между этими процессами может существовать некий баланс (точка X), но фактически кривые продолжают неуклонно расходиться. В результате этого, несмотря на очевидный прогресс медицинских технологий, смертность при многих заболеваниях начиная с середины XX века (точка 0) практически не изменилась. Типичным примером в этом плане является рак щитовидной железы; сходная картина имеет место для рака простаты и ряда других заболеваний.

до 0,4 мЕд/л классифицируется как сниженный (или, по европейским рекомендациям, субклинический тиреотоксикоз 1-й степени), а ТТГ от 4,0 до 10 мЕд/л – как субклинический гипотиреоз, но и в том и в другом случае у нас нет четких доказательных оснований для клинического вмешательства для всех без исключения пациентов (соответственно тиреостатическая или заместительная терапия).

Как мы в клинической практике пытаемся обойти «серую зону» (а речь почти всегда идет о пациентах без симптомов либо о неспецифической симптоматике)? Мы проводим исследование в динамике, дублирующие тесты и функциональные (нагрузочные или супрессионные) пробы. Но загвоздка в том, что все эти три уловки опять же не исключают «серой зоны». Если дублирующий тест окажется положительным при первом отрицательном, какому верить – первому или второму? А может, третий провести? А пациент при этом прекрасно себя чувствует, если не считать нарастающего невроза как следствия наших бесконечных обследований. Возвращаясь к субклиническому гипотиреозу, с ним ситуация в определенном смысле слова сложнее,

чем, например, с кортизолом в ночном подавляющем тесте с дексаметазоном и рядом других: в последнем случае можно провести дублирующий тест (кортизол слюны и др.), а ТТГ в случае выявления субклинического гипотиреоза продублировать нечем.

## 3. А судьи кто?

А собственно сами тесты лабораторной диагностики – насколько они совершенны? Как известно, совершенству нет предела и само это понятие весьма относительно. Если посмотреть на нынешние методы исследования глазами поколения врачей, которые определяли 50 лет назад белковосвязанный йод, 17-ОКС и ВМК, то нынешние тесты – это верх совершенства! Это мерседес в сравнении с ослом, запряженным в телегу! Но есть одно очень важное «но!» «Осел» и «мерседес» решали и решают принципиально разные задачи и находятся в рамках совершенно разных медицинских идеологий (см. рисунок).

В середине XX века и ранее в сфере диагностики попадали почти исключительно пациенты с клинически явной патологией, и в этой ситуации современные тесты сработали бы

почти безотказно. Казалось бы, живи и радуйся, но **человечество ввергло в другую крайность, плоды которой пока еще не может до конца осмыслить**: казалось бы благой порыв диагностировать болезни на ранней стадии вылился в массовое обследование здоровых лиц. Но тут забуксовал даже тот самый «мерседес», заменивший «осла». Иными словами, мы посмотрели на себя через микроскоп и ужаснулись, какое количество микробов нас населяет, и остались в недоумении, что с ними делать! Мы стали в массовых количествах выявлять умеренные отклонения от нами же разработанных референсных диапазонов, значение которых для нас остается непонятным.

Какой уровень тестостерона считать нормальным для конкретного (белого или черного) мужчины 60 лет, который предъявляет лишь неспецифические жалобы? А часто ли бывает, что мужчина в 60 лет, живущий в мегаполисе, физически себя чувствует как 20-летний? А какой у него должен быть тестостерон, если у него есть сопутствующая патология? А в 40 лет, в 70? А давайте определим уровень свободного Т4 у совершенно здоровой беременной женщины в третьем триместре! А зачем? Очевидно, что если минимальные отклонения от референса считать клинически значимыми и использовать сверхточные методы определения гормонов, вплоть до наноконцентраций, то к колебаниям этих показателей будет приводить масса внешних и внутренних факторов.

Вот именно ко всему этому мы в общем и целом оказались не готовы! И хотя время восторгов по поводу самой возможности проведения прямых гормональных исследований давно прошло, мы продолжаем эксплуатировать идеологию, которая эффективно работала у реально больных людей, фактически перенося ее на общую популяцию.

Общей проблемой является определение небольших по размеру молекул: свободного Т4 и Т3, тестостерона и других стероидных гормонов, 25-гидроксивитамина D, производных катехоламинов. Иммунометрические методы, использующие многократно большие, чем эти молекулы,

антитела, в случае минимальных отклонений и под воздействием даже минорных вмешивающихся факторов начинают сбойть. Мне видится, что именно за дальнейшим усовершенствованием лабораторных методик лежит ответ на многие вопросы «субклинических дисфункций». Поскольку я уже начал разбирать обсуждаемые проблемы на примере субклинического гипотиреоза, прогресса в этом вопросе можно ожидать от совершенствования методов определения уровня свободного Т4, так как методы определения уровня ТТГ достаточно большой по размеру молекулы, я бы сказал, близки к совершенству, такому, которое от них порой с клинической точки зрения даже не требуется.

#### 4. Обследование «на всякий случай» и диспансеризация

Человек – разумное существо и никогда не смирится с тем, что он смертен. Не смирится никогда с этим и человечество в целом, и именно это, с одной стороны, всегда было и остается залогом прогресса медицины, а с другой – делало и делает неистребимыми легионы Остапов Бендеров от медицины. Сродни благой идее человечества о «свободе, равенстве и братстве» возникает совершенно естественная концепция ликвидации всех болезней на корню и диагностики их на зачаточной стадии, в чем и состоит путь к бессмертию или по крайней мере к вечному здоровью. Есть много притч и сказаний о людях, которые стремились обрести бессмертие и в итоге обрели его ценой вечных мук и проклятий. Точно так же рассыпался и миф о том, что обследование «на всякий случай» дарует здоровье и долгую жизнь.

Давайте гипотетически представим абсурдную ситуацию, проведем мысленный эксперимент: возьмем некоего здорового внешне молодого человека, скажем, мужчину 40 лет и будем проводить ему с интервалом один раз в три месяца все исследования, которые только изобрело человечество, все без исключения, от коронарографии до ПЭТ-КТ и определения тысячи биохимических параметров во всех биологических жидкостях. Таким образом, мы будем

диагностировать у него все известные нам заболевания на зачаточной стадии: раз в три месяца будем скрупулезно изучать слизистую всего его ЖКТ, будем в динамике отслеживать 3D-изображение его простаты, мозга, печени, биопсируем у него все невусы и будем, гипотетически, делать это один раз в три месяца, а что-то еще чаще... Представили? А теперь ответьте на вопрос: этот человек никогда не умрет? Он будет жить вечно?

Вряд ли кто-то так подумал. А чего мы тогда добиваемся, обследуя его каждые три месяца? В чем наша цель? Что нужно этому пациенту? Он пришел к нам на прием и попросил бессмертия? В каком направлении мы работаем? Давайте отвлекемся на секунду от рутины и подумаем...

Увы, смерть запрограммирована в нашем геноме, как и большинство хороших и плохих проявлений жизни, включая болезни, то есть то, что мы решили называть болезнями, – а на самом деле это такие же проявления жизни, как сон и бодрствование, половое влечение и усталость. Все равно, как бы часто мы нашего гипотетического пациента ни обследовали, он умрет от какого-то одного или от нескольких заболеваний! Если провести этот эксперимент реально – думаю, от суицида, поскольку человек с исходно здоровой психикой такого «динамического обследования» не перенесет. Ну или умрет «здоровеньким», как в поговорке о тех, кто не курит и не пьет...

Но у нашего несчастного есть масса других, более вероятных сценариев жизни вследствие наших ежеквартальных обследований. Например, мы у него найдем несколько раковых клеток в простате и сделаем простатэктомию (которая спасет его от рака, но сделает импотентом), найдем микрокарциному щитовидной железы и выполним тиреоидэктомию. Обнаружив некую инфекцию, что неизбежно, мы будем регулярно санировать его организм антибиотиками; мы удалим ему аппендикс и небные миндалины, многократно сделаем трепанобиопсию костного мозга на фоне опять же неизбежных сдвигов лейкоцитарной формулы. Он, конечно, будет «правильно» питаться, и на его теле не будет ни жиринки... Мы удалим ему надпочеч-

ник по поводу инциденталомы, часть толстой кишки по поводу полипа...

Напомню, исходно это был здоровый 40-летний мужчина, который не предъявлял никаких жалоб. Все эти примеры по отдельности не выдумка, а реальные жизненные события: мы хорошо знаем печальные результаты всеобщего скрининга на ПСА и массового УЗИ щитовидной железы, все это происходит у нас на глазах.

Другой достаточно тривиальный пример и аргумент одновременно: мы все представляем себе людей, которые часто, много и методично обследуются, при этом на весьма высоком профессиональном и техническом уровне. Среди них много долгожителей? Ну, скажем, тех, кто прожил больше ста лет? Увы!

Так может быть, проблема не в количестве исследований, а в их качестве, то есть в том, что именно и у кого тестировать, в выборе конкретного исследования для конкретной ситуации, пусть с теми или иными расширениями и допущениями? Но тогда, спешу разочаровать приверженцев техногенного подхода, речь идет о том самом **клиническом мышлении**<sup>1</sup>, да, субъективном, да, из сферы того, что не описать математическими формулами, но такая субъективность по-прежнему является самым разумным решением для отдельного субъекта...

Это столь же очевидно, как очевидно то, что проблему здоровья населения такой страны, как Россия не решит строительство двух десятков, напшигованных «железом» медицинских центров: «железо» можно купить, кадры не купишь, они долго и кропотливо создаются годами преподавательской деятельности и поколениями преподавателей...

На бесконечно продолжающийся звучать вопрос пациентов по телефону: «Можно ли у вас пройти полное обследование?» – я иногда отвечаю: «Конечно, можно, начнем с колоноскопии...» – «Почему с колоноскопией?» – «А почему нет? Вы же хотите полностью обследоваться...»

Из последнего (у меня за 20 лет уже накопился материал для книжки с анекдотами о щитовидной желе-

зе). Фраза пациентки на приеме: «Вы знаете, я слежу за своей щитовидной железой и делаю УЗИ раз в полгода!»

Интересная фраза, правда?! Но ведь это не она сама придумала, она же не медик и до весьма почтенного возраста даже не знала, где ее щитовидная железа находится! Ей кто-то из врачей наказал «следить» (!) за своей щитовидной железой, как за ребенком, рост которого регулярно отмечают на дверной раме! Почти еженедельно доносящийся из телефонной трубки голос пациента говорит: «Ведь чтобы к вам прийти на прием, сначала нужно сдать кровь на гормоны и сделать УЗИ?» Хочется ответить: «А может, если вы все это делаете сами, я вам особо и не нужен?»

Хотя на дворе вроде XXI век, вновь и вновь продолжают всплывать лозунги о **поголовной диспансеризации** населения, хотя эффективность этого мероприятия уже давно оценена примером многих стран, в том числе и России. Хочется сказать: придумайте что-то более оригинальное, чтобы продемонстрировать бурную деятельность! Про очереди на флюорографию самые свежие анекдоты кончились в 80-х годах прошлого века, еще в СССР! Почему и как в условиях очевидного дефицита ресурсов (как кадровых, так и финансовых) вызывают всеобщее одобрение заведомо неэффективные и крайне затратные программы всеобщего обследования населения? Ответов, как мне кажется, как минимум два: во-первых, нет ничего более расточительного, чем бедность, а во-вторых, психология человека и неистребимая вера в то, что чем ты больше обследуешься, тем здоровее будешь...

Еще недавно в крупных городах нашей страны можно было видеть огромные рекламные щиты с угрожающими надписями: «Убедись, что ты здоров!», «Сделай анализ крови!» и т.п. Я могу это понять, когда речь идет о непрямо рекламе клиник, лабораторий и учреждений, которые занимаются коммерцией, но выстраивать на этом общую стратегию здравоохранения. Зачем изобретать колесо, когда уже накоплен достаточный опыт многих стран, в том числе и

СССР, и этот опыт имеет весьма четкие выводы, и эти выводы изложены в руководствах по клинической эпидемиологии?

Диспансеризация как массовое обследование населения с целью борьбы с социально опасными инфекционными заболеваниями была жизненно необходима в молодой Советской республике в 20–30-х годах прошлого века, когда страна лежала в послереволюционных руинах и по ней бродили миллионы беспризорных. Благодаря этому советская власть и советское здравоохранение, надо отдать им должное и низко поклониться, ликвидировали особо опасные инфекции на всей территории бывшей Российской империи. Но мы живем уже сто лет спустя, в эпоху доминирования неинфекционных хронических заболеваний, и уже полувекковой опыт свидетельствует о том, что поголовное обследование народонаселения без какой-либо дифференцировки неэффективно и не ведет к его оздоровлению.

Самый любимый мной пример – так называемая диспансеризация студентов, когда здоровых 20-летних парней и девушек (на которых, как говорили раньше, можно пахать) снимают с занятий, чтобы «на всякий случай» пообследовать. Они сдают общий анализ крови и мочи (что мы ищем? лейкоз? инфекцию мочевых путей?), далее весьма пожилая дама терапевт аускультует им грудную клетку (пневмония? туберкулез?), хирург пальпирует живот (перитонит?), а невролог стучит по коленкам молоточком (инсульт?)... На моей памяти такая диспансеризация ни у кого ничего не нашла такого, за что ее можно назвать не пустой потерей времени и средств! Не буду продолжать...

Вы скажете, я замахнулся на святое, на профилактику! Но диспансеризация – это не профилактика, а поиск не проявляющих себя болезней! Обследование должно быть **адресным и целевым для каждой возрастной, половой и профессиональной группы лиц – для каждой из них есть свои принципы и соответствующий ей набор исследований.** Я за социальную рекламу по телеви-

<sup>1</sup> В соответствии с определением Роберта Хэгглина, которое он дал в своем фундаментальном труде «Дифференциальная диагностика внутренних болезней» (1965 г.), **клиническое мышление** – это способность интуитивно, как бы внутренним взглядом охватить всю клиническую картину как нечто целое и связать ее с аналогичными прежними наблюдениями.

зору из серии «Померь давление!» или «Проверь сахар крови!», поскольку у телевизора по большей части сидят именно те, кому это реально нужно. Но я против маммографии всему женскому населению страны без разбора и против «скринингового» определения антител к ТПО, не говоря уже про 17-ОН-прогестерон у всех беременных и ПСА всем мужчинам подряд (**«на всякий случай»!**)!

Если вернуться к 20-летним студентам, то в этом возрасте люди больше всего страдают (и даже умирают) от травматизма, употребления психоактивных веществ (наркотики, алкоголь) и заболеваний, передающихся половым и «шприцевым» путем (ВИЧ, гепатиты и т.д.). Поэтому, чтобы сберечь здоровье 20-летних студентов, вместо стуканья молоточком по коленкам (что, возможно, нужно в другом возрасте) лучше прочесть им получасовую лекцию или показать учебный фильм о том, что нужно пристегиваться ремнем в автомобиле, и о том, как не стать наркоманом и как защититься от ЗППП!

Но идея обследования «на всякий случай» и всех подряд продолжает владеть умами и мутирует, ряд врачей гордо занимаются ей на своем отдельно взятом рабочем месте, углубленно обследуя всех входящих в кабинет на «свою патологию». Вы скажете: ну, хуже-то не будет точно, а лучше может быть! Если вы определите у пациента с избытком веса уровень глюкозы в крови натощак и уровень ТТГ у пациента, пришедшего к вам на прием с какими-то неспецифическими жалобами, – хуже будет навряд ли, а лучше может быть... Но если вы на **всякий случай** отправите пациента на МРТ всего организма, определите уровень тестостерона, пролактина, 17-ОН-прогестерона и сделаете УЗИ щитовидной железы и брюшной полости – могу предложить целый список вполне реальных и неоднократно пройденных сценариев, в соответствии с которыми вы сделаете человеку плохо, а иногда и очень плохо. Последнее время все чаще приходится сталкиваться с тем, что мужчинам, которые решились вместе с любимыми и единственными женами наконец перестать предохраняться и зачать ребенка,

предлагается предварительно сдать спермограмму... На всякий случай...

Исходя из того, что сказано выше о гормональных исследованиях, референсных интервалах и «серых зонах», а также об их несовершенстве при обследовании бессимптомных пациентов, думаю, становится понятным несочетаемость этих исследований с так называемой диспансеризацией. Да и в целом с гормональными исследованиями нужно быть аккуратней, перефразируя эпиграф к одному культовому роману XX века, гормональные исследования – это сила, которая призвана делать добро, но часто делает зло...

Вспоминаю один эпизод, который случился со мной несколько лет назад в одном из областных центров, где я участвовал во врачебной конференции. На моих глазах у главного эндокринолога области зазвонил телефон, и она начала что-то нервно и громко обсуждать, при этом ее лицо явно отражало какую-то безысходную злость. На вопрос «что случилось?» она мне повела весьма печальную историю: всех эндокринологов, работавших в областной больнице, «сняли на диспансеризацию», то есть в области проходила некая массовая шоу-акция от здравоохранения, в которую были вовлечены все специалисты, включая немногочисленных эндокринологов. В это время в отделение эндокринологии областной больницы поступил пациент с 1-м типом диабета в прекоматозном кетоацидотическом состоянии... И – вслушайтесь! – его некому было лечить, поскольку «все ушли на фронт!» В итоге пациента, конечно, спасли, но сама ситуация, на мой взгляд, некий паноптикум. Вопросом, зачем производить эти массовые осмотры населения, я уже задавался, но, если уже играть в эти игры, какова роль в этих осмотрах эндокринолога? Пропальпировать щитовидную железу? Так ее пальпировать эндокринологи молодого поколения как не умели, так и не умеют, а старшего – разучились, поскольку у нас есть УЗИ. Что еще может сделать эндокринолог? Пропальпировать яички? Посмотреть на «грязные локти» и редкие брови? Или сказать

«ай-я-яй» тем, у кого избыточный вес? А может, лучше оставить эндокринолога в покое, пусть он лечит кетоацидоз, от него ведь и умереть можно!

В исследованиях **«на всякий случай»** есть один очень закономерный парадокс: больше всего исследований **«на всякий случай»** делают врачи той специальности, которая к этим исследованиям не имеет отношения. По собственным наблюдениям, больше всего бессмысленных гормональных исследований делают не эндокринологи, а гинекологи, равно как и определение ПСА всем мужчинам подряд исходит в основном не от урологов. Большая часть УЗИ щитовидной железы исходит не от эндокринологов, а от терапевтов, ну и конечно от специалистов по УЗИ, которые щедрой рукой, думая, что творят добро, переставляют датчик с живота пациента на его шею. Возникает вопрос: зачем ты **«на всякий случай»** проводишь то исследование, результаты которого сам не можешь интерпретировать, в котором ты не разбираешься?! У меня нет ответа: *c'est la vie...*

Недавно случай свел меня с молодым врачом, специалистом по УЗИ, с первых минут общения возникло убеждение, что она профессионал и склонна вдумываться и анализировать. Она слышала, что я занимаюсь патологией щитовидной железы, и с интересом расспрашивала меня по ряду проблем узлового зоба. Доктор была универсальным УЗИ-стом, то есть занималась всем, что вызывало уважение, особенно еще и потому, что она была в курсе злободневных вопросов патологии щитовидной железы. Интересно, что при высоком профессионализме она оказалась совершенно не готова к повороту разговора в сферу показаний к УЗИ и потенциальной небезопасности УЗИ **«на всякий случай»**... Когда я затронул эту тему, она смотрела на меня с нескрываемым удивлением и непониманием. Потом сказала: «Вы знаете, я всегда думала, что, если я проведу УЗИ щитовидной железы, я только помогу человеку, вовремя направлю его куда нужно...» Этот вопрос не обсуждается в процессе обучения специалистов в области

визуализационных методик, их учат, как увидеть и как не пропустить, а вопрос клинической значимости увиденного и непропущенного, очевидно, в сфере компетенции клиницистов, для существенной части которых, увы, «железо» – это идол. Я прекрасно понимаю этого доктора, как и понимаю, что мы пока не готовы к ношению того оружия, которое нам с возрастающими темпами поставляет технический прогресс.

### 5. Поиск ключей под фонарем

Это очень распространенный психологический феномен врачевательного мышления современной лабораторно-инструментальной эпохи. Если человек в кромешной тьме ночью потерял ключи на улице, где он их будет искать? Конечно, под фонарем, там, где светло! Он не пойдет рыскать в темноте, где ничего не видно, хотя пространство темноты многократно больше и ключи, наиболее вероятно, потеряны именно там. Переносимся в медицину: есть масса заболеваний и патологических явлений, причину которых мы не знаем и в лучшем случае можем только предполагать. Простой пример: у женщины произошло самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках (или у нее привычное невынашивание); причина этого в большинстве случаев неизвестна (если не считать хромосомные aberrации), а известно лишь то, что по каким-то причинам у человека прерывается примерно каждая восьмая наступившая беременность. При попытке выяснения, что с нашей пациенткой не так (а это интересно в первую очередь ей самой), мы выявляем у нее антитела к ТПО. Дальнейший сценарий вы знаете: лечить женщину от невынашивания теперь должен эндокринолог! Хуже всего в этой ситуации то, что женщина сама в это начинает искренне верить, акцентируется на этих антителах к щитовидной железе

и выстраивает графики их концентрации в крови. Ее-то можно понять, ведь у нее нашли «отклонение», значит, все дело в антителах, ведь больше никаких других заболеваний найти не удалось! Вместо антител в этой ситуации с тем же успехом может выступить субклинический гипотиреоз, а если говорить об особо «продвинутых» в этом плане гинекологах, это может быть ТТГ выше 2,5 мЕд/л (научили на свою голову)...

Если отвлечься от сермяжных будней и явного мракобесия, то никто из нас в современную технологическую эпоху в медицине не застрахован от того, что пойдет по ложному пути и не начнет «искать ключи под фонарем». Понятно, что все то, что может определить в биологических жидкостях современная лаборатория, – это лишь малая доля находящихся там молекул, о существовании и сути большинства которых мы знаем. То есть **мы выявляем лишь то, что на данный момент умеем выявлять**, и любой из этих параметров в патогенезе той или иной болезни или события может быть лишь **эпифеноменом**<sup>2</sup>.

Чем больше мы делаем анализов и визуализирующих исследований пациентам, особенно не предъявляющим никаких жалоб, тем больше пропорционально их числу увеличивается вероятность пойти по ложному пути, то есть под тот самый «фонарь в темноте». Референсный интервал по определению включает показатели примерно 5% условно здоровой популяции. Таким образом, если здоровому человеку провести сто исследований, около пяти из них теоретически могут отклоняться от референса. Любые отклонения от референса могут стать причиной беспокойства, а зачастую дополнительного обследования, которое в свою очередь с еще большей вероятностью найдет нечто... Ну, например, узловой зоб диаметром 5 мм. Если он окажется микрокарциномой, человеку удалят щитовидную железу. Этот ряд

событий, начавшийся с безобидного обследования «**на всякий случай**», можно продолжать в разных направлениях, но самое главное, что исходно речь шла о вполне здоровом человеке, которого плакаты на улице убедили в том, что для сохранения здоровья нужно сдать побольше анализов, поклониться «железному идолу» во имя жизни вечной...

### 6. Во всем виноват «рыжий»...

Ответьте на вопрос: сколько у человека может быть одновременно болезней? Вы скажете: много, а пациент чаще думает, что только одна! Такова психология человека: если у него много проблем, из любой сферы, он всегда пытается свести их воедино, поскольку так их подсознательно проще решать. Если одновременно течет сантехника, поругался с женой, на работе завал и любимая команда проиграла в футбол, абсолютно во всем виноват сантехник, который неправильно соединил трубы в санузле. Если у пациента уже есть одно диагностированное заболевание, в которое он искренне поверил, что бы с ним ни происходило в дальнейшем, он будет во всем винить только его одно. Все без исключения пациенты с надпочечниковой недостаточностью причиной всех неполадок в своем организме, начиная с карьеры, заканчивая нежеланием идти на работу, считают прием кортикостероидов, которые подтачивают их жизнь во всех направлениях.

Эндокринная патология – абсолютный чемпион в том плане, что ей приписывается вина абсолютно во всем, что только может произойти с пациентом. Когда речь идет о сахарном диабете, мы нехотя принимаем, что его следствием могут быть многочисленные осложнения и он несет много рисков, хотя, как показывают исследования последних десятилетий, не вполне понятно, в его следствие или параллельно ему, вследствие ли или вне прямой зави-

<sup>2</sup> Эпифеномен – придаток к феномену, побочное явление, сопутствующее другим явлениям, но не оказывающее на них никакого влияния. Если мне будет позволено попробовать уподобиться античной логике Аристотеля, то камень, лежащий на дороге, следуя современным медицинским знаниям, не может быть непосредственной причиной психической депрессии (вряд ли он как-то напрямую влияет на продукцию серотонина в синапсах). Но если, ударившись о него, человек ломает ногу, то боль и невозможность нормально передвигаться в течение длительного времени, очевидно, могут к этой депрессии привести. Если представить, что нам известно только первое и последнее событие «патогенеза», произошедшего (опускаем спотыкание о камень и перелом), то причиной депрессии, очевидно, является невинно лежащий на дороге камень, а возможно, и река, воды которой его выточили и вынесли на берег. Теперь перенесемся к нашему примеру: мы знаем, что выкидыши чаще происходят у женщин с антителами к щитовидной железе, как и о том, что депрессии, возможно, чаще встречаются у людей, которым ежедневно приходится карабкаться по каменистым горным тропам.

симости от гипергликемии все это происходит. Когда речь идет о других эндокринных заболеваниях, порой доходит до смешного: их выявление у пациента – самое большое везение для врача, поскольку в этой ситуации с него все взятки гладки, все связано с «эндокринологией», включая пулевые ранения и суицид... При этом, опять же, в это искренне верит пациент, поскольку все врачи поголовно (которые не понимают, что с ним происходит) отправляют его к эндокринологу!

Мой крест – это пациенты с компенсированным гипотиреозом, с нормальным ТТГ на фоне заместительной терапии L-тироксином, которым плохо и которых никакими силами невозможно разубедить в том, что плохо им может быть не только от гипотиреоза. Последний аргумент о том, что мне (их врачу) порой тоже бывает подолгу плохо, при том, что у меня нет гипотиреоза, не работает. Все их беды связаны с «щитовидкой» или с гормонами, которых они вынуждены принимать...

В обсуждаемой ситуации есть два очень плохих сценария. Первый – это когда наряду с одним заболеванием (компенсированный гипотиреоз) у пациента есть другое (возможно, даже опасное для жизни), которое и предопределяет его состояние, и в то время как эндокринолог, засучив рукава, пускается в ролевые игры с пациентом из серии «высоко- и низко-нормальный ТТГ» или «комбинация L-T4 и L-T3», прогрессирует другая, реальная патология. Второй сценарий еще более непригляден: той самой болезни, с которой все связывается, просто не существует, то есть нет этого «компенсированного гипотиреоза», а есть нечто, что болезнью вообще не является. Это может быть коллоидный узел в щитовидной железе, антитела к ТПО, умеренно повышенный пролактин, минимально сниженный тестостерон, гормонально неактивное образование надпочечника. Это примеры только из эндокринологии, а в медицине в целом их в сотни раз больше. На ум пришла коварная уреоплазма, мирно живущая в половых путях всего сексуально активного населения планеты, на которую при желании можно списать все, от бесплодия до выкидыша.

Этот сценарий по сути не что иное как травля черной кошки в темной комнате, которой на самом деле там просто нет.

### 7. Во всем виновато «железо»...

Врачи прошлого со своими весьма скудными по сегодняшним меркам возможностями были с большим одним на один. Не думаю, что тогдашние пациенты наивно переоценивали возможности врачей. Если пациент ухудшался или умирал, врачу не на что и не на кого было перевалить свою ответственность, кроме Всевышнего. Вера, безусловно, была мощным подспорьем как для врача, так и для пациента, поскольку достаточно четко расставляла все точки над *i* – что есть жизнь, а что смерть и в чьих все это руках. Сейчас все выглядит совсем по-другому. Я человек верующий, но как профессионал не могу и не имею права встраивать Всевышнего в цепь моих рассуждений о диагнозе, лечении и всем том, что касается моего пациента.

В массовом сознании как врачей, так и **пациентов сейчас есть другой бог, на которого можно опереться и почувствовать себя в безопасности**, – это машина, то есть «железо»!

Хорошо это или плохо? Конечно, и то и другое одновременно! Разве можно сравнить наши возможности с теми, которые были у врачей всего лишь сто лет назад? Да боже упаси! Мы себя уже не представляем без современной лаборатории и визуализации! Но есть, как всегда, и обратная сторона: наивно-детская вера во всемогущество современного лабораторно-инструментального комплекса с безоговорочным приятием его продуктов. Я уже приво-дил много примеров на этот счет... Интересно в этой связи представление о современных клинических проблемах **бывших врачей**, ну или, лучше, врачей по первому образованию, которые давно не занимаются клиникой, а ушли в административную или иную сферу. Неоднократно слышал от них фразы типа: «Да в чем проблема? Сейчас все понятно, сдал анализы, отправил на МРТ, сейчас ведь все равно все по алгоритмам, это раньше мы только и гадали на кофейной гуще с фонендоскопом...»

Сложно людям, далеким от реальной клинической медицины, объяснять, что есть масса ситуаций (наверное, около 20% от общей массы), которые требуют дифференциального диагноза и включения механизмов мозговой деятельности, отличных по своей сути от машинной системы нулей и единиц... Не поймут никогда!

Так или иначе, если ты уже (или еще) не врач или ты уже пациент, тебе куда спокойнее спать с мыслью о том, что все просто и машина все решает, при этом, если что-то не ладится, **во всем виновато «железо»**... В данном случае речь идет об абсолютно религиозной модели взаимоотношения человека и медицинской технологии в ее самом упрощенном виде. Вариацией на эту тему является распространенная вера в то, что «мы купим томограф, и у нас медицина наладится»...

В настоящее время мы, к сожалению, вынуждены работать в условиях кадрового дефицита, что вынуждает выпускать в первичное звено здравоохранения, да простят меня мои студенты, «полуфабрикаты», только что закончившие шестой курс, при этом даже без старой доброй субординатуры. **В этой ситуации концепция о том, что все решает машина и анализы, как никогда «хороша»!** Я уже не говорю про умение работать с пациентом, чему в рамках шестилетнего образования в принципе невозможно научиться. И тут ничего не поделаешь! Хотя нет, к слову сказать, есть прекрасный рецепт, что можно поделаться! Если государство заказывает нам, преподавателям, сделать врача за шесть лет, при этом так, чтобы он мог шесть лет работать участковым, это вполне реально: очистите сетку первых пяти лет медицинского образования от всего лишнего, сделайте доминантой клинические кафедры, а шестой курс пусть будет тем, что раньше называлось субординатурой! Я люблю и уважаю философию, гигиену, органическую химию, равно как физику и науку о гелиминтах; когда я все это изучал почти 30 лет назад, подразумевалось, что из меня растят гармоничную личность, которая станет самостоятельным врачом примерно лет через десять после окончания вуза, а может, даже ученым... Мне будет много лет по-

могать старшие и более опытные врачи, постепенно я сформируюсь и научусь принимать самостоятельные клинические решения... Но сейчас вроде как не до жиру! Стране врачей подавай, по ускоренной технологии! Пожалуйста, осталось только принять политические решения! О'кей, пусть будут гельминты и иже с ними, но вопрос количества учебных часов! Ну ненормально, что нормальной анатомией современные студенты занимаются больше, чем внутренними и хирургическими болезнями! Я за все без исключения девять каналов височной кости, но давайте сопоставим цели, задачи и отведенное на все это время!

По моим ощущениям, пропасть между врачом и машиной в современной медицине стремительно растет. За последние 20 лет прогресс технологий ошеломителен, и он нарастает рекордными темпами. Необходимый параллельный прогресс во врачебной квалификации в общей массе в условиях кадрового дефицита оставляет желать лучшего. **Мы потребляем в готовом виде западные технологии, западную технику, которая создана в странах с другим уровнем здравоохранения, в наивном расчете на то, что это «железо» преобразует нас до уровня стран-импортеров или, может быть, в расчете на то, что импортированное «железо» будет думать и лечить за нас.** Если приезжаешь в какой-то отдаленный от столиц город N и тебя ведут на экскурсию в какой-то экипированный, как натовский авианосец, медицинский центр, то в качестве главной гордости до сих пор, хотя «лихие 90-е» уже вроде как прошли, демонстрируются всякого рода томографы фирмы da Vinci and Sons, кувезы для недоношенных, напоминающие космический корабль, и операционные столы ценой с чугунный мост, которые могут сокращаться каждым сантиметром поверхности во всех плоскостях. Помещения, где все это выставлено на обозрение, чаще достаточно безлюдны, а часть «бронетехники» покрыта полиэтиленом...

Если отбросить неприятные социальные моменты, то и с научной точки зрения все множатся и мно-

жатся феномены, выдаваемые нам машинами, которые мы толком не можем интерпретировать. В одной только эндокринологии что ни год появляется **зависшее в непонимании явление: 25-ОН-витамин-D, автономная гиперпродукция кортизола, тестостерон у пожилых мужчин и ЗГТ эстрогенами у женщин в постменопаузе, нормокальциемический гиперпаратиреоз, микрокарцинома щитовидной железы и до сих пор «непотопляемый» субклинический гипотиреоз.** Тем не менее **машина стала надежным убежищем для врача.**

Давайте представим, что в результате действий врача (или их отсутствия) наступил **летальный исход.** Если отбросить явно одиозные действия врача, которые граничат с криминалом, то большинство мелких огрехов, которые вылились в один большой, многочисленный стечения обстоятельств, когда каждый виноват понемногу, а в итоге так или иначе наступила смерть больного, которой могло бы не быть, в современном мире достаточно просто объяснить следующими вариантами:

- больной умер, но я действовал сообразно данным лаборатории (УЗИ, КТ, МРТ, МСКТ);
- больной умер, потому что данные лаборатории (УЗИ, КТ...) были неадекватны и я был введен в заблуждение;
- больной умер, потому что в лаборатории не делают нужный анализ (у нас в больнице не работал томограф...) и я не знал, как мне действовать.

В последнем случае опорой врача стало даже не «железо», а его отсутствие. Все эти ситуации вполне реальны, и именно так может быть и бывает. Я никого не пытаюсь в чем-то обвинить, просто пытаюсь описать реалии современной медицинской психологии... Но вера в человека все равно побеждает, как бы то ни было, мы умеем реально побеждать болезни и смерть...

## 8. Плохая и хорошая лаборатория

Здесь отчасти в продолжение того, о чем уже написано... Очень

часто слышишь фразы типа: «Этой лаборатории я доверяю, а этой нет». Или: «Я верю только своей лаборатории!» (Заметьте, что мы опять переходим в сферу религиозных отношений с «железом», к вере или не вере в него...) В этом, как всегда, есть и правда, и неправда...

Сразу следует оговориться, что подавляющее большинство лабораторий в настоящее время оснащены полностью автоматизированными системами, в работе которых участие человека сведено к минимуму. Очень важно заметить, что, когда я участвовал в разного рода «разборках» в отношении якобы неадекватных результатов гормональных анализов, на проверку оказывалось, что в 99% случаев мнимая неадекватность была связана с тем, что клиницист недоучитывал преаналитические факторы, то есть проблема в подавляющем большинстве случаев была не в лаборатории, а в том, что «плохому танцору помешали туфли». Что такое **преаналитические факторы**, за которые по большей части отвечает клиницист, и какие они бывают, здесь писать не вижу смысла.

Лабораторная диагностика – это большая и сложная наука, в которую современному врачу, особенно эндокринологу, постоянно имеющему дело с гормональными исследованиями, нужно вникать. Для большинства же, увы, происхождение циферок на бланке с результатами гормональных исследований остается загадкой. Типа есть где-то какая-то комнатка, куда отправляют кровь, а из нее таинственным образом выходят результаты анализов, как из ящика фокусника. Что в этой комнатке делается и кто это делает, большинство понятия не имеет... Но при этом есть лаборатории, которым «я верю или не верю»... По логике, верим мы тем, которые выдают нам результат, соответствующий нашим представлениям о пациенте (а в них мы уверены!), а не верим, когда лаборатория не подтверждает наш диагноз. Другими словами, если нас что-то не устраивает в результатах анализов, первое, что приходит в голову, – это не сесть разобраться, поднять литературу, а заключить, что это «плохая лаборатория»... Опять

жмут туфли тому самому танцору?

Хочется спросить: вы хоть раз, когда получали из этой «плохой» лаборатории непонятный результат, подняли трубку телефона и поговорили с врачом-лаборантом? Вы там вообще были хоть раз в жизни? Видели аппарат, на котором делаются гормональные исследования? Ведь от той цифры, которую вы получили, зависит принятие серьезного клинического решения!

Здесь не место для обсуждения того, что есть лабораторная диагностика – для этого есть руководства, а если лень читать и хочется быстро – в каждый набор с реактивами вложена методичка, где кратко описывается суть методики и даются ссылки на то, каким образом получены референсы. Единственной категорией врачей, которая, по крайней мере раньше видела эти методички, были аспиранты, которым нужно было вписать метод исследования в раздел диссертации (или статьи) «Материал и методы». Таким образом, в отношении каждого теста есть масса преаналитических факторов и факторов, которые вмешиваются на этапе самого анализа. Эти факторы подробно описаны, кроме того, описаны стандартные и закономерные лабораторные артефакты. Некоторые ситуации с так называемыми дискордантными результатами гормональных исследований уже просто набили оскомину. Я не знаю, например, смеяться или плакать, когда по сотому разу приходится объяснять ситуацию с выявлением повышенного уровня свободного Т3 при нормальном уровне св.Т4 и ТТГ, при этом неоднократно ее приходилось объяснять тем, кто считается специалистом в области патологии щитовидной железы и имеет за это ученую степень.

Повторюсь, что в ситуации проведения нужного теста у нужного пациента (Т4 и Т3 при клинике тиреотоксикоза, АКТГ при клинике болезни Аддисона и т.д.) большинство этих тестов работает почти безотказно. К слову о свободном Т3, который я упомянул, – этот дискордантный результат и получается-то, как правило, в тех ситуациях, когда тест проведен без показаний, не пациенту

с подозрением на тиреотоксикоз, а просто так, **на всякий случай**...

В той ситуации, когда мы проводим тот или иной тест **«на всякий случай»**, многократно повышается вероятность влияния на его результат, который у здорового человека должен попасть в узкий референс, многочисленных минорных преаналитических факторов, начиная со времени сдачи крови, заканчивая принимаемыми лекарственными препаратами и тем, что делал пациент вечером накануне.

Конечно же, лаборатория тоже не безгрешна. Все еще есть лаборатории, расположенные «под лестницей», где образцы раскапывают пипеткой с многообразными наконечниками. В этой связи мое предложение эндокринологом посетить хоть раз лабораторию, с которой они работают, не теряет актуальности.

Я искренне надеюсь, что хоть у кого-то отбил охоту проводить анализы или визуализирующие исследования **«на всякий случай»**, хотя в полной мере отдаю себе отчет в том, что в глобальном масштабе это непобедимо. Хорошо известно, что квалификация врача обратно пропорциональна числу проводимых им исследований, соответственно квалификация эндокринолога обратно пропорциональна числу проводимых им гормональных исследований. Выводы делайте сами...

### 9. Что сложнее – поставить диагноз или его снять?

Мне кажется, ответ очевиден: конечно, второе, если брать в расчет около 85% клинических ситуаций. Около 85% случаев для врача со стажем около десяти лет самостоятельной работы представляются стандартными, укладываемыми в очевидный диагностический и лечебный алгоритм. 10–15% случаев требуют принятия нестандартного диагностического решения. Это хорошо известно, а вот обратная ситуация обсуждается редко: снять диагноз, даже если его неправомерность очевидна, куда сложнее, и зачастую это требует дополнительных диагностических усилий (методов), которые никогда бы не понадобились для его

постановки, не говоря уже о куда более сложной психологической работе и переживаниях как для пациента, который зачастую уже поверил в несуществующую болезнь, так и для врача, который должен убедить себя и пациента в отсутствии диагноза, установленного другим врачом, порой достаточно авторитетным.

Поставить диагноз гипотиреоза, увидев высокий ТТГ, и назначить L-тироксин – проще простого, а вот снять этот диагноз, убедить больного, что нужно отменить L-тироксин, поскольку он был назначен без особых показаний либо речь шла о транзитном гипотиреозе, – это сложнее. Куда проще, увидев узловой зоб, заохать («Ужас, ужас!») и отправить пациента на операцию либо, как это многие любят, «на консультацию к хирургу», чем сказать пациенту при банальном коллоидном узле: «Приходите на контрольное обследование через три года, вы ничем не рискуете». Куда проще, не разбираясь, назначить пациенту тиреостатический препарат, чем решить при явном тиреотоксикозе этого не делать, убедившись в том, что он деструктивный. (Еще есть категория докторов, которые на **всякий случай** назначают пациенту сразу все возможные препараты – из серии «хоть один да поможет, а мне так спокойней»; например, комбинацию тиреостатиков и преднизолона при доказанном амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 2 типа).

Если примерно оценить мой обычный амбулаторный прием, то ежедневно не менее  $\frac{1}{3}$  на него входящих – это здоровые люди, плоды работы моих уважаемых коллег по принципу **«на всякий случай»**: на всякий случай УЗИ, на всякий случай гормональные исследования... Нередко бессмысленное исследование со всеми вытекающими является инициативой самих пациентов. На вопрос «зачем?» часто сообщают: «Это я для себя сдала кровь!» Я часто на это отвечаю: «Для себя лучше бы вы сходили на рынок и купили помидоры...»

Существенная часть людей, ведущих наш современный городской образ жизни, чувствуют себя как минимум не идеально, особенно к вечеру

после работы или, наоборот, утром после ночной бессонницы. В этой ситуации, когда их «награждают» несуществующей болезнью, особенно такой благородной как эндокринная (исключая, конечно, ожирение), семена эти очень часто падают на благодатную почву – многие находят в несуществующей болезни ответы на все вопросы. В этом случае сообщение пациенту, что он здоров («А король-то голый!»), может встретить как минимум подсознательное сопротивление.

Нередко несуществующие болезни документируются в целые тома, которые пациенты старательно подшивают в хронологическом порядке. Сколько раз приходилось сталкиваться с любовно разложенными по файликам протоколами УЗИ, зашитыми в пластиковые папки, на которых на вставленной картонке был старательно выведен год... Просто семейный альбом! Эта ситуация порой напоминает запутанные нитки – снять несуществующий диагноз сродни тому, чтобы смотать их в аккуратный клубок. Чем дольше работаешь, тем на эту макулатуру тратишь меньше и меньше времени, иногда на основании пары демаркационных вопросов просто не открываешь эти фолианты.

Многим врачам куда комфортнее заниматься лечением несуществующих болезней, включая (вдумайтесь!) хирургические вмешательства (у меня уже была в КЭТ статья про «узловедов» и «нодулистов») и «шить платье королю из несуществующих материй невидимыми нитками», как об этом сказано в эпиграфе. Мне знаком один эндокринный хирург, проживающий в соседнем государстве, бывшей республике СССР, который прооперировал бывшего президента этой страны по поводу аутоиммунного тиреоидита, в результате стал главным специалистом этой страны в области эндокринной хирургии.

Опять же, если отбросить проблемы недостаточной квалификации ряда врачей и многочисленные социальные проблемы, вмешивающиеся в нашу профессиональную жизнь, то объективно по многим причинам, обсуждавшимся выше, никто из нас в современной медицине не застрахован от того, что в один

прекрасный день не начнет рьяно лечить несуществующую болезнь. Современная технологическая армада, которую мы до конца не успеваем осмыслить, раскрывает в этом плане широкие горизонты. Вероятность ввергнуться в это прямо пропорциональна уровню квалификации, но и она порой не поможет. Те, кто работает более или менее долго, могут вспомнить себя лет 20 назад... Вы не рассасывали узлы L-тироксином? Ах, извините, у вас на эту тему даже диссертация! Вы не удаляли все образования надпочечников больше 4 см? Ах, простите, знал бы – не спросил, поскольку как раз вы и занимались пункциями щитовидных желез у детей, чтобы исключить у них аутоиммунный тиреоидит! А вы не лечили болезнь Аддисона аскорбиновой кислотой и не назначали беременным дексаметазон из-за повышенного 17-ОН-прогестерона? Нет? Ну тогда, наверное, снабжали всех без исключения женщин в постменопаузе в середине 90-х эстрогенами или поливали диабетические язвы инсулином... Много чего можно вспомнить, при этом совершенно не факт, что наша нынешняя рутинка хотя бы отчасти не отойдет через десяток лет в разряд анекдотов. Новая напасть сейчас с папиллярным раком – то в огонь, то в полымя, при этом с одинаковым рвением что тогда, что сейчас...

Усложним поставленный в подзаголовке вопрос: что легче – испугать пациента или успокоить его?

Второе, опять же, многократно сложнее. На мой взгляд, врач пугает пациента, когда он сам испуган и не знает толком, что делать. Почему мы часто боимся темноты? Потому что ничего не видно и мы не знаем, что нас окружает! Давайте на примерах: ну узловой зоб, ну и что с того? Ну зачем пугать пациента? Хорошо, рак щитовидной железы! Зачем пугать больного и охать, он и так уже напуган этим словом, под которым могут скрываться диаметрально разные заболевания! Наоборот, успокойте его, скажите, что это в подавляющем большинстве случаев излечимое заболевание в отличие, например, от сахарного диабета и артериальной гипертонии, от которых реально умирают! В конце концов, вы же не

предлагаете этому же пациенту каждый раз впадать в обморочное состояние, когда он садится за руль автомобиля или даже на пассажирское место! Но в автомобильных авариях погибает в тысячи раз больше, чем от рака щитовидной железы!

Ах, ужас, ужас – у беременной ТТГ 10 мЕд/л! Ну в чем ужас? И зачем мотать нервы девушке, которая находится в столь трепетном положении? Но ведь вы, господа ужасающиеся, еще 15 лет назад вообще не знали, что такое ТТГ и зачем он нужен! Что ж мы теперь в таком трепете перед гипотиреозом, который достаточно несложно лечится? Или мы ужасаемся от того, что толком сами не понимаем, что происходит, **на всякий случай**, не дай бог за что-то придется ответить? Хорошо еще если этот «неведомый зверь» – не мнимая болезнь, типа чего-то лабораторного или эхо-отраженного... Тогда врачу **на всякий случай** страшно, а пациенту рефлекторно еще страшнее! Так оба и бояться...

Вспоминаю еще один эпизод на одной из конференций, где обсуждалась патология щитовидной железы во время беременности. В процессе обсуждения с аудиторией клинических случаев у одной дамы случилась оговорка просто по Фрейду. Мне всегда наивно кажется, что обсуждать банальные случаи с очевидным вариантом решения как-то неуважительно по отношению к аудитории. Обсуждали мы тогда тот самый пресловутый высококонормальный ТТГ у беременной. В силу объективных причин четкого ответа на этот вопрос человечество пока не выработало. Наша героиня, почему-то впад в какое-то не соответствующее проблеме возбуждение, меняясь в цветах, отчаянно выпалила: «Вы же понимаете, что за это может понадобиться потом отвечать!».

В этот момент я был издерган ответами на вопросы, но мой коллега-хирург, с которым мы проводили семинар, воспрял и спросил ее: «А за все остальное, чем вы занимаетесь, отвечать не понадобится?».

Да нет, конечно! Если заниматься «узловедением», менять в шахматном порядке сахароснижающие препараты в зависимости от льготных списков, работать «по алгоритмам»

и, самое главное, иметь надежную опору в виде лаборатории и МРТ, которые сами ставят диагноз, отвечать ни за что не нужно! Степень ответственности клинициста в современном мире затмевается технологиями и сводит ее до ответственности инструктора по лечебной физкультуре... А тут у нас вышла загадка – машина выдала результат, к которому мы совсем не готовы! И в этот момент доктор задумался о том, что он должен за что-то отвечать, к чему, судя по возникшим эмоциям, он явно не привык и не готов.

Так что проще в современном мире – поставить диагноз или его снять? На то, чтобы просто снять, уходит до  $\frac{1}{3}$ , а порой до  $\frac{1}{2}$  времени амбулаторного приема... Приходится заниматься позитивной психотерапией по успокоению насмерть запуганных, снимать несуществующие диагнозы, сообщать раз от раза, как заводная пластинка, что узлы нужно пунктировать, а не оперировать. Если же ты снимаешь диагноз госпитализированному пациенту, возникает сакральный вопрос: с чем его тогда выписать, поскольку, если выписать здоровым, его госпитализацию не оплатит страховая компания! На месте последней я был бы счастлив, когда застрахованный оказывается на самом деле здоровым, – это практически обнуляет последующие затраты на него...

Думаю, прогресс технологий будет и дальше увеличивать армию псевдобольных, хотя, безусловно, наряду с этим спасет много жизней. Всегда будет так: в соответствии с законом о единстве и борьбе противоположностей любой прогресс несет как позитив, так и негатив, и наша задача сразу к этому быть готовыми. Появится новая суперметодика в визуализации – она спасет много больных, но одновременно приведет к тому, что будут напрасно прооперированы здоровые; вопрос, в каком это находится соотношении. Если, допустим, говорить об УЗИ щитовидной железы, как бы мы его ни любили, оно создало мощнейший перекосяк не в свою пользу: в эпоху до УЗИ щитовидной железы смертность от ее рака была такой же, как и сейчас, при этом благодаря УЗИ были выполнены сотни тысяч, а по

миру, может, уже и миллионы бессмысленных операций, никак не отразившихся на продолжительности жизни пациентов, но, очевидно, ухудшивших ее качество. Сюда можно добавить тонны L-тироксина, которыми пытались «рассосать» мириады ни в чем не повинных коллоидных узлов. Давайте постараемся больше не впадать в такого рода самообман, для этого, мне кажется, очень важно четко для себя формулировать, разбирая каждого пациента, что есть для него реальная болезнь или клинически (прогностически) реально значимый феномен, а что есть лабораторно-инструментальный спам...

Когда ты ставишь диагноз впервые сам – перед тобой чистое поле и чаще достаточно ясный и относительно алгоритмизированный путь. Если ты снимаешь чей-то диагноз – перед тобой поле, на котором кто-то уже нарыл ям. В этой ситуации приходится одновременно преодолевать сопротивление ничего не понимающего пациента и, что еще сложнее, авторитет того, кто этот диагноз поставил до тебя. Для этого лучше всего иметь собственный авторитет – без него будет куда сложнее.

### 10. Всемогущий интернет

Не секрет, что медицинская помощь, особенно квалифицированная, нашим согражданам доступна не без труда. Все уже согласилось, что основной проблемой является вопрос кадровый (на мой взгляд, других вопросов просто не существует нигде). Чтобы попасть к эндокринологу, который есть далеко не везде, нужно провести день в борьбе за получение к нему талончика от терапевта либо же добро пожаловать в сектор частной медицины. Кстати, бывает и так, что «узкого специалиста» (как нас называют в противовес специалистам «широким») нет на расстоянии пушечного выстрела ни за какие деньги. Сами посудите, расчетное число больных диабетом в стране составляет около 7 миллионов человек, гипотиреоз, навскидку, имеет около 3 миллионов человек, эндокринологов же (включая тех, кто себя сам к таковым почему-то причисляет) – всего около 3 тысяч человек...

Позвольте начать немного издалека и заметить, что ни в одной стране я не видел столько аптек, сколько можно встретить на улицах наших городов. Порой на одной улице их три-четыре, их может быть несколько в одном длинном многоподъездном доме, при этом цены в этих аптеках могут существенно отличаться. Каждый может поэкспериментировать в своем городе, но в центре моей родной Москвы практически нет точки, из которой, окинув взглядом округу, вы бы не заметили зеленый аптечный крест. А ведь предложение, как известно, определяется спросом, и все эти многочисленные аптеки не разоряются, а зачастую живут припеваючи! Почему это так? Очень просто: именно в аптеки наше народонаселение и ходит лечиться! За каждым углом тебя встретят с распростертыми объятиями, подскажут, что купить «от головы», что «для головы», и тут же снабдят всем необходимым. Зачем стоять в очереди за талончиком? Чтобы тебя отправили в ту же аптеку? Зачем тратить день или два? С одной стороны, в наших аптеках можно почти все купить без рецепта (антибиотики, санирующие все слизистые, продаются без рецепта, таблетки от кашля или безобидные снотворные – просто наркотики, не говоря уже о том, что старая добрая марганцовка просто исчезла, поскольку ее вроде как используют для варения кокса), с другой стороны, имидж российских врачей, выкованный нашими доблестными СМИ и так называемыми организациями защиты пациентов, которые, как правило, возглавляют неудавшиеся врачи, мягко говоря, оставляет желать лучшего... Если ко всему этому добавить интернет, где можно получить ответы на все вопросы, – добро пожаловать в аптеку! По мне, так те пять минут, которые приходится провести в очереди в аптеку, – это источник циничных медицинских анекдотов... Самое веселое – это когда девушка из-за прилавка начинает мне что-то рассказывать о целебных свойствах и преимуществах некоего средства, а я при этом прикидываюсь, что я не врач, точнее, даже боюсь об этом сказать. Интересно, что народонаселение верит

этим милым девушкам только за то, что на них надеты белые халаты, совершенно не задумываясь, кто они и какое имеют образование! Форма вообще действует магически, при этом любая: полицейская, военная, священнослужителя, врача – она придумана, чтобы не возникало лишних вопросов о том, кто под ней кроется. Белый халат может купить в магазине любой...

Продолжая рассказ о наших буднях – в каждом более или менее крупном населенном пункте функционирует одна или несколько сетевых коммерческих лабораторий. Это хорошо? Как всегда, и да и нет одновременно! Да, хорошо, потому что недельное ожидание результатов анализов в поликлинике очень часто неприемлемо – осетрина оказывается второй свежести, то есть тухлой. Плохо, потому что любой человек, заплатив деньги, может сдать любые анализы. На этот счет в ряде коммерческих лабораторий есть даже так называемые профили, типа «мужчина за 50», «готовлюсь к беременности» или даже «секс в большом городе» (почему только не с круглосуточным приемом образцов?). Почему-то считается, что, купив без спроса врача какую-то таблетку, можно отравиться, а сдав «на всякий случай» анализ – это пожалуйста, твои деньги – можешь тратить их на что хочешь! Общество наивно полагает, что неправильная таблетка может навредить, а непрофессионально сданный анализ или сделанное без показаний визуализирующее исследование навредить не может...

Когда со всеми этими «профилями», сданными «для себя», приходят на прием, оказывается, что это на 90% выкинутые деньги, поскольку только каждый десятый анализ оказывается клинически оправданным. Поистине, нет ничего более расточительного, чем бедность! Понятно, что ни о какой преаналитике речи не идет – зачем о чем-то думать, сдавай кровь и плати деньги. Ведь когда заплатил деньги за анализы, возникает греющее ощущение, что вложил в свое здоровье. Дальше разворачивается цепь тех событий, которые неизбежно следуют за ана-

лизами «на всякий случай». Аналогичным образом по собственной инициативе можно заплатить деньги и сделать УЗИ или даже МРТ – только плати! «Убедись, что ты здоров!»...

Но это еще не все – в игру вступает всемогущий интернет. До аптеки нужно хотя бы пройти 200 метров от дома, а интернет есть дома на диване и даже в телефоне. Прямо в поисковую строку можно ввести симптом, а в результатах поиска получить рецепт. Зачем куда-то ходить? Можно подробно изучить на форумах опыт таких же страдальцев, взвесить все за и против, самому пойти сдать кровь, а потом пойти в аптеку, где тебе еще что-то посоветуют и продадут. В итоге процесс замыкается в **треугольнике: «интернет – сетевая лаборатория – аптека»**, реального врача в этой схеме нет, и без него все работает «без сбоев». Люди, далекие от клинической медицины, закономерно мыслят техногенно, и в этом их сложно обвинить: врач увидит результат анализа и, если он «не в норме», поставит диагноз. Но про этот показатель можно прочесть в интернете, там все написано, зачем тогда врач, тем более врач не так просто доступный и в квалификации которого ты сомневаешься, поскольку тот же интернет кишит страшилками про «врачей-убийц».

Интернет закономерно искажает медицинскую действительность, при этом искажает ее в неблагоприятном для врачей направлении. Совершенно очевидно, что человек, которого вылечили или которому даже спасли жизнь, за очень редким исключением, не побежит писать на форумах о том, как он благодарен, какой хороший у него врач и как все замечательно. Позитив пациент воспринимает как должное, а про вылеченную болезнь старается как можно быстрее забыть, и это абсолютно нормально! Кто же пишет в интернете про свои болезни? Те, кому плохо! Те, кого не вылечили, а в худшем случае обобрали как липку или кому даже навредили! Те, кому врачи не помогли, люди в отчаянии, которые не знают, что им делать... В интернете скапливается негатив

и чернуха, и именно на них натывается тот, кто решил себя полечить сам... Это все равно как после часа просмотра новостей по ТВ возникает ощущение, что мир заливает, все вокруг горит, кругом бомбят, а по улицам бродят одни террористы и маньяки. Для нас выходом является выключение телевизора (а лучше невключение), а для нашего пациента, черпающего мудрость жизни из интернета, выход – это треугольник «интернет – лаборатория – аптека».

Во всем этом ключевой проблемой, на мой взгляд, является общий культурный уровень потребителя медицинских услуг, который, как я уже многократно писал, отстает от технического и информационного (интернет-) прогресса. Ну вот какая сила заставляет большинство людей верить в то, что им расскажет про лекарства девочка за прилавком аптеки? Почему за ответом на вопрос о своем здоровье люди обращаются к поисковой системе, не понимая, что это все равно что искать ответы в надписях на стенах общественных туалетов? «Разруха не в сортирах, а в головах!» (слишком часто цитирую Булгакова). Я верю в эволюцию от потребителя: когда его удовлетворяли видеопрокаты, киоски звукозаписи, варенные в подвале джинсы, спирт Royal в пластмассовых бутылках (кстати, продающийся без рецепта) и тому подобное, все это цвело пышным цветом. Именно поэтому вложение в образование и культуру – это вложение сразу во все, в том числе и в здравоохранение.

Я не планировал пускаться в критику окружающей нас локальной действительности, поскольку все без исключения обсуждаемые проблемы скорее общечеловеческие. Сходная ситуация, пусть в значительно более «причесанном» виде, имеет место и в западных странах. Счастливого обладателя дорогой медицинской страховки с легким сердцем и от души будут обследовать на всякий и не на всякий случай. Пациент же любой национальности и вероисповедания уверен, что, чем дороже он купил страховку и чем больше его обследуют, тем оно лучше и тем здоровее он будет. Это

великое искушение: поклонись железному идолу и золотому тельцу – и они дадут тебе вечную жизнь...

«**На всякий случай**» любят обследовать не только обладателей дорогих страховок, но и наших соотечественников, которые с чемоданом наличности обращаются за помощью в клиники Германии и Израиля. Пророков нет в отечестве своем, и со времен Петра Великого в нас, несмотря на военные конфликты, глубоко укоренилась вера в могущество немецкой мысли. Но немцы сделаны из того же теста, очень любят русскую наличность, в итоге результаты немецких исследований составляют увесистые скоросшиватели. Пациенты порой их гордо водружают перед тобой, зачастую оплатив перевод на русский – дескать, на, ознакомься с истиной в первой инстанции – для тебя, убогого, я и перевод сделал. И людей жалко, да и перевод чаще корявый...

### 11. Уважать чужое время

Это мало кому свойственно, поскольку мы все считаем себя самым важным явлением и событием в жизни всех окружающих нас людей. В недавнем прошлом врача звали к постели больного либо перед ним предстал человек, которому нездоровится. Сейчас существенная часть консультаций начинается с того, что пришедший пациент молча кладет перед тобой на стол результаты анализов. Вопрос о том, что его беспокоит, или просьба рассказать о себе многих вводит в замешательство. Люди задерганы, замкнуты в себе и в своих коробочных квартирках, одни в борьбе с окружающим миром, выматывающей работой, личными неудачами, дикторами новостей и интернетом. Техногенное сознание наших современников до такой степени деформировано, что многие считают неважным то, что они могут рассказать врачу о себе сами. Вот он, анализ, бумажка с цифрами и описанием УЗИ – что еще надо? Еще исходите из того, что человек боится нас и нашего белого халата, ведь, глядя на бумажку, мы можем вынести разный вердикт.

Зачастую выясняется, что и беспокоят пациента только сами ре-

зультаты анализов или «картинка» УЗИ... Так теперь выглядит наша работа: мы консультируем в интернете или даже через SMS людей, которых никогда не видели и не увидим. Есть в этом много плюсов – благодаря дистанционному консультированию мы (я и мои коллеги-единомышленники) без преувеличения не раз спасали жизни пациентов; в этом нет ничего героического, работа такая. О минусах всего этого, наверное, уже хватит, тема исчерпана. Скажу только об одном – ЭТО ВРЕМЯ! Самое дорогое, что у нас есть, поскольку наше время – это синоним нашей жизни, и тот, кто его бессмысленно поедает, – хронофаг – поедает нашу жизнь, которая у нас одна. Это время и жизнь, которую можно потратить на реальных больных, это время, которое Минздрав выделил на прием одного пациента в минутах, это выкинутое время тех же пациентов, которые маются с пачками результатов исследований, сделанных на всякий случай. Каждое исследование, сделанное «**на всякий случай**», – это **чье-то бессмысленно потраченное время!**

### 12. А пациенту плохо!

Ему ведь действительно плохо... «У вас нет этого заболевания и этой проблемы, но это не значит, что я не верю в то, что вы себя плохо чувствуете...»

Во всех этих перипетиях человеку плохо! Если даже отбросить то, что он может быть болен чем-то другим, ему может быть плохо только от того, что никто толком не может объяснить, что с ним! Он имеет полное право бояться узла в щитовидной железе или повышенного пролактина! Он живой человек, который в этом не разбирается или начитался об этом всякой чернухи в интернете! У него не «в норме» результат анализа, который он никого не просил делать!

Он не просил переставлять датчик УЗИ с живота на шею «для профилактики». Он думал, что диспансеризация, которую организовала его контора, во благо, он, чувствуя себя совершенно прекрасно, сдал кровь «на всё» и **на всякий случай**...

В конце концов, жизнь, по мнению ряда философов, это цепь страданий, и человеку может быть просто плохо, чаще всего из-за одиночества и личной неустroенности, а тут... подворачивается узел в щитовидной железе, на который все начинает проецироваться. Вот он, наш пациент, продукт прогресса медицинских технологий, с которыми мы сами до конца не знаем что делать...

#### Что делать?

Как врач на этот вопрос я могу ответить только в отношении конкретного пациента – если разобрать клинический случай, я готов взять на себя ответственность за отдельно взятого больного, я просто обязан это сделать.

В глобальном масштабе все обсуждавшееся в этом эссе – это данность и среда, в которой мы живем и работаем. Это не решится в одночасье, через все это не перепрыгнешь, это нужно осмысливать, без тени наивности и небрежения. Надеюсь, мы эволюционируем и достигнем баланса между человеческим фактором и технической составляющей клинической диагностики. Хотя, как уже писалось, машины эволюционируют значительно быстрее людей.

Возможно, в своих рассуждениях в этом эссе я местами был излишне эмоциональным, хотя, по опыту, это наиболее действенный способ заставить собеседника задуматься. При этом я прекрасно понимаю, что винить в тех негативных тенденциях, о которых идет речь, некого. Это сродни некоему закономерному историческому процессу, вполне естественная «болезнь роста» человечества, которое получило новые уникальные инструменты, но продолжает мыслить прошлыми категориями. Я не ставил задачей этого небольшого эссе решить какие-то проблемы, а лишь выразил свое видение весьма актуальных проблем современной клинической медицины. Свою задачу я сочту выполненной, если читатели задумаются над всем этим, независимо от того, к чему они придут в результате этих размышлений. ■

# Клиническая эффективность и безопасность линаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа



Е.В. Бирюкова – д.м.н., профессор, А.М. Мкртумян – д.м.н., профессор  
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,  
г. Москва

**Лечение сахарного диабета 2-го типа (СД2) – это серьезная проблема, заставляющая искать новые подходы к улучшению результатов фармакотерапии заболевания. Последние успехи в области диабетологии связаны с инкретин-направленной терапией. Наряду с традиционными дефектами (инсулинорезистентность, дисфункция β-клеток), существенный вклад в развитие и прогрессирование заболевания вносит сниженный «эффект инкретинов». Концепция сниженного «эффекта инкретинов» послужила основанием для разработки и внедрения в клиническую практику инновационного направления – применение лекарственных средств, действие которых основано на «эффектах инкретинов», – глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) [12, 17].**

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, инкретин-направленная терапия, линаглиптин.

СД2 характеризуется снижением эффективности эндогенных инкретинов, что может быть обусловлено нарушением процессов секреции ГПП-1, ускоренным метаболизмом ГПП-1 и ГИП или нечувствительностью клеточных рецепторов к пептидам [2, 23, 28].

Метаболизм инкретинов отличается быстрая деградация под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), после чего они теряют способность стимулировать секрецию инсулина. Так, время полураспада для ГПП-1 и ГИП составляет 5 и 2 мин соответственно, что не позволяет использовать нативные гормоны для лечения СД2 [17, 49]. В ответ на прием пищи эти гормоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) стимулируют секрецию инсулина и одновременно подавляют секрецию глюкагона глюкозозависимым механизмом. Именно инкретины ответственны за 50–70% секреции инсулина в постпрандиальный пе-

риод [10, 28, 37]. Инсулиотропный эффект ГПП-1 и ГИП проявляется только при повышенной концентрации глюкозы в крови.

Известно, что инкретины активируют накопление запасов инсулина в β-клетках, стимулируя биосинтез инсулина, что обусловлено активацией транскрипции гена проинсулина и инсулина с последующим повышением биосинтеза и стабильности мРНК [31, 37]. Особый интерес представляет потенциальная возможность ГПП-1 подавлять апоптоз, стимулировать неогенез и пролиферацию β-клеток поджелудочной железы, что не исключает воздействие на снижение β-клеточной массы, которое характеризует течение СД2 и требует интенсификации сахароснижающей терапии [2, 12]. Кроме того, показано, что ГИП обладает антиапоптотическим действием на β-клетки, которое включает в себя активацию CRE В (транскрипционного фактора, способного свя-

зывать CRE-последовательности ДНК и регулировать экспрессию генов) и протеинкиназы В [46]. Указанные механизмы могут иметь решающее значение для поддержания долгосрочного сахароснижающего эффекта препаратов с инкретиновой активностью, что, несомненно, требует проведения дальнейших исследований в этом перспективном направлении.

Создание и внедрение инкретин-направленной терапии в клиническую практику стало поворотным моментом и перспективным направлением в диабетологии [4, 6, 38]. Наконец появилась возможность обеспечить эффективный контроль гликемии, близкий к физиологическому без риска гипогликемии [3, 5, 36]. К лекарственным средствам, действие которых основано на эффектах инкретинов, относятся ингибиторы ДПП-4 (иДПП-4) или глиптины. Основной точкой их приложения является фермент ДПП-4, инги-

бирование которого замедляет деградацию эндогенных ГПП-1 и ГИП, тем самым пролонгируя их взаимодействие с собственными рецепторами и физиологическое действие. Продлевая активность эндогенных инкретинов, ингибиторы ДПП-4 обладают глюкозозависимым механизмом действия, благодаря чему имеют благоприятный профиль безопасности. Ингибирование фермента ДПП-4 позволяет преодолеть некоторые проблемы, связанные с использованием аналогов ГПП-1, в частности, режима введения (инъекции) и такого нежелательного явления, как тошнота [4, 29, 31].

Инновационный механизм действия иДПП-4 позволяет применять их в монотерапии и в комбинации с различными сахароснижающими препаратами [6, 29, 32, 34, 40]. В целом иДПП-4 рассматриваются в качестве препаратов второй линии при неэффективности терапии метформином, однако их применение на ранних стадиях заболевания при наличии противопоказаний и/или непереносимости метформина приносит существенную пользу. Нейтральный эффект в отношении массы тела также является преимуществом иДПП-4, поскольку контроль массы тела является вторым по важности параметром после  $HbA_{1c}$  у пациентов с СД2 [1, 14, 15].

Исходя из того, что среди иДПП-4 имеются значимые различия, представляется целесообразным рассмотреть клинические возможности и особенности линаглиптина с ксантиновой структурой молекулы; препарат активно связывается с ферментом ДПП-4 (связь обратимая), что вызывает устойчивое повышение концентрации ГПП-1 и ГИП с длительным сохранением их активности [2, 8, 11]. Линаглиптин избирательно связывается с ДПП-4 и обладает в 10 тыс. раз большей селективностью по отношению к ДПП-4 по сравнению с ферментами дипептидилпептидазы-8 или дипеп-

тилпептидазы-9 *in vitro*. Особые фармакологические свойства молекулы линаглиптина отличают его от других представителей иДПП-4 и обуславливают хороший клинический эффект у пациентов с СД2, включая особые категории пациентов, у которых использование других сахароснижающих препаратов может быть ограничено [10, 15, 16]. Все это позволяет применять линаглиптин у гораздо большего числа больных СД2 с осложнениями и сопутствующими патологиями.

Характеризуя особенности фармакокинетики линаглиптина, стоит отметить, что только 5% принятого перорально препарата экскретируется почками. Кроме того, данное лекарственное средство не подвергается печеночному метаболизму, что обуславливает низкий риск лекарственных взаимодействий с препаратами, метаболизируемыми в печени [2, 8]. Поэтому линаглиптин может применяться у пациентов с любой стадией хронической болезни почек (ХБП) и не требует коррекции дозы и дополнительного мониторинга функции почек или печени. Фармакокинетический профиль препарата и способность ингибировать активность ДПП-4 в течение 24 ч. дают возможность назначать линаглиптин один раз в сутки и повышают приверженность пациентов терапии [2, 15, 16].

За время, прошедшее с момента появления линаглиптина в клинической практике, накоплена доказательная база, свидетельствующая о благоприятном профиле безопасности этого препарата при применении в разных режимах (монотерапии, двойной и тройной комбинированной терапии), в т.ч. в комбинации с базальным инсулином [11, 12, 32, 38, 40]. Как и другие ингибиторы ДПП-4, линаглиптин характеризуется очень низким риском развития гипогликемий и имеет преимущество перед другими сахароснижающими препаратами [1, 13, 15, 36].

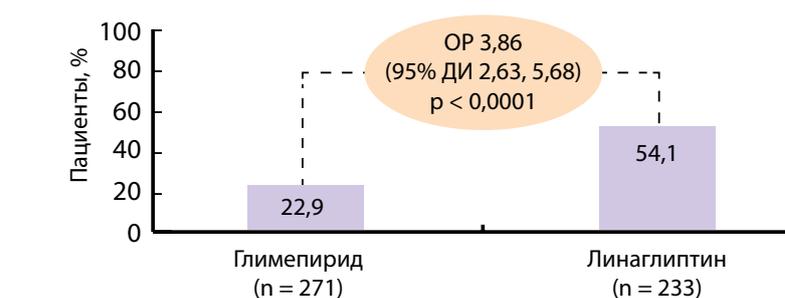
Во всех последних рекомендациях метформин рассматривается как средство первой линии в лечении СД2 [1, 27]. В клинической практике на этапе инициации сахароснижающей терапии нередко ситуация, когда терапия метформином не показана вследствие непереносимости или наличия противопоказаний к применению препарата. В этом плане стоит остановиться на сравнении возможных вариантов дальнейшего лечения у таких пациентов. Это было наглядно продемонстрировано в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (КИ) *Barnet A.* и соавт., включавшем пациентов с СД2 и непереносимостью метформина из-за побочных эффектов со стороны кишечного тракта или при наличии противопоказаний к терапии метформином из-за нарушения функции почек [6].

Больные СД2 были рандомизированы в 2 группы. Первая группа ( $n=151$ ) получала линаглиптин в дозе 5 мг/сут., другая в течение 18 нед. ( $n=76$ ) – плацебо с дальнейшей заменой на глимепирид (в дозе до 4 мг) и продолжением терапии еще 34 нед. В результате изменение уровня  $HbA_{1c}$  с поправкой на плацебо составило -0,6% после 18 нед. (95% ДИ -0,88, -0,32;  $p<0,0001$ ) и сохранялось на протяжении 34 нед. последующей двойной слепой фазы. Причем уровень  $HbA_{1c}$  снижался до аналогичного уровня у пациентов, получавших плацебо и переведенных на глимепирид. Стоит отметить, что в группе линаглиптина было зарегистрировано достоверно меньше случаев гипогликемии (2,2 по сравнению с 7,8%) и не было отмечено увеличения массы тела по сравнению с глимепиридом: динамика в группах по сравнению с исходным показателем -0,2 и +1,3 кг соответственно. Полученные результаты важны для практики, поскольку препятствием к эффективному лечению СД2 нередко является то, что большинство пациентов с СД2 имеют избыточную массу, которая со

временем увеличивается, особенно при применении препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) [36]. И так, эффективность линаглиптина успешно выдержала сравнение с препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), однако терапия ПСМ была ассоциирована с гипогликемией и увеличением массы тела.

СД2 характеризуется прогрессирующим течением, поэтому со временем достигнуть целевого гликемического контроля на монотерапии метформином становится сложнее, и многие пациенты нуждаются в комбинации сахароснижающих препаратов [36]. В этом плане необходимо лучшее понимание преимуществ и недостатков препаратов второй линии после метформина. В настоящее время возрастающий интерес к комбинации метформина с иДПП-4 продиктован тем, что в этом случае происходит одновременное воздействие на несколько патофизиологических механизмов СД2, что обеспечивает отличный сахароснижающий потенциал: согласно результатам КИ, снижение  $HbA_{1c}$  может достигать 1,7% [4, 11, 29, 34, 40]. Уместно напомнить, что применение метформина непосредственно не вызывает высвобождение инсулина. В свою очередь, иДПП-4 обладают глюкозозависимым сахароснижающим эффектом (т.е. оказывают влияние только при повышенном уровне гликемии). Поэтому такая комбинация характеризуется низким риском гипогликемий [3, 19]. Кроме того, необходимо отдавать предпочтение препаратам, которые не увеличивают массу тела, т.к. она уже изначально повышена у большинства пациентов СД2. К сахароснижающим препаратам, потенциально увеличивающим массу тела, относят производные ПСМ, тиазолидинионы, инсулин. В отличие от них метформин и иДПП-4 являются нейтральными по влиянию на массу тела, что также является существенным преимуществом этих препаратов и их комбинации [1, 26, 32].

Стоит остановиться на результатах сравнительного КИ



Gallwitz D, et al. Int J Clin Pract, 2013, 67: 317-321.

**Рисунок 1.** Процент пациентов с СД2, достигших  $HbA_{1c}$  <7%, без гипогликемии и увеличения массы тела в течение 2 лет терапии

(104 нед.) В. Gallwitz и соавт. по оценке долгосрочной эффективности и безопасности линаглиптина по сравнению с глимепиридом в качестве терапии второй линии после метформина [12]. Целью данного КИ было доказать, что эффективность линаглиптина не уступает таковой глимепирида у пациентов, ранее получавших метформин в стабильных дозах (не менее 1500 мг/сут.) на протяжении 10 или более недель. Больные СД2 с недостаточным контролем гликемии, несмотря на терапию метформином, были рандомизированы на 2 группы. Первая группа (n=777) получала лечение линаглиптином в дозе 5 мг, вторая (n=775) – глимепиридом (в дозе до 4 мг) в течение 2 лет.

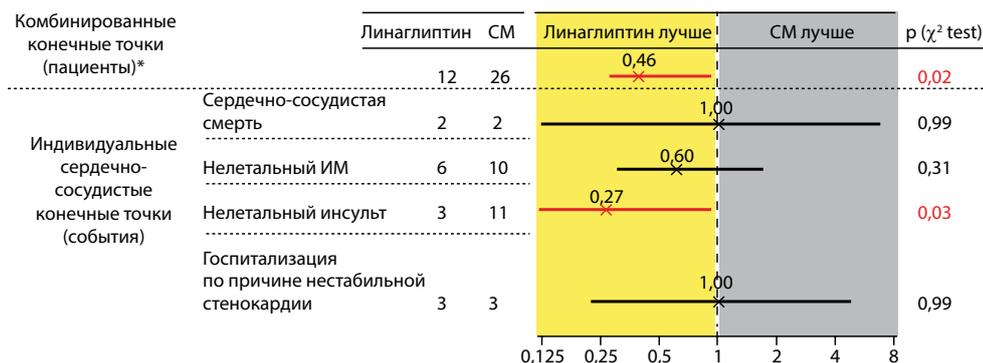
По выраженности сахароснижающего эффекта относительно исходного уровня  $HbA_{1c}$  добавление линаглиптина к метформину не уступало комбинации метформина и глимепирида. К концу периода наблюдения  $HbA_{1c}$  снизился на 0,16 и 0,36% соответственно (средняя межгрупповая разница составила 0,20%). Однако было отмечено значительно меньше случаев гипогликемии на терапии линаглиптином по сравнению с глимепиридом (7% в группе линаглиптина и 36% – ПСМ, p<0,0001), несмотря на одинаковую степень снижения значений  $HbA_{1c}$  в обеих группах (рис. 1).

Существенно больше пациентов, получавших линаглиптин,

достигли  $HbA_{1c}$  <7% без гипогликемии и увеличения массы тела по сравнению с пациентами из группы глимепирида – 54,1 и 22,9% соответственно [отношение рисков (ОР) 3,86 (95% ДИ 2,63, 5,68), p<0,0001]. Гипогликемии и повышение массы тела у пациентов с СД2 ведут к дальнейшему увеличению сердечно-сосудистого риска, который и без того высок у такой категории пациентов [9, 36]. Вместе с тем результаты КИ свидетельствуют о хорошем профиле сердечно-сосудистой безопасности при долгосрочном применении линаглиптина (рис. 2) [10, 14].

Значительный интерес представляют результаты долгосрочных КИ линаглиптина (n=2121), в которых терапия препаратом и наблюдение за пациентами продолжались до двух лет [14] (рис. 3). Было проанализировано четыре режима применения линаглиптина: монотерапия, комбинация с метформином, тройная комбинация с метформином и ПСМ и терапия первой линии в комбинации с пиоглитазоном в течение 24 нед. с последующим расширением исследования до 102 нед. и теми же режимами терапии линаглиптином (n=1532), при этом пациентам, ранее получавшим плацебо, был добавлен линаглиптин.

В когорте пациентов, продолжавших терапию линаглиптина на протяжении двух лет, было отмечено стойкое сохранение достигнутых на 24-й нед. результатов со снижением  $HbA_{1c}$  – на 0,8% (ко-



allwitz B et al. Lancet, 2012, 380: 475-483.

**Рисунок 2.** Профиль сердечно-сосудистой безопасности линаглиптина

**Примечание.** Все события, все предписанные конечные точки (включая отдельные исследования) из статистического мета-анализа рассматриваются клиническим комитетом. Отдельные события могут быть не добавлены к общей композитной конечной точке, потому что один пациент мог испытать более чем одно сердечно-сосудистое событие. Gallwitz B. et al. Lancet. – 2012; 380: 475–483.

эффицент устойчивости за 78 нед. терапии = 0,14%,  $p < 0,0001$ ). Целевых значений  $HbA_{1c}$  от  $< 7,0\%$  на 78-й нед. терапии достигли 42,3% пациентов в группе изначально получавших линаглиптин в монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами и 46,1% – в группе получавших плацебо в предыдущих КИ, которым в фазе расширенного исследования вместо плацебо была назначена монотерапия линаглиптином.

Линаглиптин может эффективно использоваться в комбинированной терапии и с инсулином [11, 22, 32]. В частности, Н. Yki-Järvinen и соавт. было показано, что добавление линаглиптина к базальному инсулину помогает значимо улучшить гликемический контроль вне зависимости от вида базального инсулина, возраста пациентов и степени нарушения функции почек без увеличения частоты развития гипогликемии [39].

Чрезвычайно важны при выборе сахароснижающего средства аспекты сердечно-сосудистой безопасности [5, 9, 23]. В этом плане уместно остановиться на данных объединенного анализа 8 проспективных КИ 3-й фазы, включивших 5239 больных СД2 (линаглиптин получали 3319 пациентов с СД2, препарат сравнения – 1920) [20]. Первичной конечной точкой исследования были выбраны



Schlosser et al. EASD, 2011, Oral Presentation 243.

**Рисунок 3.** Применение линаглиптина обеспечивает стойкое и значимое снижение  $HbA_{1c}$  в течение двух лет терапии

**Примечание.** В первые 24 недели пациенты получали четыре режима терапии: линаглиптин в монотерапии ( $n=296$ ); в комбинации с метморфином ( $n=457$ ); в комбинации с метморфином и производным сульфонилмочевины ( $n=544$ ) и в комбинации с пиоглитазоном в качестве терапии первой линии ( $n=234$ ), в открытой фазе все пациенты, которые получали плацебо, были переведены на линаглиптин.

\* Коэффициент стойкости (COD) соответствовал разнице концентраций  $HbA_{1c}$  на 102-й и 24-й неделях. Schlosser et al. EASD. – 2011. Oral Presentation 243.

сердечно-сосудистая смерть или время до сердечно-сосудистой смерти, инсульта, инфаркта миокарда и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. В мета-анализе было показано, что применение линаглиптина не ассоциировалось с повышением риска сердечно-сосудистых событий. Отношение рисков для первичной конечной точки продемонстрировало значительно более низкий риск развития сердечно-сосудистых событий на фоне при-

ема линаглиптина по сравнению с другими препаратами для терапии СД2 (ОР 0,34 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,16–0,70]).

В настоящее время и ДПП-4 становятся все более предпочитаемым классом препаратов, т.к. обладают эффективностью, сравнимой с ПСМ, но при этом ассоциированы с меньшей частотой возникновения гипогликемии, увеличения массы тела и кардиоваскулярных событий, что важно в отношении улучшения отдаленного прогно-

за у больных СД2 [7]. Наиболее широко сердечно-сосудистая безопасность линаглиптина будет изучена в исследованиях Carmelina (плацебо-контролируемое исследование по сердечно-сосудистой безопасности и почечным исходам на фоне терапии линаглиптином, n=8,300) и Carolina (исследование по прямому сравнению линаглиптина и глимепирида в отношении сердечно-сосудистых исходов, n=6,103), окончательные результаты которых ожидаются в 2018 г.

В реальной клинической практике частое сочетание СД2 с нарушением функции почек и печени требует внимания к безопасности сахароснижающей терапии при подобных патологиях [13, 16, 18, 21]. Со временем примерно у трети больных СД2 может развиться хроническая болезнь почек ХБП [21]. Ведение больного СД2 с ХБП всегда сложно с позиции «выбор эффективного и безопасного сахароснижающего средства» из-за высокого риска гипогликемий [15, 24, 36]. Линаглиптин применяется при любом нарушении почечной функции, и в отличие от других иДПП-4 не требуется коррекции его дозы [2, 10, 15]. Напомним, что 95% принятого перорально линаглиптина экскретируется желчью через пищеварительный тракт, поэтому нарушение функции почек не оказывает существенного влияния на фармакокинетику этого иДПП-4.

Заслуживают внимания результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования J.V. McGill и соавт. [24], где изучалась эффективность и безопасность линаглиптина при использовании у пациентов (n=133) с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30 и менее мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>). У пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии (исходный HbA<sub>1c</sub> 7,0–10,0%) линаглиптин

(в дозе 5 мг) добавляли к проводимой терапии (инсулин или любая комбинация с инсулином; ПСМ или глиниды в качестве монотерапии; пиоглитазон или любые другие препараты, за исключением иДПП-4).

Применение линаглиптина привело к клинически значимому снижению уровня HbA<sub>1c</sub> на -0,8% на 12-й нед. терапии, которое сохранялось до 52-й нед. (-0,72% по сравнению с исходным значением). К этому сроку в группе плацебо снижение уровня HbA<sub>1c</sub> составило 0,01%. Частота встречаемости любых и серьезных нежелательных явлений была сходной в группах линаглиптина и плацебо; не было отмечено разницы в частоте тяжелой гипогликемии по сравнению с группой плацебо. Функция почек в целом оставалась стабильной на протяжении всего периода исследования.

В КИ у пациентов с СД2 и нарушениями функции печени разной степени тяжести, включая острый цирроз печени с портальной гипертензией, линаглиптин не вызывал дальнейшего ухудшения функции печени, частота побочных эффектов не увеличивалась, гипогликемические реакции не выявлялись [16]. Линаглиптин – иДПП-4, который может без ограничений применяться у пациентов со сниженной функцией печени. Следует помнить, что даже при тяжелом нарушении функции печени не требуется коррекции дозы линаглиптина [2].

Говоря об особых категориях пациентов с СД2, нельзя обойти вниманием доказанную эффективность и хороший профиль безопасности линаглиптина при лечении больных СД2 пожилого возраста. Об этом свидетельствуют результаты семи плацебо-контролируемых КИ 3-й фазы, в которых принимали участие пациенты в возрасте ≥65 лет (n=1331), длительность исследований составляла 24–52 нед. [33]. В общей сложности

841 пациенту была назначена терапия линаглиптином в дозе 5 мг один раз в день, 490 пациентов находились на плацебо. Средний возраст пациентов составлял 71,0±4,6 года, среднее исходное значение HbA<sub>1c</sub> – 8,0±0,8%; 63,5% пациентов находились на терапии двумя или более сахароснижающими препаратами. Безопасность оценивалась исходя из частоты и тяжести нежелательных явлений, с акцентом на гипогликемии; первичной конечной точкой эффективности было изменение HbA<sub>1c</sub>.

Общее количество нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, было сравнимо в группах линаглиптина и плацебо (18,1 и 19,8% соответственно). Случаи гипогликемии были отмечены в 21,4% в группе линаглиптина и в 25,7% в группе плацебо, эпизодов тяжелой гипогликемии было меньше в группе линаглиптина по сравнению с группой плацебо (1,0 и 1,8% соответственно). Оценка эффективности показала, что плацебо-скорректированное значение HbA<sub>1c</sub> на фоне терапии линаглиптином составило -0,62±0,06% (95% ДИ: -0,73, -0,51).

Результаты этого анализа свидетельствуют, что терапия линаглиптином в возрастной группе старше 65 лет является эффективной и хорошо переносится, способствует достижению индивидуальных гликемических целей, а самое важное – позволяет контролировать гипогликемические риски у пожилых пациентов с СД2.

В заключение следует подчеркнуть, что появление в клинической практике иДПП-4 стало большим достижением в области диабетологии. Линаглиптин, благодаря доказанной эффективности, благоприятному профилю безопасности, отсутствию ограничений по применению при патологии печени и почек, позволяет успешно лечить СД2. ■

## Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, Вып. 7. – М., 2015.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Тражента®, утвержденная приказом № N010086 МЗ РК от 28.08.2017.
3. Amiel S.A., Dixon T., Mann R., Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med.* – 2008; 25: 245–254.
4. Aroda V.R., Henry R.R., Han J. et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: Meta-analysis and systematic review. *Clinical Therapeutics.* – 2012; 34 (6): 1247–1258.
5. Ban K., Hui S., Drucker D.J., Husain M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies. *J. Am Soc Hypertens.* – 2009; 3: 245–259.
6. Barnett A., Patel S., Harper R. et al. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, doubleblind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab.* – 2012; 14 (12): 1145–1154.
7. Ban K., Hui S., Drucker D.J., Husain M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies. *J. Am Soc Hypertens.* – 2009; 3: 245–259.
8. Blech S., Ludwig-Schwelling E., Grafe-Mody E.U. et al. The metabolism and disposition of oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab Dispos.* – 2010; 38: 667–678.
9. Bloomgarden Z.T. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care.* – 2008; 31 (6): 1260–1266.
10. Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* – 2011; 13: 7–18.
11. Forst T., Uhlig-Laske B., Ring A. et al. Linagliptin (BI 1256), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled type-2 diabetes. *Diabetic Med.* – 2010; 27: 1409–1419.
12. Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch T. et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* – 2012; 380 (9840): 475–483.
13. Garcia-Compean D., Jaquez-Quintana J.O., Gonzalez-Gonzalez J.A., Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J. Gastroenterol.* – 2009; 15: 280–8.
14. Gomis R., Owens D.R., Taskinen M.R. et al. Long-term safety and efficacy of linagliptin as mono-therapy or in combination with other oral glucose-lowering agents in 2121 subjects with type 2 diabetes: up to 2 years exposure in 24-week phase III trials followed by a 78-week open-label extension. *Int. J. Clin. Pract.* – 2012; 66 (8): 731–740.
15. Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obesity Metab.* – 2011. – 13 (10): 939–946.
16. Graefe-Mody U., Rose P., Retlich S. et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic Impairment. *Br. J. Clin Pharmacol.* – 2012. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04173.x.
17. Groop P.-H., Cooper M., Perkovic V., Emser A. et al. Effects of the DPP-4 inhibitor linagliptin on albuminuria in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetologia.* – 2012; 55 (Suppl 1): S20.
18. Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S.P. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* – 2005; 28: 164–172.
19. Haak T., Meinicke T., Jones R. et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* – 2012; 14: 565–574.
20. Johansen O.E., Neubacher D., von Eynatten M. et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a prespecified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol.* – 2012; 10, 11: 3.
21. Koro C.E., Lee B.H., Bowlin S.J. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Clin Ther.* – 2009; 31: 2608–2617.
22. Lewin A.J., Arvey L., Liu D. et al. Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulfonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* – 2012; 1909–1919: e1915.
23. Malesker M.A. Optimizing antidiabetic treatment options for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular comorbidities. *Pharmacotherapy.* – 2008; 28 (2): 193–206.
24. McGill J.B., Sloan L., Newman J. et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* – 2013; 36 (2): 237–244.
25. Moen M.F., Zhan M., Hsu V.H. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J. Am Soc Nephrol.* – 2009; 4 (6): 1121–1127.
26. Neumiller J.J. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J. Am Pharm Assoc.* – 2009; 49 (Suppl. 1): S16–S29.
27. Nordenstedt H., White D.L., El-Serag H.B. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* – 2010. – 42 (Suppl 3): S206–14.

28. Philippe J., Raccach D. Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agent? Int. J. Clin Pract. – 2009; 63: 321–32.
29. Pratley R.E., Salsali A. Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. – 2007; 23: 919–931.
30. Ring A., Port A., Graefe-Mody E.U. et al. The DPP-4 inhibitor linagliptin does not prolong the QT interval at therapeutic and supratherapeutic doses. Br. J. Clin Pharmacol. – 2011; 72: 39–50.
31. Scheen A.J. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): Focus on drug-drug interactions. Clin Pharmacokinet. – 2010; 49: 573–588.
32. Scherthaner G., Barnett A.H., Emser A. et al. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. – 2012; 14 (5): 470–478.
33. Scherthaner G., Barnett A.H., Patel S et al. Safety and efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a comprehensive analysis of data from 1331 individuals aged  $\geq 65$  years. Diabetes Obes Metab. – 2014; 16 (11): 1078–86.
34. Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I. et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obesity Metab. – 2011. – 13: 65–74.
35. Thrasher J., Kountz D.S., Crowe S., Woerle H.J., von Eynatten M. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in black / African American patients with type 2 diabetes: Pooled analysis from eight Phase III trials. Postgrad Med. – 2015; 127 (5): 419–28.
36. Tielmans A., Laloι-Michelin M., Coupaye M. et al. Drug treatment of type 2 diabetes. Presse Med. – 2007; 36 (2 Pt. 2): 269–78.
37. Vilsboll T., Holst J.J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. Diabetologia – 2004; 47: 357–366.
38. Widenmaier S.B., Sampaio A.V., Underhill T.M. et al. Noncanonical activation of Akt/protein kinase B in (beta)-cells by the incretin hormone glucose-dependent insulinotropic polypeptide. J. Biol. Chem. – 2009; 10764–10773.
39. Yki-Järvinen H., Rosenstock J., Duran-Garcia S. et al. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care. – 2013; 36: 3875–3881.
40. Zeng Z., Choi D.S., Mohan V., Emser A. et al. Efficacy and safety of linagliptin as monotherapy or add-on treatment in Asian patients with suboptimal glycemic control: a pooled analysis. Curr Med Res Opin. – 2015 Jan; 31 (1): 99–106.

*Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №03, 2016 г., стр. 24–28.*

Опубликовано при поддержке филиала компании Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт мбХ в Республике Казахстан

# Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин



**С.Ю. Калинин**<sup>1,2</sup> – д.м.н., профессор, И.А. Тюзиков<sup>2</sup> – к.м.н., профессор РАЕ, Ю.А. Тишова<sup>1,2</sup> – к.м.н., доцент, Л.О. Ворслов<sup>1</sup> – к.м.н., доцент  
<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва  
<sup>2</sup> Клиника профессора Калининко, г. Москва

**Цель обзора:** анализ физиологических эффектов тестостерона у женщин.  
**Основные положения.** Традиционные представления о том, что физиологическая роль тестостерона у женщин ограничивается регулированием сексуальности и либидо, следует признать устаревшими, так как они не соответствуют результатам новейших клинко-экспериментальных исследований, доказавших наличие у тестостерона целого спектра физиологических эффектов, необходимых для нормального функционирования женского организма (влияние на настроение, психоэмоциональный статус, мнестико-когнитивные функции, строение тела и на репродуктивную систему, тесное взаимодействие с другими половыми гормонами при физиологическом старении женщины (менопауза) и другие). Именно эти аспекты рассмотрены в данной статье.  
**Заключение.** На основе анализа имеющихся доказательных научных данных и рекомендаций ведущих научных сообществ сделан вывод, что тестостерон у женщин является активным стероидным гормоном, изучение проблемы дефицита которого будет способствовать поддержанию и улучшению качества жизни женщин.

**Ключевые слова:** тестостерон, дефицит тестостерона, женщины, физиология, эндокринология, физиологические эффекты.

S.Yu. Kalinchenko<sup>1,2</sup>, I.A. Tyuzikov<sup>2</sup>, Yu.A. Tishova<sup>1,2</sup>, L.O. Vorslov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>2</sup> Prof. Kalinchenko's Clinic, Moscow

## Testosterone Functions in Women. General and Age-Specific Endocrine Functions of Testosterone in Women

**Objective of the Review:** To analyze the physiological functions of testosterone in women.

**Key Points:** Traditionally, in terms of physiology, testosterone has been regarded only as a substance that regulates sexuality and libido. However, the latest clinical and experimental studies do not support this opinion; thus, it should be considered obsolete. These studies have proven that testosterone in women provides a wide range of physiological effects required for normal physical functioning, including mood, psychological and emotional well-being, memory and cognitive functions, body morphology, reproductive system, close interaction with other sexual hormones during physiological aging [menopause], and some others. All these issues are covered in this paper.

**Conclusion:** An analysis of evidence-based research data and recommendations from the leading scientific communities led to the following conclusion: In women, testosterone is an active steroid hormone, and an evaluation of conditions associated with its deficiency will help maintain and improve women's quality of life.

**Keywords:** testosterone, testosterone deficiency, physiology, endocrinology, physiological effects.

В настоящее время в научной литературе и клинической практике неуклонно растет интерес к такой проблеме, как дефицит тестостерона у женщин. Согласно имеющимся публикациям, лечение тестостероном сегодня все чаще рассматривается не только как патогенетическая терапия для мужчин с его дефицитом (гипогонадизмом), но и как физиологически необходимая и патогенетически целесообразная гормональная фармакотерапевтическая опция для женщин в разные периоды жизни, особенно в пре- и постменопаузе [23, 41, 48, 57]. Тем не менее следует признать, что проблема дефицита тестостерона у женщин, к сожалению, пока очень далека от своего окончательного разрешения и формирования общего научного консенсуса. Это можно объяснить целым рядом причин.

Во-первых, до настоящего времени не существует четкого и принятого большинством научно-профессиональных сообществ определения термина «андрогенный дефицит (дефицит тестостерона) у женщин», несмотря на то, что об этой пробле-

ме женского здоровья стали писать еще 10–15 лет назад [9, 14].

Во-вторых, проблема изучения данного аспекта гендерной эндокринологии связана с методологическими сложностями точного определения более низких, чем у мужчин, уровней тестостерона, характерных для женщин. Известно, что даже у мужчин точное определение уровня общего тестостерона в крови на основе наиболее распространенных в клинической практике методов радиоиммунного анализа зачастую становится сложнейшей лабораторной задачей, так как эти методы характеризуются высокими уровнями погрешности при определении концентрации стероидных гормонов. В нижних терцилях диапазона концентраций общего тестостерона, свойственного женщинам, погрешность особенно велика. Более того, плазменный уровень тестостерона как у мужчин, так и у женщин может не соответствовать его истинной концентрации в клетках органов-мишеней с учетом возможности связывания половых стероидов с белками-переносчиками плазмы крови (необратимо, например с ГСПС, или обратимо – с альбуминами плазмы) и наличия механизмов внутриклеточного синтеза из надпочечниковых и яичниковых прогормонов.

Трудность точного определения уровней фракций тестостерона у женщин в рутинной практике в настоящее время не позволяет объективно оценить взаимосвязь между концентрацией тестостерона и возможными клиническими проявлениями его дефицита в разные периоды жизни женщины. Однако, согласно мнению мировых экспертов, решение методологических проблем корректного измерения концентрации тестостерона у женщин (как и у мужчин) может быть связано с более широким внедрением в клиническую практику самого точного метода определения уровней стероидных гормонов в крови – хромато-масс-спектрометрии [32, 56].

В целом следует отметить, что

проблема дефицита тестостерона у женщин по-прежнему остается источником мифов и недопонимания, причиной которых являются, в частности, неправильные представления о физиологической роли тестостерона в жизни женщины. При этом отношение к проблеме в разных странах мира также крайне противоречивое. Например, в Великобритании и Австралии лицензированы препараты натурального тестостерона для женщин старше 60 лет [41]. С другой стороны, с 2013 г. в США нет лицензированных для женщин препаратов натурального тестостерона, а все препараты тестостерона включены в классификацию лекарственных средств как «класс X – тератогены», что вызывает недоумение и разочарование у многих экспертов [23].

В данном литературном обзоре предпринята попытка взглянуть на физиологическую роль тестостерона в организме женщины в разные периоды ее жизни с точки зрения, возможно, весьма отличающейся от общепринятых представлений и потому кажущейся парадоксальной или неправильной. Однако накопленные за последние годы доказательные научные данные позволяют говорить о том, что тестостерон является половым гормоном, значение которого для женщин явно недооценено, а полноценной и всесторонней объективной оценке мешают существующие мифы и недопонимание.

### **Общая эндокринология тестостерона и его взаимосвязь с другими половыми стероидными гормонами в женском организме**

Синтез и метаболизм андрогенов у женщин тесно связаны с яичниками, надпочечниками и периферическими тканями, которые принимают активное участие в их биотрансформации. Андрогены у женщин, как и у мужчин, представлены дегидроэпиандростерон-сульфатом, дегидроэпиандростероном, андростендионом, тестостероном

и 5 $\alpha$ -дегидротестостероном (5 $\alpha$ -ДГТ), однако, в отличие от мужчин, концентрация первых трех гормонов у женщин выше, чем двух последних. Секреция андрогенов в надпочечниках у женщин регулируется адренокортикотропным, а в яичниках – лютеинизирующим гормоном (ЛГ), а также некоторыми другими интрагландулярными, аутопаракринными механизмами [13].

У женщин около 25% андрогенов образуется в яичниках, 25% – в надпочечниках, остальные синтезируются в периферических тканях из одних и тех же исходных гормональных субстратов: дегидроэпиандростендиона и дегидроэпиандростендион-сульфата, – которые являются универсальными прогормонами, синтезирующимися в надпочечниках, причем в количествах, превышающих уровень секреции кортизола, а содержание дегидроэпиандростендиона в крови уступает только уровню холестерина [33, 46].

Циркулирующий в крови тестостерон у женщин функционирует как прогормон, способный к конверсии в 5 $\alpha$ -ДГТ или 17 $\beta$ -эстрадиол в тканях-мишенях. Кроме того, тестостерон может синтезироваться в тканях-мишенях «по требованию». Тестостерон у женщин способен оказывать как прямое действие на органы-мишени, в которых экспрессируются рецепторы к тестостерону (в частности, он необходим для синтеза мозговых нейростероидов, обеспечивающих либидо и болевую перцепцию, а также активно участвует в метаболизме жировой и, в большей степени, мышечной ткани, в том числе детрузора и сфинктеров мочевого пузыря), так и опосредованное влияние через трансформацию в 5 $\alpha$ -ДГТ, регулирующий метаболизм волосяных фолликулов, рост волос и синтез кожного сала.

Синергические взаимодействия тестостерона с эстрогенами крайне необходимы для обеспечения полноценных физиологических эффектов в ЦНС, костной ткани, ткани молочной железы, яични-

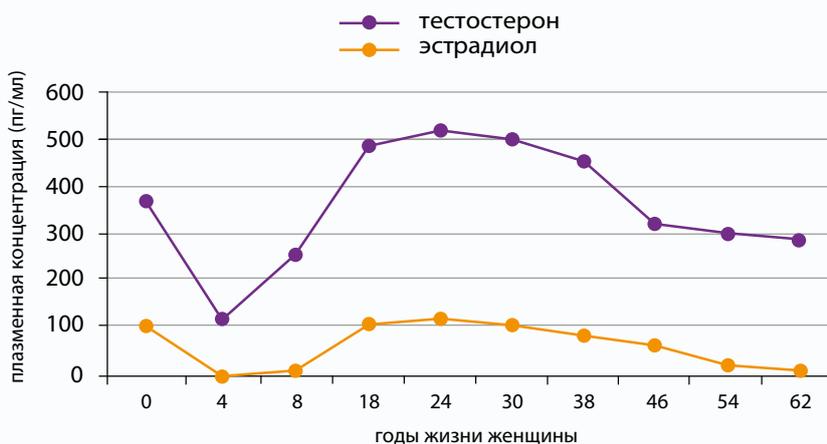
ков и т.д. [21]. Поэтому любые нарушения синтеза или метаболизма тестостерона могут иметь негативные последствия как для многих составляющих женского здоровья (репродуктивной, мочеполовой, костно-мышечной системы, сексуальной сферы, ЦНС), так и для качества жизни женщины в целом [2–4, 8, 21, 42, 51].

Таким образом, тестостерон играет важную роль в физиологии женщины в течение всей ее жизни. Уровень плазменного тестостерона у женщин превышает в десятки раз уровень плазменного эстрадиола, что позволяет говорить о том, что тестостерон – один из наиболее активных половых стероидных гормонов у женщин (рис. 1) [23].

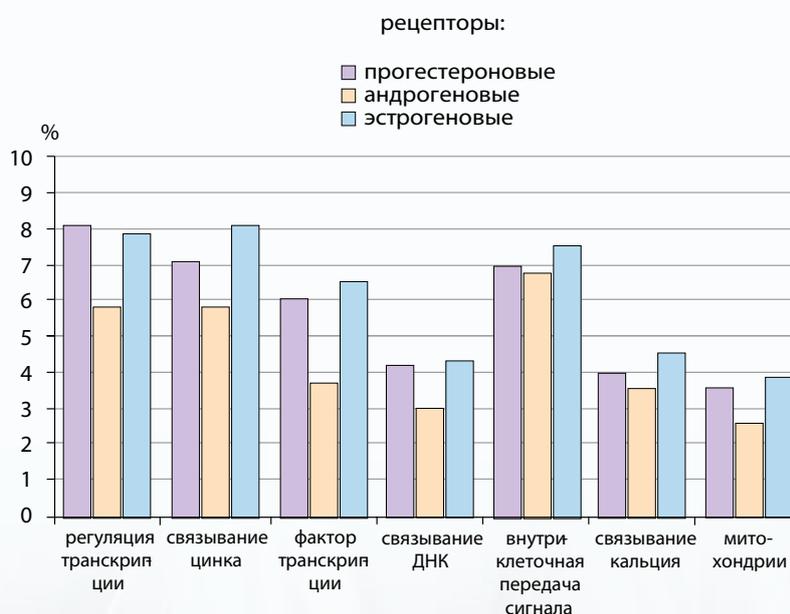
Несмотря на то что эстрогены традиционно рассматриваются как основные компоненты МГТ у женщин, еще в 1937 г. было показано положительное действие тестостерона на некоторые симптомы женской менопаузы [45].

Никто сегодня не будет оспаривать известный факт, что и у мужчин, и у женщин имеются рецепторы ко всем половым стероидным гормонам: к эстрогенам (эстрогеновые рецепторы), к тестостерону (андрогеновые рецепторы) и к прогестерону. Отсюда следует вывод, что для обеспечения нормальных физиологических функций женскому организму в любом возрасте нужны эффекты всех трех половых стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона, андрогенов). Об этом свидетельствуют результаты современных исследований, показавших большое значение всех трех половых гормонов в регуляции различных физиологических процессов в клетке (в регуляции транскрипции и внутриклеточной передачи сигнала, связывании цинка, кальция и ДНК, в обеспечении нормальной функции митохондрий клеток, направленной не только на синтез энергии, но и на инактивацию свободных радикалов кислорода).

В этих процессах участвуют и эстрогены (активация эстрогеновых рецепторов приводит к модулированию экспрессии около 600



**Рисунок 1.** Возрастная динамика уровней тестостерона и эстрадиола у женщин в течение жизни [23]



**Рисунок 2.** Процент генов основных функциональных категорий при активации различных стероидных рецепторов [7]

генов), и прогестерон (активация прогестероновых рецепторов вызывает модулирование около 1800 генов), и тестостерон (активация андрогеновых рецепторов ведет к изменениям экспрессии около 250 генов) [7] (рис. 2).

### Общие физиологические эффекты тестостерона в женском организме

Научные данные последнего времени свидетельствуют о том, что роль тестостерона у женщин не ограничивается регуляцией сексуальной функции и либидо – это лишь небольшая часть физиологических эффектов тесто-

стерона у женщин, отражающая общепринятое (и, с нашей точки зрения, весьма узкое) понимание физиологической роли тестостерона в женском организме, которое зафиксировано в том числе и в рекомендациях Международного общества по менопаузе [14, 18, 20, 31, 41, 57]. Следует напомнить, что андрогеновые рецепторы у женщин находятся в клетках подавляющего большинства тканей, включая молочные железы, сердце, кровеносные сосуды, ЖКТ, легкие, головной и спинной мозг, периферические нервы, мочевой пузырь, уретру, матку, яичники, влагалище, кожу, костную ткань, костный мозг,

синовиальные оболочки, мышечную и жировую ткани [8, 10, 39, 40, 54]. Поэтому дефицит тестостерона у женщин может проявляться не только сексуальными нарушениями (снижением либидо, нарушением сексуальной удовлетворенности и оргазма), но и другими патологическими симптомами, включая дисфорическое настроение (тревогу, раздражительность, депрессию), плохое самочувствие, физическую усталость, потерю костной и мышечной массы (остеопороз и саркопению), ожирение, изменения познавательной и когнитивной функций (болезнь Альцгеймера), нарушения памяти, хроническую боль, нарушения мочеиспускания, в том числе недержание мочи, репродуктивные нарушения и т.д., которые в обобщенном виде представлены на рисунке 3 [5, 6, 8, 17, 19, 20, 22, 24, 29, 35, 37, 40, 42, 47, 48, 52, 57].

**Физиологическая роль тестостерона у женщин в репродуктивном возрасте**

Тестостерон, наряду с эстрогенами и прогестероном, является активным участником регуляции менструального цикла и овуляции у женщин в репродуктивном возрасте. Об этом свидетельствует относительное повышение его плазменной концентрации в период овуляции по сравнению с другими

фазами менструального цикла, что схематично изображено на рисунке 4 [12, 13, 55].

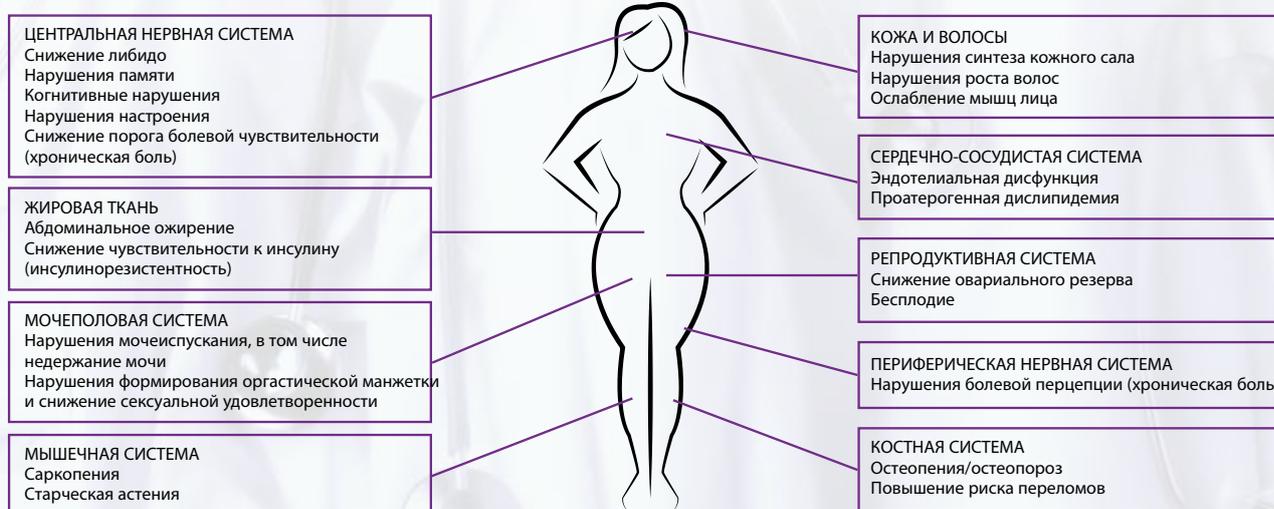
Для объяснения этого эндокринологического феномена можно обратиться к работам N. Gleicher и соавт. (2008–2014), выдвинувших новую концепцию патогенеза репродуктивных нарушений у женщин [25–27]. Согласно их теории «старения среды внутри яичников», снижение фертильности у женщин может быть обусловлено не только «старением яйцеклетки», но и нарушениями гормонального гомеостаза внутри самих яичников [25–27]. Авторы установили, что в ранней фолликулярной фазе менструального цикла существует механизм возможного взаимодействия между андрогенами и фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) [25–27]. Очевидно, описанный ранее подъем плазменного уровня тестостерона у женщин в перiovуляторном периоде может быть отражением этой связи.

В одном из последних исследований на самках лабораторных мышей с искусственно созданной моделью мутаций андрогеновых рецепторов (нокаутированные по андрогеновому рецептору самки) было показано статистически значимое снижение их фертильности вследствие недостаточной нейроэндокринной отрицательной обратной связи с гипофизом,

что сопровождалось уменьшением концентрации ЛГ в крови до уровня, соответствовавшего таковому после овариэктомии, на основании чего был сделан вывод, что дефицит тестостерона может приводить к нарушениям созревания яйцеклеток [16].

При условии идентичности клинических характеристик и параметров стимуляции яичников в циклах ЭКО частота наступления беременности (16,18% против 40,15%,  $p < 0,0001$ ) и имплантации эмбрионов (10,07% против 22,41%,  $p = 0,002$ ) при значениях тестостерона крови  $\leq 1,115$  нмоль/л оказалась статистически значимо ниже, чем при значениях  $> 1,115$  нмоль/л. Авторы исследования полагают, что базальный уровень общего тестостерона крови у женщин  $\leq 1,115$  нмоль/л может служить показателем более низкой частоты имплантации после ЭКО у женщин со сниженным фолликулярным резервом [36].

Эти положения стали теоретической основой для разработки и внедрения в практику нового направления репродуктивной медицины – андрогенного прайминга у женщин 37–42 лет со сниженным овариальным резервом, не отвечающих на стандартную стимуляцию ооцитогенеза хорионическим гонадотропином в циклах подготовки к ЭКО [25–27]. В таких случаях



**Рисунок 3.** Возможные последствия дефицита тестостерона у женщин (по данным [5, 6, 8, 17, 19, 20, 22, 24, 29, 35, 37, 40, 42, 47, 48, 52, 57])

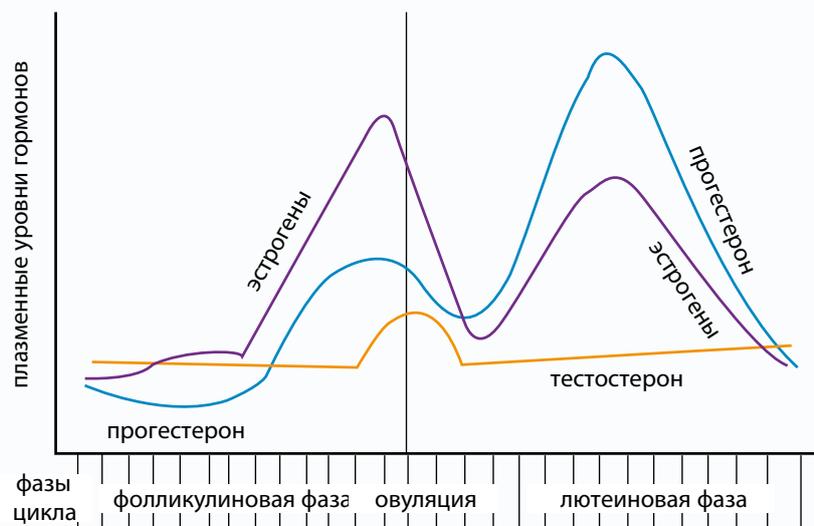
тестостерон используется как основа для производства эстрогенов, которые важны для нормального созревания фолликулов и подготовки эндометрия к имплантации эмбриона, ведь если тестостерона становится меньше, то снижается и количество эстрогенов.

Поэтому гипоандрогенное состояние у женщины замедляет процесс созревания яйцеклеток и снижает их качество: не только зрелость – увеличивается и количество дефектов в ядрах ооцитов. Если женщина в такой ситуации вступает в программу ЭКО, есть риск, что будет получено меньше необходимых 4–5 яйцеклеток, а также, что они будут незрелыми. При этом у многих из них выявляются более низкий уровень общего тестостерона и более высокий уровень ГСПС, чем у пациенток 37–42 лет с удовлетворительным ответом на стандартную стимуляцию или у женщин более молодого возраста [38].

С учетом современной тенденции репродуктологии – резкого увеличения возраста женщин, впервые решающих зачать ребенка после 35 лет, – проблема получения достаточного количества зрелых яйцеклеток у этой категории пациенток становится все более и более актуальной. Андрогенный прайминг может стать одной из эффективных методик улучшения репродуктивных показателей у женщин, у которых в предшествующих программах ЭКО после стимуляции высокими дозами гонадотропинов удавалось получить 3 или менее качественных яйцеклетки.

Наиболее часто методика андрогенного прайминга применяется при сниженном овариальном резерве у женщин в возрасте 35–37,5 года и старше с уровнями антимюллерова гормона <1,1 нг/мл, ФСГ >15 мЕд/л и неудовлетворительными результатами традиционной стимуляции, подтвержденными данными УЗИ яичников экспертного класса [25].

В настоящее время существует достаточная доказательная база на уровне систематических обзоров



**Рисунок 4.** Схема взаимодействия половых стероидных гормонов в регуляции менструального цикла и овуляции у женщин репродуктивного возраста (по данным [12, 13, 55])

и мета-анализов для утверждения, что низкий уровень тестостерона может снижать репродуктивные способности женщин, особенно в поздней фазе репродуктивного периода [11, 28, 49]. Как ни парадоксально, но, по мнению ведущих мировых специалистов в области андрогенного прайминга, именно тестостерон может играть критическую роль в регуляции женской репродукции [25, 26, 44].

Известно, что тестостерон у женщин стимулирует овуляцию, увеличивает плодовитость и в прошлом его безопасно использовали даже для лечения тошноты на ранних сроках беременности без каких-либо побочных эффектов как у плода, так и у матери [23, 53]. Кроме того, сегодня не существует доказательств какого-либо отрицательного воздействия на плод физиологических доз тестостерона [23]. Исследования на животных показали, что вирилизация плода женского пола требует чрезвычайно высоких доз тестостерона (в 30 раз выше нормального уровня тестостерона у матери или в 50–500 раз больше дозы тестостерона для человека), которые при этом должны вводиться в течение длительного времени [30]. При физиологической беременности у женщины уровень эндогенного тестостерона повышается примерно в 2,5–4 раза,

но при этом плацента является буфером для избыточной диффузии гормонов и мощным источником ароматазы, метаболизирующей материнский тестостерон [50].

#### Физиологическая роль тестостерона у женщин в пери- и постменопаузе

До сих пор существует твердая убежденность, что у женщин в перименопаузе на фоне возрастного дефицита эстрогенов закономерно развивается гиперандрогения, с которой связаны многие негативные явления. На самом деле все происходит наоборот. Известно, что уровень прогестерона снижается у многих женщин уже в 35 лет, когда клинического дефицита эстрогенов еще может не быть. Прогестерон – основной прогормон для синтеза как эстрогенов, так и тестостерона, поэтому с возрастом у женщин происходит значительное снижение уровня не только эстрогенов, но и андрогенов [6, 19, 43].

Концентрации общего и свободного тестостерона, как и надпочечниковых андрогенов (андростендиона и дегидроэпиандростерона), уже в 40–45 лет составляют в среднем 50%, в 60 лет – около 30%, в 70 лет – 10% от таковых у 20-летних женщин, что отражено во многих клинических рекомендациях по менопаузе, в частности Международного обще-

ства по изучению менопаузы [20, 48]. Таким образом, можно ожидать, что у многих женщин еще в период менопаузального перехода, когда уровень эстрогенов остается нормальным и отсутствуют яркие клинические признаки эстрогеновой недостаточности, может иметь место дефицит тестостерона с описанными ранее его клиническими проявлениями, которые продолжают прогрессировать на фоне проявления и такого же прогрессирования клинических симптомов эстрогеновой недостаточности [5, 6, 8, 17, 20, 22, 24, 29, 35, 37, 40, 42, 47, 48, 57].

Развитию дефицита тестостерона в период перименопаузы и далее в постменопаузе могут способствовать известные патофизиологические изменения в организме женщины, связанные с возрастным уменьшением плотности андрогеновых рецепторов в тканях-мишенях на фоне одновременного увеличения синтеза ГСПС – белка-ловушки для половых стероидов, – что приводит к уменьшению фракции свободного (биодоступного) тестостерона. Оба эти процесса могут стать причиной снижения андрогеночувствительности тканей различных систем и органов, в частности влагалища [10]. Становится понятным, что улучшение сексуальной функции постменопаузальных женщин, возможно, связано с нормализацией андрогенового статуса, о чем свидетельствуют данные доступных мета-анализов [47].

Однако в постменопаузе происходят и иные неблагоприятные ме-

таболические события, которые в гораздо большей степени определяют прогнозы и риски для здоровья женщин в условиях возрастного дефицита половых гормонов. Речь идет о менопаузальном ожирении и высоком риске развития в связи с ним инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа у женщин именно в этот период жизни, что связано с дефицитом не только эстрогенов, но и тестостерона и дополнительно – с дефицитом/недостаточностью витамина D [34].

Важная роль тестостерона в обеспечении нормального углеводного обмена у женщин с менопаузальным ожирением подтверждается новыми данными, согласно которым достоверные связи между степенью выраженности ожирения и плазменным уровнем половых стероидных гормонов у женщин выявляются в большей степени в отношении тестостерона и витамина D, а не эстрогенов [15].

Мы полагаем, что в постменопаузе у женщин к моменту возникновения клинических проявлений дефицита эстрогенов уже может длительно существовать формирующийся раньше дефицит тестостерона, который в большинстве случаев остается недиагностированным и некоррелированным, что негативно сказывается на качестве жизни [1, 2].

### Заключение

Литературный обзор продемонстрировал важную физиологическую роль тестостерона не только для сексуальной жизни женщины.

Доступные доказательные исследования подтверждают наличие других важных метаболических эффектов тестостерона в разные периоды ее жизни, включая репродуктивный возраст и постменопаузу. Безусловно, тема дефицита тестостерона у женщин в современной науке и клинической практике остается одной из крайне неоднозначных и противоречивых, в отличие, например, от темы возрастного дефицита эстрогенов, традиционно описываемых как ключевые женские половые гормоны.

Физиология эстрогенов достаточно хорошо изучена современной наукой, достижения которой сегодня активно и успешно применяются в клинической практике в виде эстрогенозаместительной терапии, но мы не должны при этом игнорировать роль тестостерона в женском организме, который ей зачем-то все же дан природой. Если в организме женщины синтезируется тестостерон, значит это нужно, и, закрывая глаза на проблему его дефицита у женщин, мы пытаемся тем самым отменить законы природы, что сделать никому не удастся.

Выход один – не нужно отрицать проблему дефицита тестостерона у женщин, предварительно не изучив ее полноценно и всесторонне, чтобы прийти, наконец, к ее общему и логическому пониманию. Без этих целей профилактической медицины XXI века по увеличению продолжительности качественной жизни женщин, скорее всего, нам не достичь. ■

### Список литературы

1. Калинченко С.Ю., Апетов С.С. Индивидуализация выбора заместительной гормональной терапии с учетом разных типов климактерических расстройств (с преимущественным дефицитом эстрогенов и андрогенов, по смешанному типу) // *Consilium Medicum*. – 2012. – Т. 14. – №6. – С. 80–84.
2. Калинченко С.Ю., Апетов С.С. Применение андрогенов у женщин в климактерическом периоде // *Лечащий врач*. – 2009. – №3. – С. 28–30.
3. Калинченко С.Ю., Апетов С.С. Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? // *Лечащий врач*. – 2010. – №8. – С. 78–83.
4. Калинченко С.Ю., Апетов С.С., Греков Е.А., Тишова Ю.А. Влияние женской андрогенной недостаточности и ее коррекция на нарушение мочеиспускания у женщин в постменопаузе // *Лечащий врач*. – 2012. – №3. – С. 20–24.
5. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А., Апетов С.С. и др. Андрогены и СНМП: мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? // *Эксперим. и клин. урология*. – 2013. – №4. – С. 40–48.
6. Радзинский В.Е., Калинченко С.Ю., Апетов С.С. Терапия андрогенами в гинекологической практике // *Вестн. РУДН*. – 2010. – №6. – С. 196–204.
7. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сухих Г.Т., Галицкая С.А. и др. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон®). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов // *Consilium Medicum*. Гинекология. – 2009. – Т. 11. – №5. – С. 9–16.

8. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Апетов С.С. Дефицит андрогенов у женщин к урогинекологической практике: патофизиологические механизмы, клинические «маски» и фармакотерапия трансдермальными формами тестостерона // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2014. – №1. – С. 33–43.
9. Bachmann G., Bancroft J., Braunstein G. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 77. – N4. – P. 660–665.
10. Berman J., Almeida F., Jolin J. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 79. – N4. – P. 925–931.
11. Bosdou J.K., Venetis C.A., Kolibianakis E.M., Toulis K.A. et al. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. – 2012. – Vol. 18. – N2. – P. 127–145.
12. Buia H.N., Slussb P.M., Blinckoc S., Knold D.L. et al. Dynamics of serum testosterone during the menstrual cycle evaluated by daily measurements with an ID-LC-MS/MS method and a 2nd generation automated immunoassay // Steroids. – 2013. – Vol. 78. – N1. – P. 96–101.
13. Burner H.G. Androgen production in women // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 77. – N4. – P. 3–5.
14. Burger H.G., Papalia M. A clinical update on female androgen insufficiency – testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire // Sexual Health. – 2006. – Vol. 3. – N2. – P. 73–78.
15. Chang E.M., Kim Y.S., Won H.J., Yoon T.K. et al. Association between sex steroids, ovarian reserve, and vitamin D levels in healthy nonobese women // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99. – N7. – P. 2526–2532.
16. Cheng X.B., Jimenez M., Desai R., Middleton L.J. et al. Characterizing the neuroendocrine and ovarian defects of androgen receptor-knockout female mice // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 305. – N6. – P. 717–726.
17. Davey D.A. Androgens in women before and after the menopause and post bilateral oophorectomy: clinical effects and indications for testosterone therapy // Womens Health. – 2012. – Vol. 8. – N4. – P. 437–446.
18. Davis S.R., Moreau M., Kroll R., Bouchard C. et al. APHRODITE Study Team. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – N19. – P. 2005–2017.
19. Davis S.R., Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women-the clinical significance // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2015. Sep 7. PII: S2213-8587(15)00284-3. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00284-3 [Epub. ahead of print].
20. De Villiers T.J., de Gass M.L.S., Haines C.J., Hall J.E. et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy // Climacteric. – 2013. – Vol. 16. – N2. – P. 203–204.
21. Dimitrakakis C., Zhou J., Bondy C.A. Androgens and mammary growth and neoplasia // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 77. – Suppl. 4. – P. S26–33.
22. Fernandez-Carvajal J., Luz-Araujo H., Guerra-Velazquez M., Reyna-Villasmil E. et al. Lipid profile modifications in postmenopausal women treated with testosterone gel // Endocrinol. Nutr. – 2012. – Vol. 59. – N1. – P. 44–49.
23. Glaser R., Dimitrakakis C. Testosterone therapy in women: Myths and misconceptions // Maturitas. – 2013. – Vol. 74. – N3. – P. 230–234.
24. Glaser R., York A.E., Dimitrakakis C. Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated Menopause Rating Scale (MRS) // Maturitas. – 2011. – Vol. 68. – N4. – P. 355–361.
25. Gleicher N., Barad D.H. Androgen priming before ovarian stimulation for IVF // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23. – N12. – P. 2868–2870.
26. Gleicher N., Barad D.H., Kushnir V.A., Sen A. et al. Poor responders and androgen adjuvant treatment: «Still haven't found what I'm looking for...» // Reprod. Biomed. Online. – 2014. – Vol. 29. – N5. – P. 650–652.
27. Gleicher N., Weghofer A., Barad D.H. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2011. – Vol. 9. – N8. – P. 116.
28. Gonzalez-Comadran M., Duran M., Sola I., Fabregues F. et al. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis // Reprod. Biomed. Online. – 2012. – Vol. 25. – N5. – P. 450–459.
29. Ho M.H., Bhatia N.N., Bhasin S. Anabolic effects of androgens on muscles of female pelvic floor and lower urinary tract // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 16. – N5. – P. 405–409.
30. Hotchkiss A.K., Lambright C.S., Ostby J.S., Parks-Saldutti L. et al. Prenatal testosterone exposure permanently masculinizes anogenital distance, nipple development, and reproductive tract morphology in female Sprague-Dawley rats // Toxicol. Sci. – 2007. – Vol. 96. – N2. – P. 335–345.
31. Krapf J.M., Simon J.A. The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women // Maturitas. – 2009. – Vol. 63. – N3. – P. 213–219.
32. Kushnir M.M., Rockwood A.L., Roberts W.L., Pattison E.G. et al. Performance characteristics of a novel tandem mass spectrometry assay for serum testosterone // Clin. Chem. – 2006. – Vol. 52. – N1. – P. 120–128.
33. Labrie F., Luu-The V., Belanger A., Lin S.X. et al. Is dehydroepiandrosterone a hormone? // J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 187. – N2. – P. 169–196.
34. Le Blanc E.S., Desai M., Perrin N., Wactawski-Wende J. et al. Vitamin D levels and menopause-related symptoms // Menopause. – 2014. – Vol. 21. – N11. – P. 1197–1203.
35. Lee S.W., Jeong B.S., Choi J., Kim J.W. Sex differences in interactions between nucleus accumbens and visual cortex by explicit visual erotic stimuli: an fMRI study // Int. J. Impot. Res. – 2015. – Vol. 27. – N5. – P. 161–166

*Полный список литературы находится в редакции  
Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология», №14 (115), 2015 г., стр. 59–64.*

10.21518/2079-701X-2017-162-164

## Лечение диабетической дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа препаратом Актовегин®



**Е.Ю. Комелягина** – к.м.н., М.Б. Анциферов – д.м.н., профессор  
Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы

В статье обсуждаются возможности лечения диабетической дистальной полинейропатии (ДПН) у больных сахарным диабетом 2-го типа препаратом Актовегин®. Представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с участием 567 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным болевой формой ДПН. Курс лечения состоял из 20 внутривенных капельных инфузий препарата Актовегин®, содержащего 2 г препарата (20%-ный раствор) с последующим приемом 1800 мг в сутки в течение 140 дней. Эффективность оценивалась по динамике изменения Общего симптоматического счета (ОСС) и вибрационной чувствительности (первичные конечные точки), а также изменения Шкалы нейропатических нарушений нижних конечностей (ШНН-НК) и качества жизни. В результате лечения достигнуто достоверное улучшение ОСС в группе пациентов, получавших Актовегин®, по сравнению с плацебо ( $p=0,0003$ ), улучшение вибрационной чувствительности ( $p=0,08$ ), сенсорной составляющей ШНН-НК ( $p=0,021$ ) и ментальной составляющей качества жизни. Таким образом, лечение болевой формы ДПН у больных сахарным диабетом 2-го типа препаратом Актовегин® по указанной схеме приводит к улучшению различных показателей функции периферических нервов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, диабетическая периферическая полинейропатия, лечение препаратом Актовегин®.

E.U. Komelyagina, M.B. Antsiferov  
Endocrinology Dispensary of the Department of health of Moscow city

### Treatment of diabetic distal polyneuropathy with Actovegin® in type 2 diabetic patients

The possibilities of treatment of diabetic polyneuropathy with Actovegin® are discussed in this publication. In the multicenter, randomized, double-blind trial 567 patients with type 2 diabetes received 20 intravenous infusions of 20% solution of Actovegin® or placebo followed by 1800 mg of Actovegin® in tablets or placebo for 140 days. The effectiveness was assessed by changes of Total Symptom Score and vibration perception as primary outcomes, neuropathy impaired score of the lower limbs (NIS-LL) and quality of life as secondary end points. Treatment with Actovegin resulted in significant improvement in TSS ( $p=0,0003$ ), sensory component of NIS-LL ( $p=0,021$ ), improvement of vibration perception ( $p=0,08$ ) and mental domain of quality of life. Thus, treatment of diabetic distal polyneuropathy with Actovegin® in type 2 diabetic patients improves different functions of peripheral nerves.

**Keywords:** diabetes mellitus type 2, diabetic peripheral polyneuropathy, treatment with Actovegin®.

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) характеризуется наличием симптомов и/или признаков нарушения функции периферических нервов у больных сахарным диабетом (СД) после исключения других причин [1].

В среднем частота ДПН составляет 20–30%, или 2% новых случаев в год [2]. Недавно получены данные о том, что ДПН распространена в 13% случаев среди больных с нарушением толерантности к глюкозе и в 11,3% случаев при нарушении уровня глюкоза натощак [3]. Эти данные говорят о том, что ДПН является не только одним из самых распространенных осложнений СД, но и развивается гораздо раньше клинической манифестации СД. В 16–26% случаев ДПН сопровождается болевым синдромом [4, 5] и существенно снижает качество жизни больных за счет болевой симптоматики и психоэмоциональных факторов, ограничивающих как общение с окружающими, так и выполнение рутинных дел [6]. Однако наибольшая опасность ДПН заключается в том, что это основной фактор риска развития язвенных дефектов стоп

(нейропатическая форма синдрома диабетической стопы) и нейроостеоартропатии (стопа Шарко). Поэтому своевременное выявление и последующее лечение ДПН является чрезвычайно важной задачей клинической диабетологии.

Актовегин® – депротеинизированный гемодиализат, который получают из крови телят методом ультрафильтрации. Препарат содержит низкомолекулярные частицы с максимальным весом, не превышающим 5000 Дальтон. В его состав входят как неорганические вещества (хлориды, фосфаты, натрий, калий, кальций, магний и т.д.), так и органические компоненты (аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, гликофинголипиды, продукты промежуточного обмена). Актовегин® не содержит протеины, за счет чего его антигенный потенциал является минимальным.

Спектр действия препарата достаточно широк и базируется на неспецифической стимуляции клеточного метаболизма. В результате усиливается захват клетками кислорода и глюкозы. Кроме того, Актовегин® влияет на процессы окисления, сдвигая окислительно-восстановительный потенциал в сторону увеличения окисленных продуктов. Под его воздействием повышается содержание энергетически насыщенных субстанций, таких как АТФ и креатин фосфат. Хорошо известен инсулиноподобный эффект препарата, который, по мнению экспертов, может быть связан с наличием в его составе как инозитол-фосфат олигосахаридов, так и отдельной физиологической субстанции, ответственной за данный эффект [7, 8].

Благодаря указанным свойствам Актовегин® применяется в неврологии при лечении нарушений мозгового кровообращения, энцефалопатий различного генеза и т.д. Эти же свойства препарата легли в основу гипотезы о его положительном влиянии на течение ДПН. Актовегин® способен предотвращать повреждение и гибель клеток вследствие гипоксии, что в условиях сниженного эндоневрального кровотока при ДПН имеет важное значение. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что Актовегин® приводит к увеличению количества нейронов, аксональной длины, числа нейрональных синаптических связей и подавлению апоптоза. Данные свойства зависят от дозы препарата [9].

Впервые эффект препарата Актовегин® на течение ДПН был оценен в 1987 г. в плацебо-контролируемом исследовании с участием 70 пациентов. Было продемонстрировано, что под его воздействием повышается скорость проводимости импульса по нерву, снижается интенсивность аллодинии, улучшается субъективное состояние больных [10].

В 2008 г. закончилось многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Актовегин® в лечении больных СД2 с ДПН. В исследовании приняли участие 567 пациентов СД2, из них 281 человек получали препарат, а 286 – плацебо. Курс лечения состоял из внутривенных капельных вливаний 20%-ного раствора Актовегин® 1 раз в сутки в течение 20 дней, после чего прием препарата продолжался в виде таблеток по 1800 мг в сутки (600 мг × 3 раза в день) в течение 140 дней.

В исследование включались пациенты в возрасте 18–65 лет без признаков нарушения магистрального кровотока нижних конечностей, с уровнем HbA<sub>1c</sub> <10%, наличием характерных нейропатических жалоб. Оценка жалоб проводилась на основании Общего симптоматического счета (ОСС).

При заполнении ОСС учитывается интенсивность («признака нет», «выражен слабо», «средняя степень выраженности», «проявлен в тяжелой степени») и частота появления жалобы («иногда», «часто», «постоянно») за последние 24 ч. (табл. 1).

В исследование включались пациенты со значениями ОСС ≥6 баллов, т.е. достаточно выраженной болевой симптоматикой. Вибрационная чувствительность оценивалась при помощи биотезиометра. Критерием включения были значения вибрации ≤30 вольт, при норме 7–10 вольт. Пациенты с отсутствием вибрационной чувствительности или уровнем, превышающем 30 вольт, в исследование не включались. Кроме того, в исследование не включались пациенты с язвенными дефектами стоп (СДС), асимметричной нейропатией, полинейропатией другой этиологии (не вследствие СД), злоупотребляющие алкоголем, а также с наличием тяжелой сопутствующей патологии (сердечная и/или легочная недостаточность, олиго- или анурия, уровень креатинина >120 ммоль/л (27)).

Оценка эффективности проводилась по изменению показателей ОСС и вибрационной чувствительности (первичные конечные точки). Кроме того, анализировалась динамика таких параметров, как Шкала нейропатических нарушений нижних конечностей (ШНН-НК), оце-

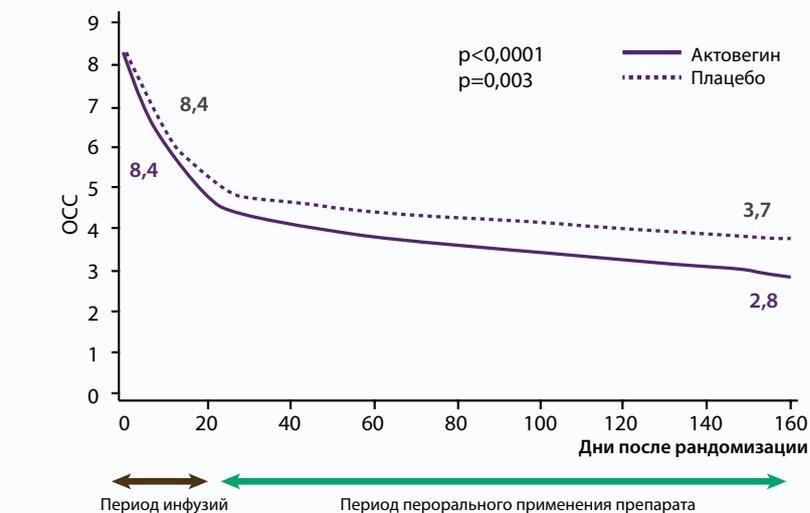
Таблица 1. Общий симптоматический счет

Жалоба	Интенсивность			Частота		
	Слабая (1)	Средняя (2)	Сильная (3)	Иногда (0)	Часто (0,33)	Постоянно (0,66)
Отсутствует (0)						
Стреляющая боль						
Жжение						
Онемение						
Покалывания						

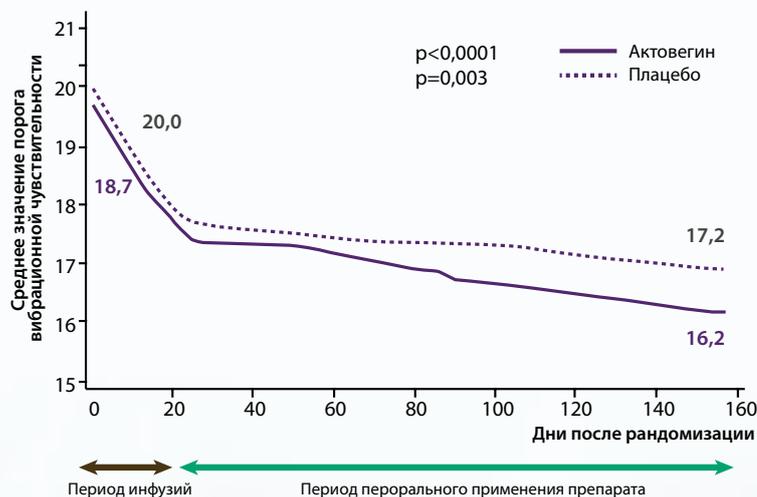
нивающая объективные показатели состояния различных видов чувствительности, мышечную слабость, коленные и ахилловы рефлексы и воздействие курса лечения на качество жизни пациентов (вторичные конечные точки). Результаты статистического анализа продемонстрировали достоверное уменьшение показателей шкалы ОСС в группе пациентов, получающих Актовегин, по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,0001$ ) (рис. 1). Вибрационная чувствительность также имела четкую тенденцию к снижению в группе, получающей препарат, по сравнению с плацебо ( $p = 0,08$ ) (рис. 2). Показатель улучшения вибрационной чувствительности является крайне важным, поскольку ее улучшение на 1 единицу ассоциировано со снижением риска развития первой язвы стопы на 5,6% [11]. На фоне лечения препаратом Актовегин® показатель вибрационной чувствительности улучшился на 3,5 единицы, что коррелирует с возможным снижением риска развития язв стопы у пациентов с ДПН на 19,6% [12]. При анализе воздействия препарата Актовегин® на ШНН-НК выявлено достоверно улучшение сенсорной составляющей ( $p = 0,004$ ), тогда как влияния на моторный компонент не отмечалось ( $p = 0,731$ ). Также достоверно улучшилась ментальная составляющая качества жизни ( $p = 0,02$ ).

Таким образом, в проведенном исследовании выявлено положительное влияние препарата Актовегин® как на течение неврологических симптомов (снижение интенсивности болей, парестезии, онемения), так и неврологического дефицита (улучшение показателей вибрационной чувствительности и сенсорного компонента ШНН-НК) [13]. Учитывая тот факт, что нарушение вибрационной чувствительности является независимым фактором риска развития СДС, данное положительное влияние препарата имеет важное клиническое значение [11].

Помимо доказанного положительного воздействия Актовегина® на течение болевой ДПН, получены данные об улучшении капиллярного



**Рисунок 1.** Динамика показателей ОСС в группе больных, получавших Актовегин®, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо



**Рисунок 2.** Динамика показателей вибрационной чувствительности в группе больных, получавших Актовегин®, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо

кровотока, увеличении плотности тонких нервных волокон в эпидермисе, активации ангиогенеза на доклинической стадии ДПН у больных СД2 [15].

Таким образом, в арсенале врачей есть эффективный препарат патогенетической направленности для лечения ДПН не только на стадии ярко выраженных клинических проявлений, но и на более ранних доклинических стадиях этого осложнения.

**Помимо доказанного положительного воздействия Актовегина® на течение болевой ДПН, получены данные об улучшении капиллярного**

**кровотока, увеличении плотности тонких нервных волокон в эпидермисе, активации ангиогенеза на доклинической стадии ДПН у больных СД2**

В заключение хотелось бы отметить, что эффект фармакотерапии ДПН во много зависит от уровня компенсации углеводного обмена. При этом нельзя забывать о профилактических немедикаментозных мероприятиях, направленных на предотвращение возникновения язвенных дефектов стоп и ампутаций нижних конечностей. А это, прежде всего, обучение пациентов и членов их семей правилам ухода за ногами и поведения при появлении повреждений. ■

## Список литературы

1. International guidelines on the out-patient management of diabetic peripheral neuropathy, 1996.
2. Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.A., Ziegler D. Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In: Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. (Eds.). Textbook of diabetic neuropathy. Thieme, Stuttgart, New York. – 2003; 64–82.
3. Ziegler D., Rathmann W., et al. for the KORA Study Group. Prevalence of Polyneuropathy in Prediabetes and Diabetes is Associated with Abdominal Obesity and Macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*, 31: 2008; 464–9.
4. Daosi C., Bendow S.J., Woodward A., MacFarlane I.A. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population. *Diabet Med.* – 2006; 23: 1021–4.
5. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* – 2006; 29: 1518–22.
6. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б., Уварова О.М. Русскоязычная версия опросника для оценки качества жизни у больных с периферической полинейропатией: валидация и перспективы применения. *Сахарный диабет.* – 2014; 17 (2): 56–65.
7. Циглер Дан. Диабетическая периферическая нейропатия: клинические проявления, диагностика и лечение. – М., 2009.
8. Elmlinger M.W., Kriebel M. and Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary ratneurons *in vitro*. *Neuromolecular Med.* – 2011; 13: 266–274.
9. Dieckmann A., Kriebel M., Andriambelison E. et al. Treatment with Actovegin (R) improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2012; 120: 132–138.
10. Jansen W., Beck E. Treatment of the diabetic polyneuropathy: a controlled double blind study. *Med Welt.* – 1987; 38: 838–841.
11. Abbott C.A., Vileikyte L., Williamson S. et al. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care.* – 1998; 21 (7): 1071–1075.
12. Ряженев В.В., Горохова С.Г. Различные стратегии ведения пациентов с диабетической полинейропатией: моделирование клинических исходов и фармакоэкономический анализ. Эффективная фармакотерапия. – 2017; 8: 14–18.
13. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Abylaiuly Z., Stokov I. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetic Care.* – 2009, August 20; 32 (8): 1479–1484.
14. Abbot C.A., Vileikyte L., Williamson S. et al. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care.* – 1998; 21: 1071–1075.
15. Фокина А.С., Строков И.А., Зилов А.В. Актовегин в лечении субклинической дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии. *Медицинский совет.* – 2016; 11: 2–7.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №11, 2017 г., стр. 162–164.

## Метаболический синдром связан с гормонами щитовидной железы

Метаболический синдром представляет собой комбинацию патологических состояний, таких как абдоминальное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и повышенный уровень глюкозы в крови натощак. Некоторые метаболические нарушения часто присутствуют одновременно, и, как предполагается, они не являются независимыми друг от друга состояниями и могут иметь общие причины и механизмы развития.

Одно из крупнейших на сегодняшний день исследований в данном направлении включало 44 196 человек (из них 25 147 мужчин). Авторы сообщают, что уровень тироксина в крови у мужчин значительно ассоциируется с уровнем артериального давления, холестерином липопротеинов высокой плотности, уровнями глюкозы в крови натощак и триглицеридов, а у женщин – с артериальным давлением, холестерином липопротеинов высокой плотности, уровнем глюкозы в крови натощак и окружностью талии.



Однако авторы этого исследования не выявили статистически значимой взаимосвязи с метаболическим синдромом после корректирования с возрастом. Более того, в анализ не включены такие переменные, как табакокурение и уровень потребления алкоголя, которые значительно влияют на распространенность некоторых компонентов метаболического синдрома и их показателей (пониженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, повышенный уровень триглицеридов, а у женщин – увеличенная окружность талии).

В последние годы предоставлены неоднозначные результаты изучения взаимосвязи уровней гормонов щитовидной железы в пределах нормы и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Одни авторы сообщают, что выявлена взаимосвязь между уровнями тиреотропного гормона и метаболическими факторами риска, а другие отмечают, что концентрации трийодтиронина в пределах верхней границы нормы и соотношение между трийодтироном и тироксином взаимосвязаны с метаболическим синдромом.

В недавно опубликованной статье сообщается, что при изучении более 132 тыс. испытуемых ученые пришли к выводу, что повышенное отношение трийодтиронина к тироксину ассоциировано с повышенным риском развития компонентов метаболического синдрома и особенно инсулинорезистентности даже после корректирования по возрасту, индексу массы тела, статусу табакокурения и менопаузе.

Нидерландские ученые провели новое перекрестное исследование, в котором изучили взаимосвязь между уровнями гормонов щитовидной железы и компонентами метаболического синдрома с учетом гендерных особенностей. Результаты этого исследования опубликованы 16 октября 2017 г. в журнале «VMC Endocrine Disorders».

За основу авторами взято мультидисциплинарное проспективное популяционное когортное исследование LifeLines, которое стартовало в 2007 г. в Нидерландах и оценивает биомедицинские, социально-демографические, поведенческие, физические и психологические факторы, влияющие как на здоровье, так и на заболеваемость населения в целом, с особым акцентом на мультиморбидность и генетические аспекты.

В настоящее исследование авторы включили участников западноевропейского происхождения в возрасте от 18 до 80 лет, у которых имеются данные об уровнях гормонов щитовидной железы. Исключены участники, применявшие лечение из-за патологий щитовидной железы или на момент исследования принимавшие лекарственные средства, которые, как известно, влияют на уровни гормонов этого органа, такие как препараты лития, амиодарон или глюкокортикостероиды. Кроме того, исключены участники с уровнем С-реактивного белка >10 мг/л, поскольку воспалительные процессы могут влиять на активность различных ферментов дейодиназы и изменять уровни гормонов щитовидной железы.

Отмечается, что при аналогичных уровнях тиреотропного гормона и возрасте (в среднем 45 лет) мужчины имели значительно более высокие уровни тироксина, трийодтиронина, артериального давления, частоты сердечных сокращений, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и креатинина, но более низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности по сравнению с женщинами. В общей сложности у 11,8% женщин и 20,7% мужчин отмечали наличие метаболического синдрома.

Выявлено, что в мужской когорте более низкие уровни тироксина связаны с более низкими уровнями трийодтиронина и более высокими уровнями тиреотропного гормона, индекса массы тела, окружности талии, соотношения талии к бедрам, артериального давления, глюкозы в крови натощак, триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, но с более низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности.

В этой же когорте более низкие уровни трийодтиронина ассоциированы с более низким уровнем ти-

роксина, более высокими уровнями тиреотропного гормона, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности и более старшим возрастом. Как следствие, более низкие уровни тироксина связаны с более высокой распространенностью всех компонентов метаболического синдрома.

В женской когорте выявлено, что более низкие уровни тироксина ассоциированы с более низким уровнем трийодтиронина и более высоким уровнем тиреотропного гормона и триглицеридов, более высоким индексом массы тела и окружностью талии, но не с возрастом, уровнем артериального давления или холестерина. При этом более высокие уровни тироксина связаны с низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и с более высоким процентом участников с тремя и более компонентами метаболического синдрома.

В ходе исследования авторы выявили некоторые погрешности в анализе и провели коррекцию, после чего оказалось, что в мужской когорте значимой осталась корреляция между уровнями тироксина и триглицеридов, а также между уровнем трийодтиронина и 3 из 5 переменными (уровень артериального давления, холестерина липопротеинов высокой плотности и окружность талии), связанными с компонентами метаболического синдрома. В женской когорте уровень трийодтиронина ассоциирован со всеми компонентами метаболического синдрома с учетом всех смещающих факторов. В общей популяции соотношение между трийодтиронином и тироксином ассоциировано с 4 из 5 компонентами метаболического синдрома, за исключением уровня глюкозы в крови натощак.

Наконец, авторы предоставили результаты логистического регрессионного анализа, в котором сопоставили уровни гормонов щитовидной железы с наличием метаболического синдрома. В общей популяции более высокий уровень трийодтиронина и соотношение между трийодтиронином и тироксином, скорригированные по возрасту, индексу массы тела, статусу табакокурения и употреблению алкоголя, ассоциированы с более высоким риском развития метаболического синдрома, тогда как уровень тироксина связан с риском его развития только среди мужской когорты.

В заключение авторы пришли к выводам, что с учетом коррекции с возможными смещающими факторами более высокие уровни трийодтиронина в плазме крови ассоциированы с несколькими компонентами метаболического синдрома в общей популяции, и только в мужской когорте более низкие уровни тироксина связаны с метаболическим синдромом. Для оценки причинности выявленных взаимосвязей необходимы дальнейшие исследования.

Wolffenbuttel B.H.R., Wouters H.J.C.M., Slagter S.N. et al. (2017) Thyroid function and metabolic syndrome in the population-based LifeLines cohort study. *BMC Endocr. Disord.*, 17(1): 65.

Олег Мартышин  
www.umj.com.ua

## Сердечно-сосудистые заболевания: польза витамина D

Сердечная недостаточность является значительным бременем для системы здравоохранения и демонстрирует очень высокие показатели смертности. По некоторым оценкам, лишь в Соединенных Штатах Америки (США) в современных условиях риск развития сердечной недостаточности на протяжении жизни составляет 20–46% у лиц в возрасте 45 лет и старше.

Предоставляется все больше доказательств, свидетельствующих о том, что витамин D взаимосвязан со многими заболеваниями и их осложнениями, включая сердечную недостаточность. При этом пациенты с сердечной недостаточностью и дефицитом витамина D имеют чрезвычайно высокий риск смертности по причине внезапного летального исхода из-за сердечно-сосудистого события. Витамин D<sub>3</sub> влияет на генетическую экспрессию, связанную со всеми типами сердечно-сосудистых клеток, тем самым способствуя регуляции клеточной дифференцировки, апоптоза, продукции гормонов и окислительного стресса.

Наиболее часто дефицит витамина D выявляют у лиц пожилого возраста, людей, проживающих в северных регионах, и у пациентов с заболеваниями почек. Прием витамина D может быть эффективным при гипокальциемической кардиомиопатии, как показано в исследованиях педиатрической популяции с кардиомиопатией и сердечной недостаточностью, связанными с рахитом.

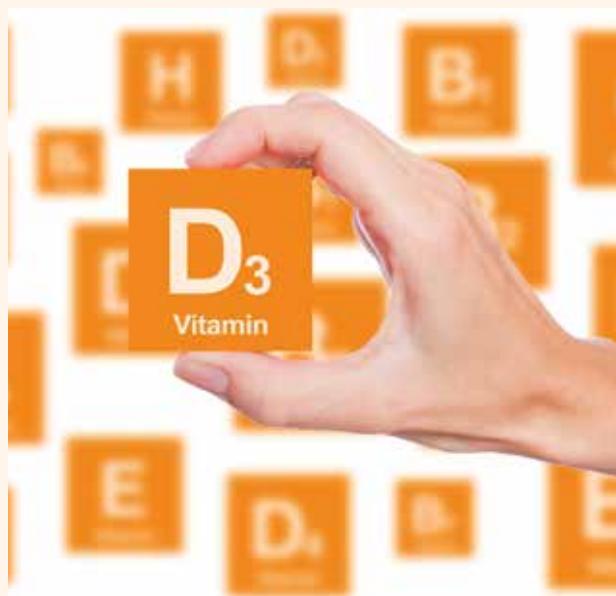
Поэтому важно оценить, влияет ли прием витамина D с целью достижения его адекватного циркулирующего в крови уровня на гормональные и воспалительные маркеры, а также качество жизни, связанное со здоровьем, среди пациентов с сердечной недостаточностью.

Исходя из этого, группа ученых США провела одноцентровое параллельное рандомизированное контролируемое двойное слепое проспективное исследование, целью которого являлось определение, приводит ли высокодозированное применение витамина D<sub>3</sub> к увеличению концентрации 25-гидроксивитамина D в крови и впоследствии – к изменению суррогатных маркеров сердечной недостаточности. Результаты этого исследования опубликованы 30 октября 2017 г. в журнале «*BMC Cardiovascular Disorders*».

Также авторы стремились оценить влияние витамина D на гормональные маркеры, функциональные результаты и качество жизни, связанное со здоровьем. Таким образом, ученые предположили, что количество витамина D<sub>3</sub> в дозировке 10 000 МЕ ежедневно будет достаточным для устранения его дефицита в организме в течение 6 мес и снижения или нормализации уровня натрийуретического

пептида b-типа (как первичной конечной точки исследования). Вторичные конечные точки: изменения или нормализация уровня паратиреоидного гормона, высокочувствительного C-реактивного белка и качества жизни, связанного со здоровьем.

Участниками исследования, разделенными на 2 когорты (вмешательство и контроль), стали пациенты в возрасте 18 лет и старше с сердечной недостаточностью II или III функционального класса согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association – NYHA) и имеющие уровень 25-гидроксивитамина D в крови  $\leq 32$  нг/мл. Исключены беременные, кормящие гру-



дью матери и пациенты с нестабильными формами заболеваний. В ходе исследования исключены участники с проявлениями гиперкальциемии, нефролитиаза, саркоидоза, декомпенсированной сердечной недостаточности и/или любыми нестабильными патологическими состояниями, легочной патологией и различными возникшими побочными эффектами.

В результате выявлено, что через 3 мес наблюдения уровень кальция в крови участников не изменился по сравнению с исходным значением в обеих группах ( $8,9 \pm 0,6$  мг/дл в группе плацебо и  $9,0 \pm 0,3$  мг/дл в группе вмешательства). Через 3 мес уровни 25-гидроксивитамина D в крови испытуемых достигали в группе лечения в среднем  $60 \pm 30$  нг/мл и оставались на отметке 20 нг/мл в группе плацебо. К 6 мес уровень 25-гидроксивитамина D в крови повысился до  $70 \pm 28$  нг/мл в группе вмешательства, тогда как в группе плацебо изменений не выявлено ( $20 \pm 7$  нг/мл).

Полученные результаты продемонстрировали, что терапия витамином D<sub>3</sub> значительно более эффективна по сравнению с плацебо в отношении нормализации уровня натрийуретического пептида b-типа у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Эти данные заслуживают внимания, поскольку считается, что уровень натрий-

уретического пептида b-типа выражено ассоциируется с рецидивирующей госпитализацией и смертностью в этой популяции пациентов.

В данном исследовании по завершении периода наблюдения в большинстве случаев отмечено значительное улучшение качества жизни, связанное со здоровьем, однако прием витамина D<sub>3</sub> в рамках настоящей работы, по-видимому, не оказывал сильного влияния на уровень высокочувствительного C-реактивного белка в крови в целом, хотя в мужской когорте зафиксировано снижение его уровня почти на 2 мг/л в течение 6 мес. Тем не менее считается, что витамин D воздействует на несколько воспалительных путей, ингибирует активность ядерного фактора «каппа-би», а также снижает продукцию провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и интерлейкина-12, интерферона C и фактора некроза опухоли-альфа.

В то время как уровень паратиреоидного гормона в группе плацебо оставался статистически стабильным за время исследования, на момент его окончания в группе вмешательства выявлено снижение уровня этого гормона на 20 пг/мл, что может быть полезным в рамках терапии пациентов с сердечной недостаточностью и повышенным уровнем паратиреоидного гормона. Более того, данные Национального обследования состояния здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES) свидетельствуют о наличии взаимосвязи между уровнями паратиреоидного гормона и высокочувствительного C-реактивного белка, что согласуется с результатами настоящего исследования.

Как заявляют авторы работы, до сих пор рекомендации по применению витамина D в клинической практике не включены в гайдлайны по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологии (European Society of Cardiology) или Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology).

Резюмируя полученные результаты, исследователи пришли к выводам, что ежедневный прием витамина D<sub>3</sub> может безопасно улучшить определенный гормональный профиль у пациентов с сердечной недостаточностью, а также положительно влиять на регуляцию воспалительных процессов. В дополнение ко всему повышение уровня 25-гидроксивитамина D в крови может улучшить качество жизни, связанное со здоровьем.

Обращаем внимание, сердечно-сосудистое здоровье необходимо поддерживать до развития патологических изменений, а в этом направлении важна правильная профилактика.

*Moretti H.D., Colucci V.J., Berry B.D. (2017) Vitamin D3 repletion versus placebo as adjunctive treatment of heart failure patient quality of life and hormonal indices: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Cardiovasc. Disord., 17(1): 274.*

Олег Мартышин  
www.umj.com.ua

Уважаемые коллеги!

Поздравляем вас с Новым годом!  
В Новый год, желаем  
счастья, радости и успеха! Желаем  
вам сохранить жизненную энергию и  
позитивный настрой на всю жизнь!  
Пусть ваш дом всегда сияет  
теплыми лучами благополучия,  
любви и добра!

С уважением,  
**Представительство**  
**АО «Сандоз Фармасьютикалс д-д.»**  
**в Республике Казахстан**

