

Московская ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

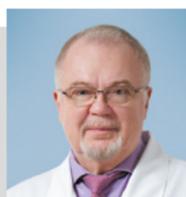
СЕГОДНЯ

№ 2 (14) / 2023

Департамент
здравоохранения
города МосквыЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ
ДИСПАНСЕР

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ВЗРОСЛЫХ ДОСТИГЛА 8,9 % В 2023 ГОДУ ПО СРАВНЕНИЮ С 8,3 % В НАЧАЛЕ 2022 ГОДА

ОТ РЕДАКЦИИ



Михаил
Борисович
АНЦИФЕРОВ

Д.м.н., профессор, президент
ГБУЗ «Эндокринологический диспансер
Департамента здравоохранения
города Москвы», главный внештатный
специалист-эндокринолог Департамента
здравоохранения города Москвы,
заслуженный врач Москвы и России

Дорогие коллеги!

Текущий номер газеты почти целиком подготовлен по материалам прошедшего с 31 марта по 2 апреля XIX Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы — 2023». За два десятилетия этот авторитетный форум стал популярной и эффективной площадкой для обмена опытом и междисциплинарного обсуждения вопросов оказания медицинской помощи при эндокринных заболеваниях. Всего в рамках съезда состоялось 39 выступлений ведущих российских экспертов, прошло 4 секционных и 5 пленарных заседаний, посвященных современным подходам к профилактике, диагностике и лечению сахарного диабета как наиболее распространенной эндокринной патологии, а также заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы и т.д.

Съезд собрал около 3000 участников, которые занимаются лечением пациентов с эндокринной патологией, — эндокринологов, кардиологов, нефрологов, терапевтов, став территорией междисциплинарного взаимодействия, направленного в первую очередь на совершенствование эндокринологической помощи в столице. С показателями ее эффективности и результатами деятельности столичных эндокринологов читатель может ознакомиться в соответствующих публикациях.

В Москве помимо Эндокринологического диспансера работают профильные отделения городских стационаров, центры спасения конечностей для больных диабетом. Появились и роддома, которые специализируются на ведении беременных с эндокринными заболеваниями, а ведь еще два десятилетия назад беременность у женщин с диабетом считалась крайне нежелательной.

Система эндокринологической помощи в Москве активно развивается, в практику внедряются передовые технологии, новые методы диагностики и лечения, что позволяет продлевать жизнь нашим пациентам и повышать ее качество.



КОНГРЕСС-ХОЛЛ

Город-миллионник внутри столицы

На 1 января 2023 года в Москве зарегистрировано 1,044 млн пациентов с эндокринопатиями (939 тыс. взрослых и 105 тыс. детей). Число страдающих ими за год возросло на 8 % (75 тыс. человек). Можно представить, что в России появился еще один город-миллионник, населенный жителями с эндокринными нарушениями.

Об этом, открывая XIX Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы — 2023», сообщил его председатель, президент ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения Москвы» (ДЗМ), профессор М.Б. Анциферов, обратившийся к поручению президента В.В. Путина правительству страны от 28 января 2022 года запустить масштабную программу борьбы с сахарным диабетом (СД). В ее рамках предусмотрены:

- раннее выявление и лечение СД;
- обеспечение пациентов необходимыми препаратами, медицинскими изделиями и расходными материалами для мониторинга гликемии;
- внедрение наиболее современных методов борьбы с СД;
- подготовка квалифицированных эндокринологов;
- поддержка фармацевтической промышленности, выпускающей все необходимое для больных СД;
- выделение из федерального бюджета ассигнований на дополнительные меро-

приятия по своевременной диагностике и терапии СД и его осложнений.

Чтобы воплотить в жизнь эти планы, был принят приказ Минздрава России «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю „Эндокринология“», который заменил ранее действовавший приказ от 12 ноября 2012 года. Согласно подготовленному Минздравом документу планируется:

- организовать 176 кабинетов школы здоровья для пациентов с СД;
- 47 кабинетов диабетической стопы;
- 47 межрайонных эндокринологических центров в городских поликлиниках;
- подготовить необходимое число эндокринологов и медсестер для терапевтического обучения больных СД.

Скоро изменится статус клинических рекомендаций (КР) по лечению эндокринных заболеваний. С 01 января 2024 года эти рекомендации получат статус обязатель-

ных к исполнению. А значит, со следующего года анализ и контроль качества оказания медицинской помощи будут проводиться в соответствии с КР. По поручению ДЗМ был проведен анализ данных документов по профилю «эндокринология», рассмотрены проблемы их внедрения в практику.

Что касается основных показателей работы эндокринологической службы столицы, то в 2023 году распространенность эндокринных заболеваний среди взрослых достигла 8,9 % по сравнению с 8,3 % в начале 2022 года, что вдвое больше, чем 26 лет назад. В структуре эндокринной патологии за это время существенных изменений не произошло: СД твердо стоит на первом (49 %) месте. Далее следуют патология щитовидной железы (38 %) и ожирение (9 %). На долю других эндокринных нарушений приходится 1 %.

В Москве сейчас зарегистрировано 408 тыс. взрослых больных СД, что на 14 тыс. (3,6 %)

Продолжение на с. 2 >>>

Метаболическая
память **3**

Некомплаентный
пациент **4**

Гипергликемия
без диабета **8**

Кардиоренальная
защита **9**

Город-миллионник внутри столицы

<<< Продолжение, начало статьи на с. 1



больше, чем год назад, а также 5 тыс. детей с СД 1 типа. СД 1 типа страдают 21 тыс. (5%), а СД 2 типа — 387 тыс. (95%) пациентов. Еще с 1990 года отмечается ежегодный прирост распространенности СД среди населения столицы. В 2022 году данный показатель составил 3,9%. Но реальная цифра выше официальных данных! Проведенное в столице с мая по сентябрь 2022 года наблюдение в рамках проекта «Здоровая Москва» показало, что из 370 тыс. жителей столицы, посетивших 46 медицинских павильонов в городских парках, нарушения углеводного обмена были впервые выявлены у 14 тыс. (4%) человек. Тем же, кто перенес COVID-19, диагноз «СД 2 типа» был впервые поставлен в 9,8% случаев. С учетом этих данных, а также проведенного в 2015 году отечественного исследования NATION, реальное число пациентов с СД 2 типа в столице примерно на 30% больше зарегистрированного официально.

Надежный индикатор работы эндокринологических служб — мониторинг средних уровней гликированного гемоглобина за последние годы. Показатель HbA1c у московских больных СД 1 типа непрерывно снижался с 11,1% в 1987 до 7,6% в 2020 году, после чего сохраняется примерно на таком же уровне. Зато у пациентов с СД 2 типа снижение HbA1c с 1987 (9,6%) по 2022 год (7,1%) продолжается ежегодно.

«Но есть и нечто, — заметил Михаил Борисович, — что тревожит меня: 10,9% больных СД 1 типа имеют неудовлетворительные показатели HbA1c (свыше 9,0%). Среди пациентов с СД 2 типа таких 4,8%. Большие надежды возлагают на подключение этих больных к программе проактивного диспансерного динамического наблюдения москвичей с хроническими заболеваниями. Примечательно, что в приказе ДЗМ, на основании которого в этом году проект масштабируется на все взрослые столичные поликлиники, одной из патологий указан СД 2 типа. Кроме того, перечислены наиболее типичные для данной категории больных коморбидные заболевания: гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность и нарушение мозгового кровообращения».

Это уникальный проект и принципиально новый формат диспансерного наблюдения, которое теперь будет осуществляться с использованием специального программного продукта при активном телемедицинском мониторинге состояния пациента для оперативного реагирования на любое ухудшение, наступление обострений или осложнений. Во всех этих ситуациях врач сможет незамедлительно скорректировать лечение. В итоге сможет повыситься не только продолжительность жизни наших больных, но и ее качество.



Далее Михаил Борисович рассказал о кадровом обеспечении московской эндокринологической службы. На начало 2023 года в ней трудятся 564 эндокринолога — практически так же, как и в прошлом году. Из них 441 (78%) человек работает в амбулаторной сети и 123 (22%) — в стационарной. В амбулаторном звене действует 251 кабинет эндокринолога в поликлиниках, 13 школ диабета и 16 кабинетов диабетической стопы. По сравнению с прошлым годом число посещений эндокринологов в поликлиниках выросло на 9%, достигнув в 2022 году 1,58 млн визитов. Многие сделали в 2022 году и специалисты Эндокринологического диспансера Москвы — головного амбулаторного консультативно-диагностического медицинского учреждения в системе городского здравоохранения. В 2022 году они выполнили 103 тыс. консультаций, 394 тыс. исследований (примерно 4 анализа на одно посе-



щение), пролечили 344 больных в дневном стационаре и провели 81 занятие в онлайн-школе диабета. В эндокринологических отделениях московских больниц пролечено 14 тыс. пациентов с наиболее тяжелыми случаями эндокринных заболеваний (из них 98% — пациенты с СД). Показатель среднего койко-дня составил 6,0, в прошлом году — 7,4, а в далеком 2000-м — целых 18,9.

В 2022 году стационарная помощь была оказана 2,8 тыс. больным с синдромом диабетической стопы. Из общего числа ампу-

таций 81% составили органосберегающие на уровне стопы. Выполнялись высокотехнологичные реконструктивные операции по восстановлению магистрального кровотока в нижних конечностях. Это результат совместной работы эндокринологов, гнойных и сосудистых хирургов, ортопедов. Таким больным удалось избежать высоких ампутаций конечностей, которые сейчас проводятся почти в 2 раза реже, чем в 1997 году.

«Большое внимание уделяется работе по внедрению московского сегмента Федерального регистра СД, — продолжил Михаил Борисович. — Ежегодно мы выстраиваем рейтинг работы эндокринологических служб административных округов Москвы по качеству этой деятельности. В 2022 году в тройку лидеров вошли Восточный, Северный и Юго-Западный административные округа. При этом ВАО и ЮЗАО уверенно держатся в тройке лидеров уже не первый год. Зато уже второй год подряд Южный округ находится на последних строчках рейтинга. Обязательно разберемся, в чем тут дело, и найдем способ улучшить работу наших коллег».

Что касается пациентов с СД и хронической болезнью почек, то сейчас 1162 таких больных находятся на диализе, что на 33% больше, чем годом ранее. 272 москвича, страдающих СД, живут с пересаженной почкой. Больным СД с поражением глаз на базе пяти городских больниц и Эндокринологического диспансера оказывается специализированная медицинская помощь, которую в 2022 году получили 15 156 пациентов.

В 2021 году через родильные дома и перинатальные центры московских стационаров прошли более 12 тыс. рожениц с СД. А в 2022 году таких матерей оказалось уже 13 тыс., что составило 12,6% всех молодых мам в Москве. Если сравнить аналогичные показатели за 2022 и 2016 годы, то общее число родов у женщин с СД увеличилось в 3 лишним раза, а их доля среди всех родивших москвичек выросла в 4 раза. Еще 50 лет назад СД во многих случаях рассматривался как противопоказание к беременности, но сегодня ситуация изменилась. Женщины с СД могут рожать здоровых детей при адекватном

контроле гликемии. В городе работает центр помощи беременным с эндокринными заболеваниями на базе ГКБ № 29 имени Н.Э. Баумана.

ГОД ПЕДАГОГА И НАСТАВНИКА

По решению президента В.В. Путина 2023 год объявлен Годом педагога и наставника. Для реализации этого проекта в рамках Школы московского эндокринолога начала работу секция молодых специалистов «Шаг вперед от обучения к практике». Ее руководитель-наставник — профессор



Леонид Юльевич Моргун, заведующий эндокринологическим отделением ГКБ имени А.К. Ерамишанцева.

В 2021 году был создан кадровый центр (КЦ) ДЗМ. Для аттестации московских врачей его сотрудники разработали обновленную систему оценки компетенции медицинского специалиста по образцу применяемых в странах с наиболее развитым здравоохранением. Она включает три этапа: компьютерное тестирование, оценку практических навыков на симуляционном оборудовании и решение ситуационных задач. В течение 2021–2022 годов разработаны тесты и задания почти для трех десятков врачебных специальностей, в том числе по профилю «эндокринология». Пять наших коллег-экспертов и 52 эндокринолога выполнили огромную работу, создав 4500 тестовых заданий, 300 заданий для отработки практических навыков с использованием симуляционного оборудования и с привлечением стандартизированных пациентов, а также 300 ситуационных задач. В прошлом году на базе КЦ ДЗМ было проведено обучение 3500 врачей общей практики по трем образовательным модулям — ожирение, предиабет и СД 2 типа.

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ПРЕПАРАТАМИ

Большое внимание уделяется обеспечению столичных пациентов противодиабетическими средствами и изделиями медицинского назначения с акцентом на внедрение в практику наиболее современных аналогов инсулинов и неинсулиновых препаратов. Самоконтроль с помощью глюкометров выполняют все больше москвичей с СД. В 2021 году их было 375 тыс., а в 2022-м — уже 389 тыс. Увеличилось число больных СД 2 типа, получающих инновационные сахароснижающие препараты из групп ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). Темпы прироста здесь весьма заметные. С 2019 по 2021 год доля таких больных возросла с 17 до 30%. А в конце 2022 года она уже составляла 41%. Наиболее востребованными из инновационных препаратов оказались глифлозины (иНГЛТ-2). Их принимают 21,5% московских пациентов с СД 2 типа.

В 2020-е годы не только удерживает свои позиции, но и становится все более востребованным метформин — препарат первой линии терапии, известный во всем мире, заслуженный ветеран в борьбе с диабетом. Доля пациентов с СД, использующих это лекарство, в последние годы неуклонно возрастает. Еще в 2021 году уже 100% из 117 тыс. москвичей на инсулинотерапии применяют исключительно инсулин в пенфиллах либо в предварительно запол-

Окончание на стр. 12 >>>



Дарья Михайловна АНЦИФЕРОВА

Врач-ординатор по направлению «Эндокринология» ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина ДЗМ», Москва

Персонализированный подход к некомплаентному пациенту

Сахарный диабет (СД) — хроническое заболевание, которое, помимо подбора рациональной и эффективной сахароснижающей терапии, требует изменения образа жизни пациента. Для успешного лечения необходимо соблюдение большого перечня рекомендаций врача, связанных как с планомерным приемом препаратов, так и коррекцией питания, восполнением физических нагрузок и сохранением позитивного настроения.

Множество факторов ведут к развитию постоянных гипергликемий, влияя на приверженность пациентов лечению. Проблема комплаентности — одна из самых сложных и труднорешаемых вследствие ее многофункциональности. Представленный клинический случай посвящен развитию стойкой гипергликемии у некомплаентного пациента с СД 1 типа на помповой инсулинотерапии.

В декабре 2022 года в отделение эндокринологии ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ» поступил пациент 22 лет с установленным в 14 лет (в 2014 году) диагнозом «СД 1 типа». С 2016 года он предпринимал неоднократные попытки установить инсулиновую помпу, однако каждый раз возвращался к использованию шприц-ручек из-за дискомфорта и декомпенсации углеводного обмена. Последняя попытка установить инсулиновую помпу в условиях стационара предпринята в апреле 2022 года. Со слов пациента, подбор индивидуальных настроек и обучение правилам пользования помпой не проводились.

За последние 3 года гликированный гемоглобин (HbA1c) измеряли 4 раза вместо рекомендованных 12. Компенсация углеводного обмена за все это время не достигнута. Неоднократно экстренно госпитализировался в больницы с диабетическим кетоацидозом.

При поступлении предъявлял жалобы на гипергликемию (до 27 ммоль/л), сухость во рту и жажду, судороги в икроножных мышцах, частые головные боли, периодическую тошноту, апатию, повышенную сонливость. Из анамнеза известно о депрессивном эпизоде средней степени тяжести. На момент госпитализации принимал препарат пароксетин (10 мг). По заключению психиатра (сентябрь 2022 года), достигнута медикаментозная редукция. Страдает хроническим панкреатитом.

При физикальном осмотре в местах установки инфузионных систем (в области плеч и в нижних квадрантах живота) определялись выраженные липодистрофические изменения подкожно-жировой клетчатки. Базальный профиль инсулиновой помпы — по 1 Ед/ч в течение всего дня. Помощником болюса пациент пользоваться не умел, в связи с чем последний был отключен. Самостоятельно осуществлял введение инсулина на все приемы пищи с использованием углеводного коэффициента (1 ХЕ: 1,5 ЕД). Измерение гликемии не всегда предшествовало инъекциям. Самоконтроль гликемии в домашних условиях нерегулярный, смену инфузионных наборов осуществляет раз в 3–4 дня. Подсчету углеводов по системе хлебных единиц (ХЕ) обучен не в полном объеме. Гипогликемические состояния с нейрогликопенической симптоматикой отмечает до двух раз в месяц при гликемии менее 3,5 ммоль/л. При обследовании в биохимическом анализе крови обнаружены дислипидемия — липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — 2,99 ммоль/л и гиперурикемия (мочевая кислота —

392 мкмоль/л), а также гипопропротеинемия (общий белок — 65 г/л), которая может указывать на внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы. Также диагностированы диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек (ХБП) С1 А2, HbA1c — 12 %.

В копрограмме — умеренное количество остатков непереваренной пищи, мышечных волокон с исчерченностью и без, немного нейтрального жира, солей жирных кислот и перевариваемой растительной клетчатки. Пациенту с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы был рекомендован курс терапии полиферментными препаратами по 40 000 МЕ перед приемами пищи, стандартизированный по липазе.

На 3-й день госпитализации возникла стойкая гипергликемия до 18 ммоль/л с жалобами на боли в эпигастральной области, диарею, тошноту и рвоту, повышение температуры тела до 38 °С. По лабораторным данным, причиной неконтролируемой гипергликемии стало инфекционное заболевание.

На поверхности живота не обнаружено, что может свидетельствовать о вероятных диффузных изменениях. За день общая суточная доза инсулина у пациента с массой тела 74 кг составила 100 ЕД. На фоне увеличения всех временных промежутков базального профиля и углеводных коэффициентов отмечалась тенденция к стабилизации показателей гликемии и стали возможны безуглеводные приемы пищи. Однако, несмотря на кажущийся успех, к концу третьего дня после замены инфузионного набора гликемия вновь поднялась до 20 ммоль/л. Инфузионный набор заменили повторно с установкой канюли на ягодицу, куда пациент ранее канюли не устанавливал и даже не знал о такой возможности. Произошло снижение гликемии. Было рекомендовано избегать установки инфузионного набора в область живота до нормализации состояния кожи и подкожно-жировой клетчатки в местах инъекций инсулина (не менее 6 месяцев). В течение следующего дня гликемия колебалась в пределах целевых значений. Финальная общая суточная доза инсулина составила 70 ЕД, что несильно отлича-

лось от суточной дозы при поступлении. Последующие колебания гликемии были связаны с неправильным самостоятельным подсчетом углеводов, отсутствием паузы между введением инсулина и приемом пищи, отсутствием белков, жиров и клетчатки в еде.

КОНЦЕПЦИЯ 5П-МЕДИЦИНЫ

На историю данного пациента стоит взглянуть через призму базовой концепции развития современного мирового и российского здравоохранения — концепцию 5П-медицины. Она основана на индивидуальном подходе к человеку с фокусом на предсказании и профилактике заболеваний и персонализированном принципе их лечения с ответственным и позитивным участием самого пациента.

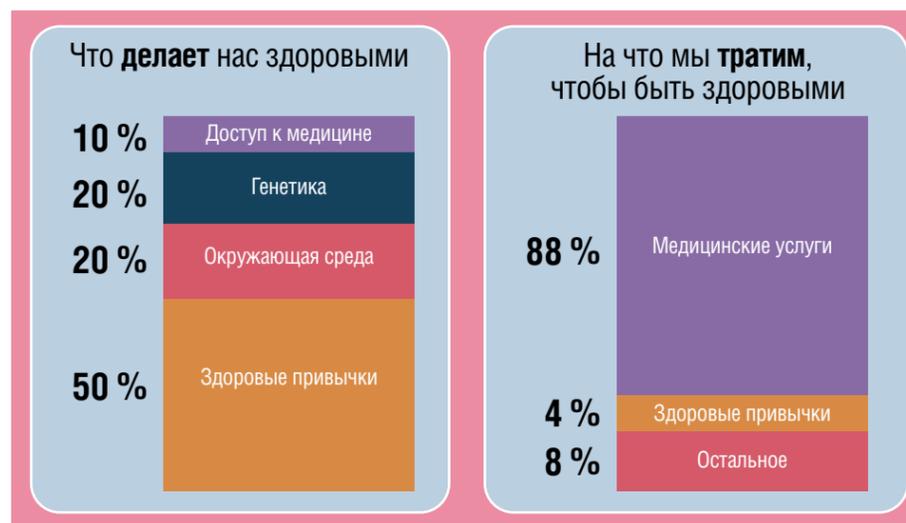
В 2008 году Лерой Эдвард Худ предложил концепцию «4П-медицины» с такими характеристиками:

- предиктивная (предсказательная, прогностическая);
- предупредительная (превентивная, профилактическая, упреждающая);
- партисипативная (предусматривающая активное участие самого пациента);
- персонализированная (индивидуальное и специфичное лечение).

Спустя 7 лет к ним добавилась пятая «П» — позитивная медицина, что предполагает контроль ментального состояния для поддержания здоровья. В 2018 году вышел приказ Минздрава России «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» как базовой для развития здравоохранения и в нашей стране.

Предиктивная медицина предполагает обследование здорового населения и скрининг тех заболеваний, которые в конкретной стране становятся основной причиной инвалидности и преждевременной смерти. Врач и пациент не ждут начала болезни, а с помощью генетического типирования и других анализов проактивно ищут слабые места в организме, чтобы заранее спрогнозировать риск заболеваний. Например, программа расширенного неонатального скрининга в России с 2023 года включает обязательное обследование всех новорожденных на 36 заболеваний.

Профилактическая медицина основана на предотвращении заболеваний и устранении рисков их развития, в частности, путем снижения веса при наличии предрасположенности к СД 2 типа. Ценность предсказательной и превентивной медицины становится особенно понятной при рассмотрении структуры факторов, влияющих на здоровье (рис.).



В январе 2023 года повторно поступил в стационар для коррекции настроек инсулиновой помпы с гликемией 21 ммоль/л, а дома она доходила до 29 ммоль/л. Диагностирован диабетический кетоацидоз легкой степени (рН — 7,288, лактат — 4,1 ммоль/л, кетоновые тела в моче — 0,5 ммоль/л). В течение 2 дней проводилась инфузионная терапия, на фоне которой отмечалось снижение гликемии. Общая суточная доза инсулина на момент поступления составляла 65 ЕД. На третий день стойкая гипергликемия сохранялась. Из-за, предположительно, сниженной индивидуальной чувствительности к имеющемуся в резервуаре инсулину аспарт последний заменили на глулизин (без эффекта). Были скорректированы настройки базального профиля, однако в дальнейшем состоянии ухудшилось. Гликемия колебалась от 14 до 25 ммоль/л в течение дня без особого эффекта после различных видов инсулинотерапии. Воспалительный генез гипергликемии был исключен. Инфузионный набор заменили, установив канюлю на боковую поверхность живота, без заметного эффекта. При осмотре выраженных липодистрофических изменений на бо-

к поверхности живота не обнаружено, что может свидетельствовать о вероятных диффузных изменениях. За день общая суточная доза инсулина у пациента с массой тела 74 кг составила 100 ЕД. На фоне увеличения всех временных промежутков базального профиля и углеводных коэффициентов отмечалась тенденция к стабилизации показателей гликемии и стали возможны безуглеводные приемы пищи. Однако, несмотря на кажущийся успех, к концу третьего дня после замены инфузионного набора гликемия вновь поднялась до 20 ммоль/л. Инфузионный набор заменили повторно с установкой канюли на ягодицу, куда пациент ранее канюли не устанавливал и даже не знал о такой возможности. Произошло снижение гликемии. Было рекомендовано избегать установки инфузионного набора в область живота до нормализации состояния кожи и подкожно-жировой клетчатки в местах инъекций инсулина (не менее 6 месяцев). В течение следующего дня гликемия колебалась в пределах целевых значений. Финальная общая суточная доза инсулина составила 70 ЕД, что несильно отлича-

лось от суточной дозы при поступлении. Последующие колебания гликемии были связаны с неправильным самостоятельным подсчетом углеводов, отсутствием паузы между введением инсулина и приемом пищи, отсутствием белков, жиров и клетчатки в еде.

На 50 % — это наши привычки, на 20 % — влияние факторов окружающей среды, еще 20 % — генетическая детерминированность. Таким образом, 90 % факторов реализуются, по сути, еще до того, как человек заболевает. Вместе с тем наш фокус внимания и затраты почти на 90 % направлены на медицинские услуги, а не на поддержание здоровья.

При развитии заболевания важно применять **персонализированный подход** в подборе схем терапии с учетом индивидуального профиля больного, в том числе данных дистанционного мониторинга. Также к персонализированной медицине можно отнести такое новейшее направление, как медицина прецизионная, или точная терапия, основанная на подборе или создании лечения на основании биомаркеров конкретного человека.

Принцип **партисипативной медицины** основан на тесном сотрудничестве врача и пациента в разработке и выполнении плана лечения. Важно, чтобы больной брал на себя ответственность за свое лечение и становился активным участником процесса терапии. Для этого он должен знать достаточно о своем заболевании и обладать необходимыми навыками и мотивацией, чтобы с ним справиться. В контексте партисипативной медицины создаются терапевтические школы для хронических больных и ими самими ведется активный мониторинг состояния собственного здоровья, включающий, например, измерение артериального давления (АД) и гликемии.

Позитивная медицина. Критическую роль в успехе лечения заболеваний, особенно хронических, играет настрой пациента на улучшение состояния здоровья. С одной стороны, важно поддерживать хороший уровень ментального здоровья,

чтобы сохранять адекватность восприятия своего состояния. С другой — иметь позитивный настрой и ресурсность для планомерного и дисциплинированного следования медицинским рекомендациям и преодоления болезни. Необходимо проведение практик благополучия (физического, ментального, эмоционального и духовного здоровья) и подключение психологов к ведению пациентов.

Концепция 5П-медицины также приобретает особую роль при анализе приверженности пациентов лечению. Влияющие на нее факторы Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объединила в 5 основных групп.

1. Факторы, связанные с пациентом, например пол и возраст. Женщины аккуратнее соблюдают рекомендации, как и взрослые в целом. При этом дети и пожилые нуждаются в поддержке и сопровождении. Люди с достаточным уровнем образования часто оказываются более мотивированными.

2. Факторы, связанные с врачом и системой здравоохранения. Личность, психотип, мотивация и ресурсность врача, его умение убеждать и четкое следование клиническим рекомендациям заметно влияют на комплаентность пациента.

3. Зависит она и от факторов, связанных с заболеваниями. Важно, чем конкретно и в какой форме (острой или хронической) страдает пациент, насколько адекватно оценивает самочувствие, получает ли достаточно информации, чтобы следовать рекомендациям, и хочет ли сам справиться с лечением.

4. Имеют значение и факторы, связанные с проводимой с терапией (переносимость препаратов и нежелательные явления — НЯ).

5. Социально-экономический контекст, в котором существует эта система, складывается из достаточного финансирования, доступности медицинской помощи, покрытия государством расходов пациента на лекарства, возможности получать препараты в системе льготного обеспечения.

ПАЦИЕНТ В ЦЕНТРЕ

Современный взгляд на повышение качества оказания медицинской помощи базируется на пациентоцентричности. Это означает, что в фокусе внимания находятся здоровье, потребности и ожидания пациента. Мы не изучаем набор из множества общих факторов, а смотрим на них глазами конкретного пациента. Соединяя этот подход с проблемой комплаентности, приверженности лечению может складываться из ответов на четыре вопроса. Первое: знает ли пациент достаточно о своем заболевании и лечении? Второе и третье: умеет и хочет ли проводить необходимые манипуляции? Четвертое: есть ли у него для этого все необходимые возможности? Идеальная ситуация, когда пациент на эти вопросы может ответить: «Я знаю. Я умею. Я хочу. Я могу». Наш больной ответил бы иначе: «Я не все знаю про болезнь, и меня это не интересует. Я не все умею делать и не хочу учиться. Я воспринимаю свое некомпенсированное состояние как норму. У меня все есть, но мне это неважно». Ключевой способ изменения такой картины — работа с мотивацией и психологическим состоянием.

Представленный клинический случай напоминает о таких простых и на первый взгляд очевидных аспектах, как своевременная замена инфузионной системы и смена мест установки канюли, профилактика липодистрофических измене-

ний, контроль сопутствующих заболеваний, поддержание ментального здоровья и многое другое. Суммируя эти рекомендации, мы и говорим о важности персонализированного подхода к лечению пациента с низкой степенью комплаентности. Прежде чем приступать к коррекции инсулинотерапии, необходимо удостовериться в правильности выполнения инъекций и подсчета углеводов, осведомиться о соматическом и психологическом состоянии пациента, сопутствующих заболеваниях. Помочь ему перейти в позицию «Я хочу. Я знаю. Я умею. Я могу» и стать ответственным участником лечебного процесса.

Обобщая рекомендации по повышению приверженности терапии среди пациентов, можно сфокусироваться на следующих подходах.

1. Врачу нужно максимально информировать пациента о проводимой терапии.
2. Во время консультации нужно найти факторы, которые могут снизить приверженность пациентов терапии.
3. Необходимо обратить внимание на образ жизни пациента, в частности на его трудовой график: сможет ли он принимать лекарства на работе? Путешествует ли он?
4. Следует обсудить с пациентами возможные НЯ назначенных препаратов.
5. Положительную роль способно сыграть вовлечение пациентов в процесс лечения и контроля его эффективности и безопасности, например самоконтроль АД и уровня гликемии.
6. Необходимы поощрение и поддержка со стороны семьи и друзей.

Таким образом, применение концепции 5П-медицины поможет в ведении сложных и недисциплинированных больных. 🌟



ГлибOMET®
● Глибенкламид 2,5 мг ● Метформин 400 мг

Фиксированная комбинация – уверенный шаг навстречу комплаентности^{1,*}

Торговое наименование препарата: ГлибOMET®. **Показания.** Сахарный диабет 2 типа у взрослых: при неэффективности диетотерапии, физических упражнений и предшествующей терапии метформином или производными сульфонилмочевины; для замещения предшествующей терапии двумя препаратами (метформином и производными сульфонилмочевины) у пациентов со стабильным и адекватным гликемическим контролем. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; лактоацидоз (в том числе в анамнезе); клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к тканевой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин); острое состояние, протекающее с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при острой или хронической диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания, шок; печеночная недостаточность; острая алкогольная интоксикация, алкоголизм; порфирия; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной популяции пациентов); одновременный прием миконазола; одновременное применение с бозентаном; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; применение в течение менее 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата ГлибOMET®, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом, прежде всего, в соответствии с состоянием углеводного обмена пациента, в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Как правило, начальная доза составляет 1–3 таблетки в сутки во время приема пищи. Постепенный подбор дозы рекомендуется до достижения устойчивой нормализации концентрации глюкозы в плазме крови. Максимальная суточная доза — 6 таблеток препарата ГлибOMET®. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30 °С. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата ГлибOMET® ПНО12183/01-251022 Информация для специалистов здравоохранения.**

1. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezi CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. Clin Ther. 2002 Mar;24(3):460-7. doi:10.1016/s0149-2918(02)85047-0. PMID: 11952029.

* При переходе с монотерапии (метформин или глибенкламид) или комбинированной терапии (метформин+глибенкламид) на прием фиксированной комбинации «глибенкламид+метформин»

RU-GI-04-2022-02-print Одобрено: 14.12.2022

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б, Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; http://www.berlin-chemie.ru

РЕКЛАМА

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

Тиреотоксикоз и гипогонадизм: уже возможен надежный контроль

На XIX Московском городском съезде эндокринологов «Эндокринология столицы — 2023» профессора Н.Ю. Свириденко и Р.В. Роживанов выступили с лекциями, посвященными ведению пациентов с тиреотоксикозом и мужским гипогонадизмом. Хотя полностью прекратить аутоиммунное воспаление щитовидной железы или восстановить репродуктивную функцию у всех мужчин с гипогонадизмом пока невозможно, уже достижим надежный контроль этих эндокринных заболеваний с сохранением достойного качества жизни.



Наталья
Юрьевна
СВИРИДЕНКО

Д.м.н., профессор, зам. директора Института клинической эндокринологии по лечебной работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва



Роман
Викторович
РОЖИВАНОВ

Д.м.н., профессор кафедры эндокринологии-диабетологии, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

ВОПРОС О ТИРЕОТОКСИКОЗЕ

Доклад под названием «Тиреотоксикоз: проблемы и пути их решения» представила на съезде профессор Наталья Юрьевна Свириденко. Начала она с определения понятия «тиреотоксикоз». Это синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на органы и ткани. К патогенетическим вариантам тиреотоксикоза относится прежде всего диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса. Речь идет об аутоиммунном заболевании, развивающемся вследствие выработки стимулирующих антител к рецепторам тиреотропного гормона гипофиза (рТТГ). Однако существуют и другие расстройства подобного рода, например аутоиммунный и послеродовой тиреоидиты, а также передозировка препаратами тиреоидных гормонов.

К наиболее доказательным методам диагностики ДТЗ относятся определение базального уровня ТТГ, тиреоидных гормонов крови (свободных фракций трийодтиронина и тироксина — $свТ_3$ и $свТ_4$), антител к рецептору ТТГ, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ). При расшифровке результата лабораторных анализов необходимо учитывать, что тиреотоксикоз бывает явным и субклиническим. При явном тиреотоксикозе уровень ТТГ снижен, а повышено содержание $свТ_3$ и $свТ_4$ или только $свТ_3$. При субклиническом — уровень ТТГ также снижен, но содержание $свТ_3$ и $свТ_4$ соответствует норме.

При ДТЗ дифференциальный диагноз проводится с функциональной автономией узлов ЩЖ, а также тиреотоксической фазой деструктивных тиреоидитов. Для этого вышеназванные методы диагностики дополняют сцинтиграфией ЩЖ, цитологическим анализом и подсчетом соотношения уровней $свТ_3$ и $свТ_4$.

Лечение тиреотоксикоза может быть консервативным, оперативным и включать радиоiodотерапию. При впервые выявленной манифестной болезни Грейвса начинают с антитиреоидных препаратов. Из числа производных имидазола целесообразно выбрать тиамазол, а среди производных тиоурацила — пропилтиоурацил. Эти препараты подавляют действие тиреоидной пероксидазы, ингибируют окисление йода, йодирование тиреоглобулина и конденсацию йодтирозинов. В результате снижается синтез гормонов ЩЖ. Период полувыведения тиамазола из крови — 6 часов, пропилтиоурацила — 1–2 часа. Длительность действия первого продолжается более суток, второго — 12–24 часа.

Первоначальная доза тиамазола — 20–30 мг, но при больших размерах зоба и тяжелом течении тиреотоксикоза ее можно увеличить до 40–60 мг в день. Через 3–4 недели такой терапии, как правило, удается нормализовать уровни $свТ_3$ и $свТ_4$, но содержание ТТГ в крови может оставаться ниже нормы в течение 2–4 месяцев, поэтому данный показатель не столь важен в первые месяцы лечения. После нормализации уровня $свТ_3$ и $свТ_4$ рекомендуется снижать дозу тиреостатики до поддерживающей (минус 10 мг в день). Но делать это необходимо с осторожностью, потому что слишком быстрое уменьшение дозы может привести к декомпенсации тиреотоксикоза.

СХЕМА НА ВЫБОР

После нормализации уровня тиреоидных гормонов возможен переход на одну из двух схем тиреостатической терапии с одинаковой вероятностью развития стойкой ремиссии при использовании любой из них.

Схема «Блокируй» подразумевает монотерапию тиреостатиком в относительно небольшой дозе (7,5–10,0 мг тиамазола) под ежемесячным контролем уровня тиреоидных гормонов. Плюсом этой схемы является назначение щадящей дозы тиреостатики, минусом — менее надежная блокада ЩЖ. Поэтому дозу приходится постоянно регулировать в титрационном режиме.

В схеме «Блокируй и замещай» тиреостатик используется в большей дозе (10–20 мг в сутки). С момента нормализации уровня $свТ_3$ и $свТ_4$ к тиреостатике добавляется левотироксин натрия по 25–50 мкг в день. Если на фоне приема тиамазола или пропилтиоурацила развиваются медикаментозный гипотиреоз и зобогенный эффект, тиреостатик отменяют на 3–4 дня, а затем возобновляют его прием в меньшей дозе или добавляют левотироксин натрия.

В процессе лечения показатели функциональной активности ЩЖ контролируют, определяя каждые 3–4 недели уровень $свТ_3$ и $свТ_4$, а содержание ТТГ измеряют через 2–3 месяца после начала лечения. На старте тиреостатической терапии выполняют также исходную развернутую гемограмму с подсчетом процентного

содержания пяти типов лейкоцитов, а также печеночного профиля, включая билирубин и трансаминазы. Хотя побочные эффекты тиреостатической терапии в отношении данных органов и тканей случаются редко (например, агранулоцитоз развивается примерно у 2,8 % пациентов), эти нежелательные реакции протекают крайне тяжело вплоть до острого некроза печени или холестатического гепатита.

Особенно важно выполнить клинический анализ крови, определив уровень лейкоцитов и лейкоцитарную формулу у всех пациентов, получающих тиреостатики при фебрильных состояниях (в том числе на фоне острого тонзиллофарингита). Рутинное периодическое определение уровня лейкоцитов на фоне тиреостатической терапии не рекомендуется. Легкие лейкопенические реакции при лечении тиреостатиками возникают часто, но они почти всегда транзиторны. При нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/л$) или агранулоцитозе (менее $0,5 \times 10^9/л$) прием тиреостатиков не возобновляется.

При агранулоцитозе пациента госпитализируют. Отменяются все средства, вызывающие нейтропению (анальгин, парацетамол, бисептол, нитрофураны и т.д.). Рекомендуется эмпирическая антибактериальная терапия — внутривенное введение препаратов широкого спектра действия (цефалоспорины, фторхинолоны). Желательно использование гранулоцитоклонистимулирующих факторов вплоть до достижения абсолютного количества нейтрофилов $1,5 \times 10^9/л$. Клинический анализ крови проводится ежедневно. Назначается консультация гематолога. После нормализации количества нейтрофилов и стабилизации состояния показано оперативное лечение или радиоiodотерапия.

А ЕСЛИ БЕРЕМЕННОСТЬ?

Планирование беременности при болезни Грейвса следует отложить до достижения эутиреоза с двойным подтверждением в течение 2 месяцев при стабильном терапевтическом режиме. Женщину следует проинформировать о повышенном риске эмбриопатий в результате приема тиреостатиков: 4,1 % на фоне лечения тионамидами, повышение риска на 1,9 % при лечении пропилтиоурацилом (контроль — 0,9 %). Также необходимо предупредить пациентку о необходимости отмены этих средств на 6–10-й неделе беременности как самом опасном периоде гестации и о недопустимости лечения по схеме «Блокируй и замещай».

Тиреостатики беременным назначают в минимально возможной дозе: 5–15 мг тиамазола, 50–200 мг пропилтиоурацила. Причем в I триместре используют пропилтиоурацил, а тиамазол — лишь во II и III триместрах.

Уровень ТТГ и $свТ_4$ необходимо определять каждые 2 недели беременности. Переход на ежемесячный режим допустим лишь при достижении высоко нормального

уровня $свТ_4$, в то же время ТТГ может быть ниже нормы.

Антитела к рТТГ проходят через плаценту, поэтому их уровень необходимо проверить на 18–22-й неделе беременности. При высоком уровне антител (превышении нормы в три раза и более) возрастает риск тиреотоксикоза у плода и новорожденного. При необходимости приема высоких доз антитиреоидных препаратов или непереносимости тиреостатики (аллергические реакции либо выраженная лейкопения) приходится принимать решение об оперативном лечении, которое возможно во II триместре беременности.

КОНТРОЛЬ НАД ГИПОГОНАДИЗМОМ

«Мужское здоровье: взгляд эндокринолога» — так назвал выступление профессор Роман Викторович Роживанов. На мужское здоровье влияет ряд заболеваний гипоталамо-гипофизарной сферы, половых желез, ожирение и сахарный диабет (СД). Причем ожирение и СД чаще всего приводят к гипогонадизму. Ожирение и дефицит тестостерона взаимно усиливают друг друга и повышают кардиологические риски. Рост жировой массы способствует усилению ароматизации тестостерона в эстрогены. Уровень последних повышается, а синтез гонадотропина падает. Возникший дефицит тестостерона усиливает инсулинорезистентность (ИР) и обуславливает дислипидемию, которая становится причиной дисфункции эндотелия, развития гипертонии, атеросклероза и СД 2 типа.

«Наше исследование 2013 года доказало, — сообщил докладчик, — что роль ожирения в возникновении гипогонадизма велика настолько, что в результате успешной коррекции массы тела гипогонадизм был устранен у 53 % мужчин даже без тестостеронзаместительной терапии (ТЗТ)».

Дефицит тестостерона с годами постепенно нарастает и у здоровых мужчин, достигая к 40–79 годам 2–6 %, но при этом речь еще не идет о гипогонадизме. У мужчин же с СД 2 типа распространенность гипогонадизма очень высока.

«В первом исследовании, проведенном в 2017–2018 годах мной и коллегами из НМИЦ эндокринологии, — продолжил профессор Роживанов, — этот показатель составил 33 %. А по результатам нашей второй работы 2022 года (где применялся более точный метод — тандемная масс-спектрометрия), он равнялся 70 %. Гипогонадизм ассоциировался со снижением уровня ряда предшественников тестостерона. Наиболее значимым из них оказался 17-гидроксипрогестерон, который мы предложили рассматривать как маркер тестикулярного стероидогенеза».

Клинические рекомендации (КР) «Дефицит тестостерона у мужчин с СД» (Минздрав РФ, 2019) наряду с целым рядом других отечественных и зарубежных КР советуют у мужчин с ожирением и СД 2 типа

ежегодно определять уровень тестостерона вне зависимости от симптомов его дефицита для выявления гипогонадизма. Пороговое значение между нормальным уровнем тестостерона в сыворотке крови и соответствующим гипогонадизму составляет 12,1 нмоль/л.

ДВЕ СТРАТЕГИИ

Ключевые признаки гипогонадизма — это снижение либидо и сексуальной активности, сокращение числа утренних и адекватных эрекций. Пациенты с данными симптомами нередко жалуются и на быстрое прогрессирование ожирения, мужское бесплодие, гинекомастию, эмоциональную нестабильность, инсомнию, утомляемость, снижение мышечной силы (из-за уменьшения безжирового компонента массы тела). Крайне опасным осложнением гипогонадизма может стать остеопороз с малотравматическими переломами.

Консервативное лечение гипогонадизма направлено на облегчение его симптомов путем нормализации сывороточного уровня тестостерона. Выбор метода терапии определяется формой заболевания, факторами риска и репродуктивными планами пациента. Причем достижение естественной беременности у партнерши — наиболее сложная задача такого лечения. Пациента нужно обязательно проинформировать о предполагаемой пользе терапии и ее возможных побочных эффектах.

Существуют две основные стратегии борьбы с гипогонадизмом: заместительная терапия препаратами тестостерона и стимулирующая — гонадотропинами и антиэстрогенами (хорионический гонадотропин, фоллитропин и кломифен или тамоксифен). Выбор второго варианта лечения оправдан при гипо- и нормогона-

дотропном гипогонадизме с целью сохранения репродуктивной функции.

Зарубежные и отечественные руководства, КР Минздрава России 2018 года «Дефицит тестостерона у мужчин с СД», рекомендации Европейской ассоциации урологов по гипогонадизму 2021 года советуют в первую очередь использовать трансдермальные гелевые формы тестостерона. Им следует отдавать предпочтение у больных с факторами риска, поскольку трансдермальные формы обеспечивают физиологически значимые концентрации тестостерона без пиков и являются короткодействующими (в отличие от длительно действующих гормональных препаратов — депо). Это позволяет быстро прекратить лечение, если появятся побочные эффекты.

Лишь некоторые эффекты ТЗТ наступают относительно быстро, а многие другие проявятся в результате упорного труда врача вместе с пациентом лишь через месяцы или даже годы. Начнем с половой функции. Интерес к женщинам вместе с сексуальными мыслями и фантазиями восстановится быстрее всего — примерно через 6 недель. Через 12 недель мужчина сообщит о появлении утренних эрекций, сексуальной активности и эякуляций, удовлетворенности сексуальной жизнью. Однако полностью эректильная функция восстановится лишь через год.

КАК РАБОТАЕТ ГЕЛЬ

Еще в 2003–2004 годах было обнаружено, что повысить эффективность ТЗТ можно за счет комбинирования ее с ингибиторами фосфодиэстеразы пятого типа (ФДЭ-5). Причем при назначении такой комбинации число больных с эректильной дисфункцией, ответивших на лечение, было достоверно выше, чем в группе пла-

цебо, уже на 4-й неделе лечения. Увеличение мышечной силы, безжировой массы, как и переносимости физических нагрузок, произойдет на фоне ТЗТ через 12 недель, а значимое снижение жировой массы и уменьшение окружности талии — только через 24 недели. Существенного увеличения минеральной плотности костной ткани следует ожидать через 36 недель. Максимальный же эффект ТЗТ на массу тела и его мышечно-жировой состав разовьется только через 1–2 года.

Как уже было сказано выше, ожирение и СД 2 типа, а также дефицит тестостерона взаимно усугубляют друг друга. В то же время ТЗТ замедляет прогрессирование СД, положительно сказывается на его показателях и способствует лучшему гликемическому контролю. По данным 8-летнего наблюдения урологического регистра, длительная ТЗТ предотвращает переход предиабета в СД 2 типа у большинства пациентов, а также способствует снижению HbA1c и инсулинемии у больных СД 2 типа с коморбидным гипогонадизмом.

В серии исследований при участии мужчин с гипогонадизмом, страдающих также СД 2 типа и метаболическим синдромом (МС), получавших в дополнение к диете и лечебной физкультуре ТЗТ гелем тестостерона, доля пациентов, соответствующих критерию IDF тяжести МС, сократилась со 100 до 37 %, а в группе контроля — лишь до 87 %. Достоверно уменьшился и уровень HbA1c — с 7,5 до 6,3 %. В группе плацебо это значение сократилось только до 7,1 %. Показательно, что через год наблюдения ни один из больных контрольной группы не достиг целевого значения HbA1c (менее 6,5 %) в отличие от 87 % мужчин, получавших гель тестостерона. Назначение геля тестостерона привело и к достоверно более

выраженному снижению ИР по показателю индекса НОМА-IR, чем в контрольной группе. ТЗТ имеет приемлемый профиль безопасности. Исследования убедительно доказали, что повышение риска рака простаты в результате такого лечения — это миф. ТЗТ не только не повышает вероятность таких неблагоприятных исходов, как инфаркты и инсульты и другие сердечно-сосудистые события, а также риск смерти от любых причин, но и, наоборот, связана с существенным снижением риска общей смертности. Но в зарубежном исследовании 2016 года эта закономерность статистически значимо проявилась только при длительности лечения 35 месяцев. Только тогда суммарная частота общей смертности сократилась с 7–17 % в контрольной группе до 7–9 % в группе получавших ТЗТ, а при двух- и девятимесячной терапии эффект отсутствовал.

Противопоказаний к ТЗМ не так много. Это рак простаты и молочных желез у мужчины, желание иметь детей и проведение с этой целью репродуктивной реабилитации, уровень гематокрита свыше 54 %, хроническая сердечная недостаточность класса III–IV по NYHA. Большой возраст сам по себе не является противопоказанием — ТЗТ можно проводить пожизненно. На ее фоне обязателен мониторинг простатспецифического антигена (ПСА), гемоглобина и гематокрита, а также регулярные УЗИ простаты. В то же время еще с 2018 года согласно всем последним обновлениям КР Европейской ассоциации урологов противопоказаниями к ТЗТ больше не являются ни повышенный уровень ПСА, ни выраженные неблагоприятные симптомы со стороны нижних мочевых путей, в том числе и при аденоме простаты. ☺

Александр Орлов, к.м.н.

phs Фармстандарт
<https://pharmstd.ru/>

**ГЛЯДЯ В БУДУЩЕЕ,
СОЗДАЕМ НАСТОЯЩЕЕ**

Реклама

Гипергликемия ургентных состояний у пациентов без сахарного диабета

В связи с высокой частотой развития и негативными последствиями проблема гипергликемии у пациентов без сахарного диабета (СД), находящихся в критическом состоянии, приобретает все большую актуальность.



Леонид
Юльевич
МОРГУНОВ

Д.м.н., профессор ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», зав. эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ», Москва

Частота стрессовой гипергликемии (СГ) варьирует в пределах от 40 до 90 %. Гипергликемию выявляют почти у половины больных без СД в течение 48 часов после их поступления в отделения интенсивной терапии (ОИТ). Повышение уровня глюкозы в сыворотке крови наблюдается у более чем 50 % пациентов в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ), у 40 % — в любых критических состояниях и у 80 % — после кардиохирургических вмешательств, причем у 80 % из них гипергликемия не имеет предшествующего анамнеза диабета. СГ — независимый маркер прогноза тяжести заболевания, а ее величина ассоциируется с более высокой (в 2–3 раза чаще) смертностью у пациентов без СД по сравнению с диабетиками. Стресс-индуцированная гипергликемия (уровень более 7,8 ммоль/л у пациентов в критическом состоянии) связана с плохим прогнозом. Риск госпитальных осложнений также коррелирует со степенью гипергликемии, при этом более высокий наблюдается у пациентов без анамнеза СД, а улучшение гликемического контроля снижает частоту осложнений и смертности.

СГ как часть адаптивной реакции обмена веществ у находящихся в критических состояниях:

- возникает вследствие дисбаланса между секрецией инсулина и развивающейся инсулинорезистентностью (ИР);
- обусловлена подавлением секреции инсулина на фоне адренергической стимуляции;
- основана на нейроэндокринных и иммунных механизмах, ведущих к продуцированию глюкозы печенью путем глюконеогенеза и гликогенолиза;
- включает в себя гипергликемию, ИР и гиперинсулинемию, возникающие вследствие избыточного выброса глюкокортикоидов и катехоламинов. У пациентов хирургического профиля в критическом состоянии чувствительность к инсулину снижена на 50–70 % по сравнению со здоровыми людьми, а степень ИР коррелирует с тяжестью состояния, индексом массы тела и энергетическими потребностями.

Наряду с провоспалительными цитокинами — фактором некроза опухоли, интерлейкинами-1, -6 и т.д., ИР и гиперинсулинемия активируют липолиз, повышая содержание свободных жирных кислот, что приводит к угнетению аэробного окисления глюкозы, усугубляет глюконеогенез и способствует еще большему повышению уровня глюкозы. Гипергликемия критических состояний (ГГКС) также потенцирует оксидативный стресс, дисфункцию мито-

хондрий, апоптоз и альтерацию тканей и в конечном итоге приводит к органной недостаточности. ГГКС возникает у пациентов с тяжелыми заболеваниями и предшествующей нормальной толерантностью к глюкозе, ее уровень после инволюции острого состояния возвращается к нормальному. Хотя механизмы, лежащие в ее основе, включают выброс кортикостероидов, катехоламинов и провоспалительных медиаторов, гипергликемия у таких больных может быть обусловлена и ятрогенными причинами, например введением симпатомиметиков, глюкокортикоидов и парентеральных растворов с декстрозой. У ряда пациентов с СГ в дальнейшем развивается СД. Заболеваемость СД 2 типа после перенесенного критического состояния составляет 4,8 %, а риск развития СД у больных с гипергликемией, вызванной стрессом, примерно вдвое выше, чем у пациентов без нее.

В последние годы доктрину СГ сменила концепция дисгликемии и ее трех доменов (гипер- и гипогликемии, а также вариабельности гликемии — ВГ), каждый из которых независимо связан с повышенным риском смертности. Современные достижения



в непрерывном мониторинге глюкозы могут снизить ВГ и частоту гипогликемии. К значительной ВГ приводит лечение вазопрессорами, кортикостероидами, использование энтерального и парентерального питания (ПП), а также прекращение этой терапии. Ретроспективные исследования показали тесную взаимосвязь между ВГ и увеличением смертности. Связь между средним уровнем гликемии, высокой ее вариабельностью и смертностью в ОИТ сильнее у недиабетиков по сравнению со страдающими СД. Пациенты в критическом состоянии вследствие развившихся патологических механизмов метаболического стресса также становятся более восприимчивыми к инфекциям, приводя-

щим к росту заболеваемости и смертности. Большинству находящихся в ОИТ рекомендован целевой уровень гликемии между 7,8 и 10,0 ммоль/л. При ее уровне выше 10 ммоль/л должно быть начато внутривенное введение инсулина с поддержанием гликемии в интервале от 7,8 до 10,0 ммоль/л, а это не просто и повышает риск потенциально опасной гипогликемии, которая провоцирует неблагоприятные эффекты, их клиническую эволюцию и увеличивает летальность.

У пациентов в критическом состоянии метаболизм глюкозы находится в стадии аллостаза, что приводит к увеличению периферической резистентности к инсулину, вызывает дисбаланс функции бета-клеток, увеличивая секрецию инсулина для поддержания уровней глюкозы в плазме в пределах нормы. Опубликованы многочисленные исследования о коррекции инсулином стресс-индуцированной гликемии и ее вариабельности, а так как ВГ независимо связана с увеличением летальности у пациентов в критическом состоянии, протоколы лечения должны быть нацелены и на ее устранение.

У пациентов в критическом состоянии наблюдается плохая периферическая перфузия, поэтому количество глюкозы, достигающей периферического русла, невелико. Соответственно и измерения глюкозы в капиллярной крови становятся менее показательными, чем в артериальной и венозной. Постоянный мониторинг глюкозы в реальном времени поможет прогнозировать развитие гипо- и гипергликемии, способствуя четкой коррекции дозы инсулина и уменьшению ВГ.

ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ

В более ранних исследованиях предполагалось, что жесткий контроль гликемии (целевой уровень — 80–110 мг/дл) улучшает клинические исходы у находящихся в ОИТ, но дальнейшие работы зафиксировали повышенную смертность таких больных по сравнению с группой более мягкой коррекции уровня сахара крови. Хотя интенсивная инсулиноterapia успешно используется для коррекции гликемии у пациентов без СД, особенно хирургического профиля, снижая риск гнойных осложнений и смертности, однако она ассоциируется с высокой частотой гипогликемии, что может нейтрализовать ее потенциальные преимущества. Противоречивые результаты могут объясняться различиями в профильности больных в критическом состоянии и коррекцией гипергликемии с использованием различных протоколов лечения. Роль гипогликемии как неизбежного следствия интенсивной инсулинотерапии окончательно не ясна у пациентов с тяжелыми заболеваниями: она может быть как маркером их тяжести, так и непосредственно связанной с развитием неблагоприятных последствий.

СГ определяется как уровень глюкозы в крови выше 140 мг/дл у больного без анамнеза СД и при уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) выше 6,5 %. Не существует унитарного оптимального диапазона гликемии для любых пациен-

тов с тяжелыми заболеваниями, и цель должна определяться в каждом конкретном случае. Кроме того, методы достижения рекомендованных уровней гликемии часто оказываются неэффективными, о чем свидетельствует исследование NICE-SUGAR, в котором менее половины больных достигли поставленной цели. Использование и стандартизация новых методов мониторинга глюкозы способны помочь пациентам достичь желаемых уровней глюкозы с большей безопасностью; рекомендованный целевой диапазон гликемии — 140–180 мг/дл. Оценка долгосрочного прогноза больных в критических состояниях с жестким контролем гликемии, поступивших в ОИТ в течение года, показала, что такие пациенты находились в более тяжелом состоянии, у них отмечался худший прогноз: острая почечная недостаточность (51,0 % против 18,5 %, $p < 0,001$), тяжелая нейропатия (16,7 % против 5,6 %, $p < 0,001$), более высокая смертность во время пребывания в ОИТ (60,7 % против 17,7 %, $p < 0,001$) и в течение 2 лет после выписки (77,5 % против 23,4 %, $p < 0,001$). Есть и положительные эффекты жесткого гликемического контроля и лечения находящихся в критическом состоянии. Так, опыт шести с половиной лет, полученный при обследовании 5365 пациентов, показал значительное снижение смертности у терапевтических и хирургических больных при жестком контроле, за исключением пациентов с тяжелой травмой.

Выводы основных клинических исследований оценки эффективности интенсивной коррекции гликемии в ОИТ неоднозначны. Достижение строгого нормогликемического целевого диапазона путем внутривенного введения инсулина привело к снижению смертности на 32 % по сравнению с более гибким контролем глюкозы в хирургической реанимации. Аналогичное исследование поступивших в ОИТ выявило снижение смертности только среди пациентов, которые находились здесь более 3 суток, хотя различий в общей смертности не отмечалось. Кроме того, в подгруппе пациентов, пребывавших в ОИТ менее 3 суток, смертность была выше в группе интенсивной терапии, чем в группе нежесткого контроля.

Гипергликемия часто встречается у пациентов без СД при остром ишемическом инсульте и ассоциируется с плохим клиническим исходом, повышает нейротоксичность, увеличивает объем инфаркта мозга, активирует воспаление и негативно влияет на сосудистую сеть мозга. Интенсивная инсулиноterapia у пациентов с инсультом продемонстрировала противоречивые результаты, а ВГ оказалась предиктором неблагоприятного исхода. Хотя предотвращение СГ может обеспечить клиническую нейропротекцию, сохраняется спор о том, достигается ли она при нормогликемии. Для решения этого вопроса сравнили изменения в микроглии, астроцитах и нейронах у пациентов с неконтролируемой, умеренно контролируемой гипергликемией и нормогликемией во время критического состояния. У больных с неконтролируемой гипергликемией выявлено увеличе-

Гипергликемия urgentных состояний у пациентов без сахарного диабета

<<< Окончание, начало статьи на с. 8

ние активации микроглии в 3,7–6,0 раза, в 54–95 % случаев — уменьшение количества и низкая активация астроцитов, более чем девятикратное увеличение нейронального и глиального апоптоза и полуторадвукратное увеличение количества поврежденных нейронов в гиппокампе и коре лобной доли (все $p \leq 0,050$). Большинство из этих аномалий нивелировались умеренной гипергликемией и практически отсутствовали при нормогликемии. Коррекция гипергликемии инсулином во время критического состояния уменьшала неврологические нарушения, причем активация микроглии оказалась самым ранним потенциально предотвратимым событием.

В исследовании 933 пациентов с ишемическим инсультом и стрессовой гипергликемией режим многократных инъекций инсулина повышал показатели летальности, однако ассоциировался с улучшением неврологической симптоматики по сравнению с традиционной схемой инсулинотерапии через 30 дней после инсульта.

Метаанализ 15 исследований СГ у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) показал увеличение относительного риска летального исхода в 3,9 раза у больных без СД с уровнем глюкозы при поступлении $\geq 6,1$ ммоль/л по сравнению с пациентами с нормогликемией. Однако неизвестно, связан ли режим многократных инъекций инсулина с лучшими результатами выживаемости при ОИМ. В исследовании DIGAMI пациентов рандомизировали на группы в зависимости от инфузии инсулина/глюкозы в течение первых 24 часов, после чего проводилось подкожное введение инсулина пролонгированного и короткого действия 4 раза в день в течение не менее 3 месяцев или стандартное лечение СД по усмотрению врача. Хотя у получавших инфузию инсулина/глюкозы регистрировалось небольшое снижение внутрибольничной и 3-месячной летальности, осталось неясным, было ли это преимущество вызвано интенсивной инсулинотерапией или назначенной позднее базально-болюсной.

В исследовании 263 пациентов отделения сосудистой хирургии интенсивный контроль гликемии был связан с уменьшением смертности от всех причин, а также от ИМ и острой сердечной недостаточности. Мягкий режим инсулинотерапии (целевой диапазон гликемии: 110–150 мг/дл) во время пребывания в стационаре перенесших операцию на сердце также ассоциировался со снижением уровня инфицирования на 6 % и смертности от осложнений фибрилляции предсердий — на 12 % с учетом межгрупповых различий.

Взаимосвязь между интенсивной инсулинотерапией и тяжестью сепсиса проанализировали в многоцентровом рандомизированном исследовании VISEP, где ее сравнивали с традиционным лечением. Преимуществ интенсивной инсулинотерапии у пациентов с тяжелым сепсисом не оказалось; исследование было остановлено по соображениям безопасности, учитывая высокий риск развития гипогликемии.

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА

Лечение гипергликемии у пациентов с ожирением, находящихся в критическом состоянии, также непростая задача из-за сопутствующей патологии, включающей сердечно-сосудистую, дислипидемию, ночное апноэ и дыхательную недостаточ-

ность, стеатогепатит, хронические заболевания почек и гипертонию. Метаболические процессы при ожирении несколько иные, особенно у обладающих высокой резистентностью к инсулину — маркеру метаболического синдрома. Положение усугубляется измененной фармакокинетикой лекарств у пациентов с ожирением. Патологические метаболические процессы, наблюдаемые при ожирении, усиливают уже имеющиеся изменения при критических состояниях. Ускоряется протеолиз, высвобождаются аминокислоты, необходимые для восстановления тканей, иммунной защиты и синтеза реагентов острой фазы.

Гиперкалорийное питание, особенно углеводами, может привести к увеличению заболеваемости (включая гипергликемию), гепатостеатозу, респираторной недостаточности с высокой продолжительностью искусственной вентиляции легких и подавлением иммунитета. Но результаты исследований режимов гипокалорийного и зукалорийного питания у критически больных пациентов с тяжелой формой ожирения противоречат друг другу.

Несмотря на дискуссии о дозе и компонентах нутритивной поддержки, существует консенсус в отношении того, что питание должно быть обеспечено предпочтительно энтеральным путем и начинаться в ОИТ максимально быстро. Нутритивная поддержка гипокалорийным и высокобелковым питанием (при котором выполняется потребность в 60–70 % калорийности) способствует устойчивой потере веса, обеспечивая при этом достаточное поступление белка для достижения нейтрального или слабopоложительного баланса азота, уменьшения потери мышечной массы и заживления ран. Однако у пациентов с большой массой тела толерантность к глюкозе снижена, поэтому им необходимы более высокие дозы инсулина.

Во время критических состояний катаболизм белков становится более интенсивным. Сохранение функции желудочно-кишечного тракта путем применения энтерального питания является «золотым стандартом». Однако, если потребление белка и калорий недостаточно в течение первых трех дней пребывания в ОИТ, для снижения заболеваемости и смертности дополнительно назначается ПП. Энтеральное питание увеличивает риск гипергликемии у пациентов в критических состояниях, при этом ее опасность выше у больных без предшествующего диагноза СД, и, следовательно, возникает вопрос о включении энтерального питания в существующие протоколы инсулинотерапии. Чтобы нивелировать возникающий при этом метаболический дисбаланс, обусловленный гипергликемией, применяются различные режимы инсулинотерапии. Недостаточное питание вследствие критических метаболических и иммунных нейроэндокринных расстройств усугубляется дефицитом энергии и белка начиная с раннего пребывания в ОИТ.

Недостаточное поступление энергии и (или) белка связано с негативным прогнозом, а избыток вводимых углеводов, липидов и (или) белка может привести к гипергликемии, гипертриглицеридемии, печеночной дисфункции и (или) азотемии. Таким образом, необходимы индивидуализация питания с клиническим мониторингом и повторной корректировкой, а также использование соответствующих

протоколов инсулинотерапии при нутритивной поддержке, способной нивелировать гипергликемию, минимизировать ВГ и эпизоды гипогликемии.

Развитие гипергликемии при использовании парентерального и энтерального питания связано с повышенным риском смерти и инфекционными осложнениями. При этом не существует конкретных руководящих принципов эффективной стратегии коррекции гипергликемии при нутритивной поддержке. Управление гипергликемией у таких пациентов должно включать оптимизацию содержания углеводов и введение инсулина внутривенно или подкожно. Эффективной оказалась непрерывная инфузия инсулина и его добавление в мешок с питательной смесью, а подкожное введение инсулина длительного действия с корректирующими дозами инсулина короткого действия превосходило стратегию монотерапии инсулином короткого действия у получающих энтеральное питание пациентов.

При поступлении питательного субстрата с низкой постоянной скоростью при помощи инфузomата с регулярным контролем уровня гликемии удается избежать резких колебаний сахара крови. Современный стандарт безопасного ПП — это готовые к использованию системы «три в одном». Уменьшение концентрации декстрозы в ПП, а также выбор энтеральной формулы, в которой содержание углеводов невелико, — вот общепринятая стратегия, применяемая на практике, при которой рекомендовано осуществлять синхронизацию питания с внутривенной или подкожной инсулинотерапией, соотносящейся с физиологическим действием инсулина у пациентов, получающих нутритивную поддержку.

Оценить эффективность и безопасность перехода от непрерывной внутривенной инфузии инсулина короткого действия (или интенсивной терапии инсулином короткого действия) к подкожному введению инсулина НПХ (NPH) больным в критическом состоянии, получавшим энтеральное питание, было целью исследования пациентов с тяжелой травмой. Целевой уровень гликемии составил 70–149 мг/дл. 32 пациента первой группы были переведены с непрерывной инфузии инсулина короткого действия на НПХ с коррекционной терапией инсулином короткого действия. 34 пациентам второй группы добавили НПХ в их предшествующую терапию инсулином короткого действия. У 38 % пациентов регистрировался уровень гликемии ниже 60 мг/дл, а у 9 % — ниже 40 мг/дл. Гипогликемию чаще выявляли у пациентов старшего возраста ($p < 0,010$), у них же отмечалась большая ВГ ($p < 0,010$) или худшие значения HbA1c ($p < 0,050$). Терапия инсулином НПХ с коррекцией инсулином короткого действия была эффективной для достижения концентрации глюкозы крови в пределах 70–149 мг/дл в течение большей части суток.

Применение ПП может привести к гипергликемии у пациентов с резистентностью к инсулину, что увеличивает частоту осложнений. Ее коррекция требует инсулинотерапии, причем инсулин можно вводить подкожно, внутривенно через инфузomат или путем добавления его непосредственно в ПП. Последний метод потенциально привлекателен: можно вводить инсулин внутривенно с постоянной скоростью наряду с углеводами, а у гипотрофичных пациентов с тонкой подкожной клетчаткой это способ предотвратить потребность в частых инъекциях инсулина.

Несмотря на потенциальные преимущества, добавление инсулина в ПП остается

спорным в основном в отношении биодоступности инсулина при ПП и связанных с этим рисках гипогликемии. Добавление инсулина в ПП может обеспечить эффективную коррекцию и снижение частоты гипогликемии на короткий период; этот метод выгодно отличается от использования препаратов длительного действия инсулина. Диапазон доступности инсулина при использовании ПП довольно широк и составляет от 44 до 95 % в зависимости от типа используемого для ПП контейнера и добавок витаминов и микроэлементов.

Проспективное когортное контролируемое исследование пациентов, получающих ПП, которым начинали вводить инсулин, если половина или более измерений гликемии в первые 24 часа после начала ПП превышали 140 мг/дл, показало, что средний уровень гликемии после начала терапии инсулином составил 138 ± 37 мг/дл для пациентов основной группы и 159 ± 46 мг/дл — контрольной ($p < 0,0001$). Доля значений гликемии в целевом диапазоне 80–140 мг/дл составляла 60 % в основной группе и 35 % — в контрольной ($p < 0,0001$). Эпизоды гипогликемии, определяемой как уровень сахара крови ниже 80 мг/дл, регистрировались редко, но чаще в основной группе (3 % против 1 %, $p = 0,0120$). Не отмечалось различий в суммарной суточной дозе инсулина между группами, хотя пациенты основной группы получали, как правило, базальный инсулин (общая суточная доза — 93 %), тогда как контрольной — преимущественно инсулин короткого действия (общая суточная доза — 66 %). Доза инсулина пролонгированного действия, применяемая для коррекции индуцированной ПП гипергликемии в основной группе, превосходила дозировку инсулина, вводимого *ad hoc*, а совместное введение инсулина с углеводами в ПП приводило к улучшению гликемического контроля и низкой частоте гипогликемии.

При лечении гипергликемии часто наблюдается ИР, вызванная стрессом. В протокол терапии пациентов в критическом состоянии с гипергликемией, резистентной к инсулину, может быть включен метформин. Так, в одном из исследований 51 пациент без СД с уровнем сахара в крови более 130 мг/дл в течение трех дней получал интенсивную инсулинотерапию (50 МЕ) или метформин (1000 мг дважды в день). Клиническая оценка проводилась согласно шкалам APACHE II и комы Глазго. Определялись уровень сахара крови, среднее артериальное давление (АД), pH, HCO_3 и уровень лактата. Восемь пациентов вышли из исследования, а 21 из оставшихся был назначен инсулин и 23 — метформин. Хотя целевой уровень гликемии (менее 130 мг/дл) был достигнут через 3 дня лечения метформином ($p < 0,010$), не выявлялось существенной разницы в уровне гликемии, АД, pH и HCO_3 в группе инсулина по сравнению с группой метформина. Результаты оказались сопоставимыми при оценке по шкалам APACHE II и комы Глазго, что заставляет задуматься об изменении протоколов лечения стресс-индуцированной гипергликемии.

Важность коррекции гипергликемии у пациентов в критическом состоянии сомнений не вызывает. Однако используемые протоколы инсулинотерапии в достаточной степени не отработаны, а постоянное мониторирование уровня гликемии современными системами малодоступно. Необходимо разработать протоколы коррекции гипергликемии у пациентов различного профиля, находящихся в ОИТ, с учетом их возраста, массы тела, получаемой нутритивной поддержки, сопутствующей патологии и тяжести состояния. 📌

Алоглиптин и пиоглитазон — плодотворный союз в борьбе с сахарным диабетом 2 типа

На XIX Московском городском съезде эндокринологов «Эндокринология столицы — 2023» состоялось пленарное заседание в форме диалога экспертов. Член-корреспондент РАН Н.А. Петунина и профессор О.Д. Остроумова обсудили возможности улучшения прогноза у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с высоким кардиометаболическим и цереброваскулярным риском в соответствии с последними рекомендациями ADA и EASD.



Нина Александровна ПЕТУНИНА

Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва



Ольга Дмитриевна ОСТРОУМОВА

Д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

ПРОАКТИВНЫЙ ПОДХОД

Н.А. Петунина выразила убеждение, что пациенты получают немалую пользу, если их врачи будут руководствоваться ПРОактивным подходом в управлении СД 2 типа, и напомнила его основные принципы, изложенные в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) 2022 года. Следует выбирать комбинации противодиабетических препаратов для преодоления терапевтической инерции. Если уже на старте терапии HbA1c выше 8,5 %, необходимо сразу приступить к комбинированной терапии, а молодых больных с СД 2 типа начинать лечить таким же образом независимо от уровня HbA1c. Целесообразно изначально рассмотреть возможность комбинированной терапии тех пациентов, которым поэтапный подход задержал бы доступ к препаратам, обеспечивающим кардиоренальную протекцию. Когда требуется дополнительное снижение гликемии, не стоит заменять один препарат другим той же группы. Лучше добавить средство с иным механизмом действия. Для снижения лекарственной нагрузки и повышения комплаенса следует отдавать предпочтение фиксированным комбинациям (ФК). Перед тем как обсудить одну из таких ФК, Нина Александровна предложила остановиться подробнее на двух ее компонентах — алоглиптине (Випидия®, производство компании «Штада») — представителе класса глиптинов, или ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4), и пиоглитазоне — препарате из группы тиазолидиндионов.

КАРДИО- И НЕФРОБЕЗОПАСНОСТЬ

Профессор О.Д. Остроумова рассказала о позиции иДПП-4 в новом консенсусе ADA/EASD. Препараты данного класса нейтрально влияют на вес, обладают отличным профилем безопасности, в том числе кардиоваскулярной, и минимальным риском гипогликемий. Использование комбина-

ции иДПП-4 с метформином уже на старте лечения существенно улучшает гликемический контроль по сравнению с поэтапным назначением этих средств. Например, комбинация алоглиптина (12,5 мг) и метформина (1000 мг) уменьшала HbA1c на 1,55 %, тогда как монотерапия метформином и алоглиптином обеспечивала снижение максимум на 1,1 %. В РФ сегодня доступна ФК Випдомет® («Штада») — алоглиптин (12,5 мг) и метформин (500, 850 или 1000 мг). Исследование ENDURE доказало преимущество этой ФК по удержанию гликемического контроля на протяжении двух лет перед производным сульфонилмочевины глипизидом, а исследование EXAMINE подтвердило преимущество уже в течение трехлетнего лечения.

Примечательно, что метаанализ CRADDY выявил у алоглиптина самую высокую сахароснижающую эффективность среди всех иДПП-4. Вероятность достижения гликемии HbA1c ≤ 7 % при лечении этим препаратом составляла 56 %, а у остальных иДПП-4 — не более 41 %. Оценка кардиологической безопасности алоглиптина проводилась в исследовании EXAMINE, в котором участвовали 5380 пациентов с СД 2 типа, перенесших острый коронарный синдром. Практически одинаковой между группами алоглиптина и плацебо оказалась частота достижения не только тройной конечной точки MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт или инсульт), но и пятикомпонентной — сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт, нестабильная стенокардия, госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В группе пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² терапия алоглиптином показала снижение тройной комбинированной конечной точки MACE на 19 %. У пациентов, находившихся на двойной сахароснижающей терапии при включении в исследование, добавление алоглиптина в состав комбинированной терапии приводило к дополнительному снижению HbA1c на 0,5 % и было связано с достоверным снижением риска сердечно-сосудистой и смерти от всех причин на 51 % (p = 0,010, NNT = 34) и 48 % (p = 0,033, NNT = 37) соответственно. Это говорит об очень высокой кардиологической безопасности алоглиптина. Исследование EXAMINE продемонстрировало высокий профиль безопасности алоглиптина и на всех стадиях хронической болезни почек.

ПРИЗНАННАЯ ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ

Далее Н.А. Петунина обратилась к препарату пиоглитазон. Последние международные руководства (консенсус ADA/EASD 2022 года и обновленные стандарты ADA 2023 года) рекомендуют отдавать предпочтение представителям органопротективных классов противодиабетических препаратов, в число которых включен и пиоглитазон, при лечении больных СД 2 типа и ССЗ или с их высоким риском либо с коморбидным неалкогольным стеатогепатитом, причем вне зависимости от предшествующей терапии метформином. Пиоглитазон рекомендуется в низких дозах, например 15 мг, так как они связаны

с меньшим риском нежелательных явлений без потери клинического эффекта. В стандартах ADA 2023 выделена отдельная ниша для применения пиоглитазона с целью снижения риска инсульта или инфаркта у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе и признаками инсулинорезистентности или предиабетом (уровень доказательности А).

Мощное профилактическое влияние пиоглитазона в отношении риска ОНМК доказано в многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях PROactive и IRIS. В первой работе на фоне терапии данным препаратом показано снижение на 47 % риска повторного инсульта у больных СД 2 типа с ССЗ в анамнезе. Во второй — такой же риск уменьшился на 28 % у пациентов с предиабетом и ОНМК в анамнезе. В 2023 году опубликованы данные корейского исследования, доказавшего, что на фоне терапии пиоглитазоном больных с СД 2 типа развивается и нейропротективный эффект. Относительный риск деменции у них, по данным четырех- и десятилетнего наблюдений, снизился, по сравнению с контроль-

ной группой, на 37 и 16 % соответственно. Доказано и кардиопротективное действие пиоглитазона, более значимое у пациентов с ССЗ. Позитивное влияние препарата на сердечно-сосудистую систему обусловлено не только его сахароснижающим действием, но и многими плейотропными эффектами — снижением артериального давления и концентрации воспалительных маркеров жировой ткани, улучшением липидного профиля, суррогатных маркеров атеросклероза (толщина комплекса интимедиа в исследовании CHICAGO и объем атеросклеротической бляшки в PERISCOPE) и функций эндотелия. Также исследования PROactive и IRIS подтвердили, что пиоглитазон уменьшал риск неблагоприятных событий — и точки MACE, и отдельно — риск повторного инфаркта или инсульта.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ТАНДЕМ

Препарат Инкресинк® («Штада») — ФК алоглиптина и пиоглитазона (25 + 15 или 25 + 30 мг) не только сохранил весь мультимодальный спектр противодиабетических и плейотропных воздействий этих средств, но и обеспечил достижение ряда аддитив-

Окончание на стр. 12 >>>

ПОСТАВЬ ДИАБЕТ на паузу

Випидия®
алоглиптин

↓ нефатального ИМ*
-14%

Випдомет®
алоглиптин+метформин

↓ MACE***
-19%

↓ СС смертности*
-39%

Единственный иДПП-4*, показавший снижение риска СС осложнений** у пациентов СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 кв. м^{2,3}

*По результатам проведенного субанализа исследования EXAMINE² в подгруппе пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² ИМ - инфаркт миокарда

**Конечная точка MACE - большие нежелательные (неблагоприятные) сердечно-сосудистые события. Комбинированная конечная точка времени до развития всех случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода.

1. Ferreira, et al. BMC Medicine. 2020; 18: 165. URL: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01616-8>.

2. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013; 369(14):1327-1335. doi:10.1056/NEJM a1305889

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

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

100825, АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салганская, 7. Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00. Факс: +7 (831) 430-72-15, www.stada.ru.

Для просмотра инструкции по применению отсканируйте QR-код:

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

Реклама

Город-миллионник внутри столицы

<<< Окончание, начало статьи на стр.1

ненных шприц-ручками. Инсулиновые же шприцы и флаконы больше не заказываются. Быстрыми темпами увеличивается доля наиболее современных препаратов — аналогов инсулина, назначаемых московским больным СД. С 2019 по конец 2022 года она возросла в общей структуре инсулиновых препаратов с 82 до 89 %.

С 01 января 2021 по 01 января 2023 года практически в 3 раза больше больных с СД 2 типа и сопутствующей хронической

сердечной недостаточностью (ХСН) стали принимать иНГЛТ-2 (17 и 52 % от общего числа больных СД с ХСН соответственно). Учитывая выраженные кардиопротективные эффекты этих препаратов, иНГЛТ-2 сразу же назначаются пациентам с указанной коморбидностью. Правильность выбора в пользу все более широкого назначения московским пациентам современных инновационных сахароснижающих препаратов с кардио- и нефропротективными свойствами подтверждают резуль-

таты четырехлетнего наблюдательного исследования CARDIA-MOS. Здесь в реальной клинической практике оценивали влияния иНГЛТ-2 дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина. Общая смертность пациентов, принимавших эти препараты, сократилась на 35 % по сравнению с контрольной группой. В группе принимавших дапаглифлозин ожидаемое увеличение продолжительности жизни составляет 3,8 года для пациентов в возрасте 50 лет и 1,4 года — в 75 лет.

Примечательно, что в исследовании профессора Т.Н. Марковой и ее коллег по ГКБ № 52 ХСН выявили у 58 % паци-

ентов, госпитализированных с диагнозом «СД 2 типа». Причем 35 % этих больных имели также хроническую болезнь почек (ХБП) продвинутой стадии. Практически всем (89 %) пациентам с установленным диагнозом ХСН назначили препараты из группы иНГЛТ-2.

«Итак, прошел еще один год нашей совместной работы во благо московских пациентов, — подытожил свое выступление М.Б. Анциферов. — Большое спасибо всем коллегам за самоотверженный труд и поддержку городской эндокринологической службы!»

Александр Рылов, к.м.н.

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

Современные возможности комплексной кардиоренальной защиты

<<< Окончание, начало статьи на стр.3

ИТОГИ ТЕРАПИИ

«С середины 2010-х в мире накопилась обширная доказательная база, демонстрирующая кардио- и нефропротективные эффекты глифлозинов, — сообщил Николай Александрович Демидов. — Но воспроизводимы ли эти эффекты в реальной клинической практике, в том числе при лечении пациентов, госпитализированных в стационары нашего города? Чтобы ответить на этот вопрос, в 2017–2020 годах мы провели наблюдательное исследование CARDIO-MOS, в котором были проанали-

зированы результаты влияния применения дапаглифлозина на такие показатели, как общая смертность и некоторые другие ключевые параметры. В исследование вошли 499 пациентов с СД 2 типа. Кроме дапаглифлозина, наши пациенты получали такие сахароснижающие средства, как метформин, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и инсулины.

Терапия дапаглифлозином в условиях клинической практики ассоциирова-

лась со снижением относительного риска смерти от всех причин на 39 %, в том числе у мужчин — на 34 % и у женщин — на 46 %. А у пациентов с подтвержденным ССЗ риск общей летальности сократился на 47 %. В итоге ожидаемая продолжительность жизни должна вырасти на 1,4–3,7 года в зависимости от того, в каком возрасте пациент начал получать дапаглифлозин.

Метаанализ трех исследований реальной клинической практики, куда вместе с московским анализом были включены результаты исследований скандинавских стран и США, продемонстрировал снижение на фоне лечения дапаглифлозином риска крупных сердечно-сосудистых событий (точка MACE) на 27 % и сердечно-

сосудистой смертности на 33 %. Терапия дапаглифлозином также привела к достоверному снижению HbA1c в среднем на 0,4 % начиная с третьей недели лечения и сокращению массы тела и ее индекса (ИМТ) в среднем на 2,5 и 4,9 кг/м² соответственно.

Таким образом, мы установили, что дапаглифлозин обладает кардиопротективными свойствами, продемонстрированными как в крупных рандомизированных клинических исследованиях, так и в реальной московской клинической практике. Результаты нашей работы позволяют рекомендовать препарат для лечения широкой популяции больных СД 2 типа. 🌱

Александр Орлов, к.м.н.

ИНТЕРВЬЮ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Метаболическая память при сахарном диабете 2 типа

<<< Окончание, начало статьи на стр. 5

мерно жестким, а потому деструктивным гликемическим контролем. И если врач перегнет палку, например, решив слишком быстро добиться «хороших» сахаров, эта «палка» ударит по пациенту тяжелыми гипогликемиями, что и случилось в исследовании ACCORD. Его досрочно прекратили в 2008 году вследствие высокой смертности в группе интенсивного контроля. Так вот, безопасность оригинального гликлазида МВ (Диабетона МВ®) в отношении гипогликемий, оцененная в британо-германском исследовании реальной клинической практики CPRD при

участии 10,2 тыс. пациентов (2018), оказалась сопоставимой с безопасностью ситаглиптина, препарата современного класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4. На фоне терапии оригинальным гликлазидом МВ наблюдалось лишь ничтожное число тяжелых гипогликемий — 4,7 случая на 1000 пациенто-лет^{4,5}.

В заключение хотелось бы напомнить о еще одной особенности гликлазида, обнаруженной в исследовании с оригинальным препаратом Диабетон МВ®. Это единственный из всех применяемых в РФ препаратов СМ, в инструкции к которому указано, что с помощью интенсивного гликемического контроля возможно его использование для профилактики микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа — снижения риска нефропатий, ретинопатий, инфаркта и инсульта. 🌱

Роман Кириллов, к.м.н.

1. Stratton I.M., Kohner E.M., Aldington S.J. et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44: 156–63.
2. Neda Laiterapong et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study) *Diabetes Care* 2019; 42: 416–426. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30104301/>
3. Dario Giugliano, Maria Ida Maiorino, Giuseppe Bellastella, Paolo Chiodini, Katherine Esposito. Glycemic Control, Preexisting Cardiovascular Disease, and Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review with Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials and Intensive Glucose Control Trials. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: e012356. DOI: 10.1161/JAHA.119.012356.
4. Khunti K. et al. Diabetes, Obesity and Metabolism. Volume 22, Issue 12 p. 2417–2426 Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes.
5. Khunti K., Godec T.R., Medina J., et al. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: Retrospective data for 10256 individuals from the United Kingdom and Germany. *Diabetes, Obes Metab.* 2018; 20 (2): 389–399. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13083>.

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ

Алоглиптин и пиоглитазон — плодотворный союз в борьбе с сахарным диабетом 2 типа

<<< Окончание, начало статьи на стр. 11

ных эффектов. Так, назначение отдельно алоглиптина на 26-й неделе лечения больных СД 2 типа снизило HbA1c на 1,0 %, пиоглитазона — на 1,2 %, а Инкресинка® (25/30 мг) — достоверно сильнее, на 1,7 %. На фоне монотерапии пиоглитазоном 24 % пациентов достигли целевого уровня HbA1c ≤ 7,0 %, алоглиптином — 34 % и Инкресинком® — 63 %. Таким образом, данная ФК более эффективно и длительно удерживает гликемический контроль, чем оба препарата в монотерапии.

В других исследованиях оценивалась функция β-клеток по соотношению проинсулин/инсулин и индексу НОМА-В. Назначение Инкресинка® сопровождалось достоверно более выраженным улучшением функции β-клеток по сравнению с монотерапией пиоглитазоном или алоглиптином. Чувствительность к инсулину также улучшалась сильнее в группе фиксированной комбинации, чем в группах монотерапии. Лечение Инкресинком® характеризовалось благоприятным профилем переносимости без

увеличения числа НЯ, а риск гипогликемий был сходен с таковым при приеме плацебо. Позитивные влияния Инкресинка® на базовые патофизиологические дефекты СД 2 типа заключаются и в том, что препарат усиливает действие инкретинов, повышает секрецию инсулина, снижает избыточную секрецию как глюкагона, так и глюкозы печенью, увеличивает поглощение глюкозы мышцами, сокращает липолиз и уровень свободных жирных кислот и триглицеридов в крови. Наконец, Инкресинк® снижает уровень высокочувствительного С-реактивного белка и повышает уровень адипонектина.

«Таким образом, — подытожила О.Д. Остроумова, — результаты целого ряда исследований подтвердили, что выбор ФК алоглиптина с пиоглитазоном для достижения стойкого и безопасного контроля гликемии, а также с целью снижения риска кардиометаболических и цереброваскулярных осложнений будет оправданным решением». 🌱

Иван Белокрылов, н.с.