



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2016 | № 3

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УНИКАЛЬНЫЕ ПЕРЕВОДНЫЕ ИЗДАНИЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ



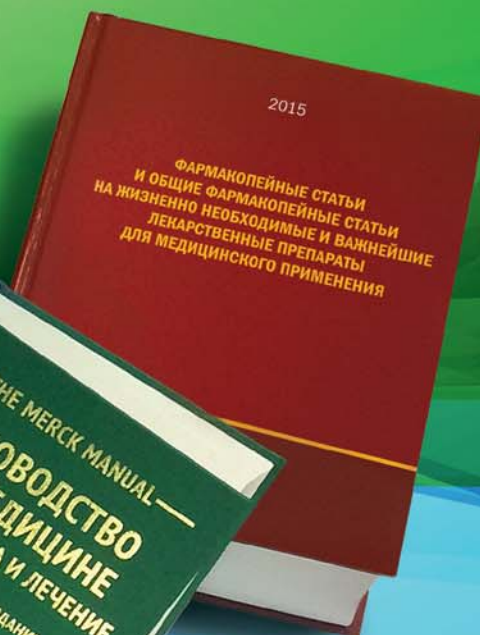
Единственный
в России официальный
перевод Европейской
Фармакопеи

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

издание 8
в ЧЕТЫРЕХ ТОМАХ

Полный перевод на русский язык
Европейской Фармакопеи 8.0,
включая Приложения 8.1-8.3.

Перевод и издание
осуществлены ООО «ГРУППА
РЕМЕДИУМ» в соответствии
с двусторонним соглашением
с Европейским директором
по контролю лекарственных
средств и медицинской помощи
Совета Европы.

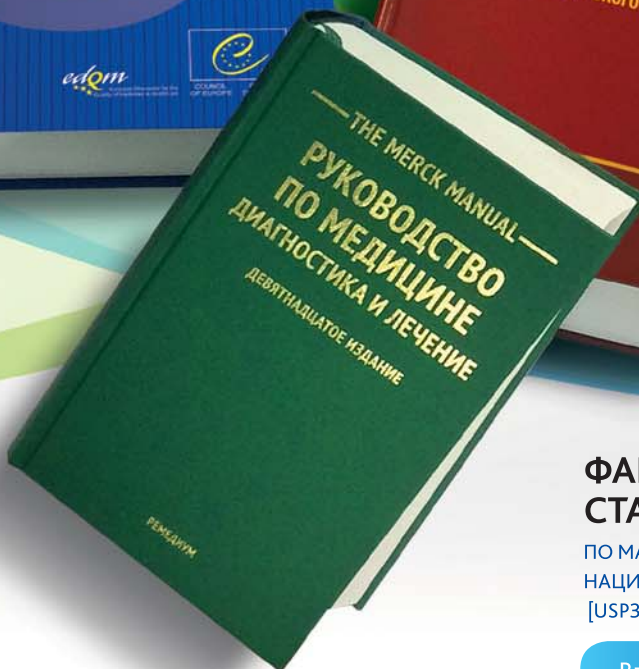


ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ПО МАТЕРИАЛАМ ФАРМАКОПЕИ США –
НАЦИОНАЛЬНОГО ФОРМУЛЯРА
[USP38-NF33]

Впервые!

В соответствии с Перечнем
жизненно необходимых
и важнейших лекарственных
препаратов для медицинского
применения, вступившим в силу
1 марта 2015 г.



The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

ДЕВЯТНАДЦАТОЕ ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное
мировое руководство по
клинической медицине. Переводное
издание-справочник содержит
информацию по всем разделам
медицины, включая необходимые
для практикующего врача знания
о диагностике и подходах к лечению
заболеваний.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ



- Профессиональные издания для всех участников фармрынка
- Создание электронных баз данных
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Аутсорсинг и аутстаффинг персонала
- Организация и проведение мероприятий

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru



медицинский
совет

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ



ASCENSIA
Diabetes Care

Превосходя
стандарты*



Без
кодирования

multi
pulse

Горячая линия:
8 (800) 200-44-43
www.diabetes.ascensia.com.ru

РЕКЛАМА

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №3 (2016) • ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

*Система Контур Плюс превосходит требования действующего стандарта ISO15197:2003, предъявляемые к точности.

Контур Плюс (Contour Plus)

Точность системы мониторинга гликемии Contour Plus (Контур Плюс) помогает принимать более правильные решения

Инновации облегчают самостоятельное тестирование

- **Мультиимпульсная технология** повышает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови¹
- **Передовая технология «Второй Шанс»** позволяет дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения
- **Возможность выбора режима работы (основного или расширенного)** удовлетворяет потребности каждого пациента в области измерения уровня гликемии

Точность, сравнимая с лабораторной^{2,3}

Технология «Без кодирования» предотвращает ошибки, связанные с введением неправильного кода

Программное обеспечение ГлюкоКонтро⁴ предоставляет возможность современного подхода к ведению дневника самоконтроля

¹ Мультиимпульсная технология – разработанная компанией БАЙЕР технология измерения уровня глюкозы в крови, основанная на многократном анализе образца крови для повышения точности результатов.

² Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. Caswell M. et al. Diabetes Technol Ther 2015;3:1-7.

³ Does Technology allow for more? Analytical Evaluation of the CONTOUR® PLUS Glucose Meter. K. Slowinska-Solnica et al. Poster Abstracts, IFCC WorldLab, Istanbul, 22-26 June 2014.

⁴ Программное обеспечение ГлюкоКонтро не входит в комплект.

Горячая линия: 8 (800) 200-44-43
www.diabetes.ascensia.com.ru

РУ № РЗН 2015/2602 от 28.04.2015 г.
№ РЗН 2015/2584 от 28.04.2015 г.



Contour
plus
КОНТУР ПЛЮС

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

РЕКЛАМА



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

В медицине главным лекарством
является сам врач



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения

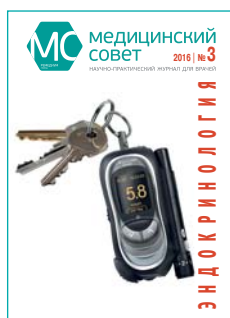


РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
www.remedium.ru
remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro

РЕКЛАМА



№3 2016

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Л.А. ШАРОНОВА, А.Ф. ВЕРБОВОЙ, О.В. КОСАРЕВА
Роль препаратов сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета 2-го типа. 6

И.В. КОНОНЕНКО, О.М. СМЕРНОВА
SGLT2: новые подходы к комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа. 10

О.Ю. ГУРОВА, В.В. ФАДЕЕВ
Место инсулинотерапии в современных подходах к лечению сахарного диабета 2-го типа 18

Е.В. БИРЮКОВА, А.М. МКРТУМЯН
Клиническая эффективность и безопасность линаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. 24

А.С. АМЕТОВ, Т.Ю. ДЕМИДОВА, И.И. КОЧЕРГИНА
Эффективность препаратов метформина в лечении сахарного диабета 2-го типа. 30

■ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

А.Л. ТЕРЕХОВА, Н.А. ПЕТУНИНА
Кардиоваскулярная безопасность в терапии сахарного диабета 2-го типа: фокус на алоглиптин. 38

С.А. УРАЗГИЛЬДЕЕВА, О.Ф. МАЛЫГИНА
Особенности лечения дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа 48

■ КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

С.В. ШАЛАЕВ, З.М. САФИУЛЛИНА
Влияние статинов на риск возникновения новых случаев сахарного диабета 54

А.С. АМЕТОВ, Е.В. ДОСКИНА
Новые возможности лечения пациента с сахарным диабетом и сердечной недостаточностью. Обобщенный российский опыт. 58

■ ДРУГИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

А.С. АМЕТОВ, Л.Л. КАМЫНИНА, О.А. РОЖДЕСТВЕНСКАЯ, Е.Ю. ПАШКОВА
Мужское здоровье при сахарном диабете 2-го типа. Фокус на метаболические и антиоксидантные свойства тестостерона 66

М.Л. МАКСИМОВ, С.С. СОЛОГОВА, О.В. ДРАЛОВА
Ожирение: современные подходы к рациональной фармакотерапии. 72

Т.Б. МОРГУНОВА, В.В. ФАДЕЕВ
Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения. 79

Е.А. ТРОШИНА
Современные аспекты профилактики и лечения йододефицитных заболеваний. Фокус на группы риска 82

Т.Ю. ДЕМИДОВА, И.Н. ДРОЗДОВА, Н.П. ПОТЕХИН, Ф.А. ОРЛОВ
Принципы диагностики и лечения узлового зоба . . 86

■ ПРАКТИКА

Л.Ю. МОРГУНОВ
Вилдаглиптин: известное и неизвестное 92

А.С. АМЕТОВ, Я.В. ПУГОВКИНА, Н.А. ЧЕРНИКОВА
Управление гипергликемией при остром коронарном синдроме. Проблемы и решения 98

■ ДИССЕРТАНТ

А.С. АМЕТОВ, Л.Л. КАМЫНИНА, Н.А. ЧЕРНИКОВА, М.А. ДЖУСОЕВА
Роль и место рационального питания в оптимизации управления сахарным диабетом 2-го типа. 106



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: А.С. Аметов, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

Ишмухаметов А.А., д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

Кляев И.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования

Шестакова М.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

Шляхто Е.Б., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, д.м.н., профессор

Директор по развитию ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»: Екатерина Кордубан

Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»

Генеральный редактор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Наталия Марченко, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, rodpska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).

Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru,

med-socket.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых

коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

ISSN 2079-701X

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

Номер подписан в печать 16 марта 2016 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2016

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунок, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.

Автор обложки: Владимир Цеслер ©



Уважаемые коллеги!

Сахарный диабет (СД) – одна из серьезнейших проблем, масштабы которой продолжают увеличиваться и которая касается людей всех возрастов и всех стран. Основные осложнения сахарного диабета включают в себя гипогликемию, повышенный риск инфицирования, микро- и макроваскулярные осложнения, нейропатию. СД является основной причиной слепоты у взрослых в возрасте 20–75 лет, нетравматических ампутаций нижних конечностей и терминальной стадии почечной недостаточности. Более 50–80% пациентов с СД умирают от сердечноvascularных осложнений. Помимо этого, люди с СД 2-го типа живут почти на 10 лет меньше, чем люди без диабета. Поэтому решение вопросов, связанных с проблемой СД, поставлено во многих странах на государственный уровень.

На современном этапе развития диабетологии общей целью лечения СД является достижение максимально приближенных к физиологическим уровней глюкозы крови без повышения риска гипогликемии и без ущерба для качества жизни больных. В отношении эффективного управления СД существуют убедительные доказательства, свидетельствующие, что улучшение гликемического контроля может значительно уменьшить риск развития поздних осложнений заболевания.

Основой лечения СД 1-го типа является инсулинотерапия, а СД 2-го типа – диетотерапия в сочетании с физической активностью и применение метформина. Общей целью сахароснижающей терапии является достижение и поддержание уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7%. При неэффективности этих мероприятий коррекцию гипергликемии обычно осуществляют комбинацией с другими группами гипогликемизирующих препаратов, модулирующих основные звенья патогенеза диабета. Кроме того, для эффективного управления СД необходимо контролировать уровень липидов крови и связанные с этим метаболические нарушения.

Важнейшую роль в управлении сахарным диабетом играет команда, состоящая из хорошо обученного медицинского персонала (врач, медицинская сестра, специалист по диетотерапии, специалист-психолог), и пациент, хорошо обученный и мотивированный на достижение поставленных целей. Необходимо особо подчеркнуть, что успех терапии во многом зависит от того, насколько пациент вовлечен в программу лечения, насколько он осознает значимость соблюдения плана питания, роль физической активности, какова степень его комплаентности. Мотивация и поведение больного являются очень важными критическими факторами для достижения успеха в лечении СД при составлении терапевтического плана.

Таким образом, все вышесказанное обуславливает необходимость внедрения многофакторного и мультидисциплинарного подхода к управлению СД. Этим вопросам, а также другим проблемам эндокринологии посвящен предлагаемый выпуск журнала «Медицинский совет».

**Александр Сергеевич Аметов, д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России,
заслуженный деятель науки РФ**

ВОЗ СЧИТАЕТ, ЧТО В МИРЕ СЛИШКОМ МНОГО ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Комиссия по ликвидации детского ожирения представила данные о распространённости детского ожирения, а также дала ряд рекомендаций по снижению темпов его распространения. Согласно отчету ЕСНО, на планете больше 41 млн таких детей, причем большинство из них проживает в странах с низким и средним уровнем дохода.

В 1990 г. избыточный вес имели 4,8% детей до пяти лет. К 2014 г. слишком полных детей стало 6,1%. В количественном выражении число детей с лишним весом выросло с 31 до 41 млн. В странах с доходами ниже среднего число детей, страдающих избыточным весом, увеличилось более чем в два раза – с 7,5 до 15,5 млн. В 2014 г. почти половина (48%) детей до пяти лет с лишним весом или ожирением проживала в Азии, одна четверть от общего числа – в Африке.

По данным отчета, множество детей растут в условиях, стимулирующих набор избыточного веса и ожирение. На вес детей влияют глобализация и урбанизация, нездоровая среда.

Комиссия сочла распространение вредной пищи и напитков одним из ключевых факторов увеличения числа детей с избыточным весом и ожирением, особенно в развивающихся странах.

ЕСНО рекомендует государствам пропагандировать здоровое питание. При этом правительствам следует всячески ограничивать потребление детьми и подростками вредной еды и напитков с повышенным содержанием сахара. Как считает комиссия, эффективной мерой может быть введение налога на сладкие напитки. Борьбa с сахарной зависимостью с помощью налогов уже начали Мексика, Чили и Франция.

Великобритания собиралась последовать их примеру, но премьер-министр страны Дэвид Кэмерон выступил против «налога на сахар».

Комиссия также советует правительствам стран ВОЗ пропагандировать физическую активность и следить за состоянием здоровья беременных, чтобы ребенок не родился с избыточным весом.



ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ СВЯЗАНА С РОСТОМ ЧЕЛОВЕКА

По мнению авторов исследования, рост оказывает большое влияние на смертность, повышая риск многих заболеваний, независимо от жировой массы тела и других факторов. Люди высокого роста отличаются большей чувствительностью к инсулину, что может объяснить, почему они реже страдают диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Об этом свидетельствуют результаты исследования, опубликованного в журнале *Lancet Diabetes and Endocrinology*. Ранее исследования уже показывали, что у высоких людей снижен риск сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, но при этом чаще повышена вероятность заболеть раком. Одним из механизмов, как полагают исследователи, способным стимулировать увеличение роста, являются инсулин и сигнальные пути инсулинодобных факторов роста. Эти пути, как считается, активируются перекармливанием, в частности высоким потреблением молока, молочных продуктов и другой пищи с животными белками, на разных этапах развития ребенка. Авторы предположили, что высокие люди более чувствительны к инсулину, и у них мало жира в печени. Это, возможно, и объясняет их пониженный риск диабета и заболеваний сердца и сосудов. Однако активация тех же самых сигнальных путей может быть также связана с повышенным риском некоторых видов рака, таких как рак груди, рак толстой кишки и меланома. По мнению ученых, ограничение избыточного питания во время беременности, раннего детства и в период полового созревания позволило бы избежать не только ожирения, но и ускоренного роста у детей и, таким образом, могло бы снизить риск рака во взрослом возрасте.



ПЕРЕСАДКА БЕТА-КЛЕТОК ВОЗМОЖНА БЛАГОДАРЯ СОВРЕМЕННЫМ МАТЕРИАЛАМ

Результаты работы коллектива американских ученых дают надежду на создание средства для лечения сахарного диабета типа 1. В двух публикациях – в журналах *Nature Medicine* и *Nature Biotechnology* – опубликованы исследования, позволяющие планировать трансплантацию клеток поджелудочной железы человеку.

При сахарном диабете типа 1 бета-клетки поджелудочной железы, синтезирующие инсулин, разрушаются из-за аутоиммунного воздействия, и контроль обмена глюкозы нарушается. Лечение состоит во введении препаратов инсулина или его аналогов и в тщательном мониторинге гликемии. Пациенты вынуждены несколько раз в течение дня измерять уровень глюкозы крови и делать уколы. Одним из новых подходов к лечению диабета могла бы стать трансплантация бета-клеток, которые взяли бы на себя и синтез инсулина и контроль гликемии. К сожалению, во всех экспериментах, проведенных ранее, пересаженные клетки поджелудочной железы в конечном итоге уничтожались иммунной системой. Исследователям из Массачусетского технологического института (Massachusetts Institute of Technology) и из Бостонской детской больницы (Boston Children's Hospital) удалось создать материал на основе альгината, который может использоваться для инкапсулирования трансплантируемых клеток. В экспериментах на мышах такие защищенные клетки устраняли диабет на срок до шести месяцев без развития иммунного ответа.

Ограничением метода является то, что альгинатные капсулы при имплантации приматам, и в т. ч. людям, приводят к образованию рубцовой ткани вокруг устройства и к его неэффективности. Продолжением работы стал поиск модификации материала, которая не вызывала бы подобной реакции. Авторы создали библиотеку из 800 модификаций альгината и провели тестирование этих соединений на мышах и приматах.

В конечном итоге выбранное производное альгината было проверено в сочетании с панкреатическими островковыми клетками, полученными из стволовых клеток человека, на линии мышей с сильным иммунным ответом и моделированным диабетом. После имплантации клетки немедленно начали вырабатывать инсулин в соответствии с уровнем глюкозы крови. Контроль гликемии у животных сохранился на протяжении всего эксперимента – в течение 174 дней.

Местная реакция на альгинатное соединение, которое будет использоваться в дальнейшем, была проверена на приматах, и в течение полугода не наблюдалось образования рубцовой ткани.

Изучение новой технологии в настоящее время продолжается на животных для того, чтобы при помощи накопленной информации планировать исследования у человека.



ОБНАРУЖЕН БЕЛОК, ПРИСУТСТВУЮЩИЙ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Белок DISC1, обнаруживаемый в организме при некоторых психических расстройствах, также играет непосредственную роль в функционировании вырабатывающих инсулин бета-клеток поджелудочной железы. Исследование с выводами американских ученых было опубликовано в The FASEB Journal.

Сотрудники Массачусетского университета (University of Massachusetts) изучали функции DISC1 путем сравнения двух групп мышей. Животные из первой группы подвергались генетическим манипуляциям над геном DISC1, чтобы исключить его влияние на панкреатические бета-клетки. Вторая группа мышей без генетических изменений являлась контрольной.

У мышей с повреждением гена DISC1 был отмечен рост гибели бета-клеток, снижение секреции инсулина и нарушение регуляции глюкозы, тогда как у мышей из второй группы не наблюдалось патологических изменений. Было обнаружено, что DISC1 контролирует активность белка GSK3 β , влияющего на функционирование и жизнедеятельность бета-клеток. Ингибирование GSK3 β приводило к повышению срока жизни данных клеток поджелудочной железы и восстановлению нормальной толерантности к глюкозе у мышей с изменениями гена DISC1.

«В исследованиях, изучающих биологические аспекты заболеваний, все чаще обнаруживаются неожиданные белковые связи, – говорит соавтор работы Рита Бортелл (Rita Bortell, Ph.D.) из Диабетического центра Медицинской школы при Массачусетском университете. – Белок DISC1 как раз относится к таким находкам. Мы надеемся, что связь повреждения гена DISC1 с развитием диабета и некоторыми психическими расстройствами поможет разработать новые стратегии лечения, а возможно, даже профилактики этих заболеваний». DISC1 уже известен ученым. Поначалу его изменение связывали с повышенным риском развития шизофрении, однако дальнейшие исследования также выявили наличие этого специфического белка у пациентов с биполярными расстройствами и некоторыми формами депрессии.



ПРИЕМ ВЕРАПАМИЛА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ПРИВОДИТ К БОЛЕЕ НИЗКОМУ УРОВНЮ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

Исследование сотрудников Алабамского университета (University of Alabama – UAB), опубликованное в журнале Diabetes Research and Clinical Practice, впервые показало, что у пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипотензивное средство верапамил, определяются более низкие уровни глюкозы в крови.

Результаты были получены на основании данных национального исследования REGARDS (The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke – «Географические и расовые различия причин инсульта»). Доктор Юлия Ходнева (Yulia Khodneva), научный сотрудник факультета превентивной медицины UAB, изучала связь применения блокаторов кальциевых каналов и верапамила с уровнем глюкозы в плазме крови почти у 5 тыс. взрослых пациентов с диабетом.

Обнаружилось, что уровень глюкозы в крови у пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов, на 5 мг/дл ниже, чем у тех, кто не принимал данные препараты, причем у пациентов, принимавших верапамил, на 10 мг/дл. Кроме того, у получавших верапамил и инсулин в комбинации с пероральными препаратами наблюдался уровень глюкозы ниже на 24 мг/дл, а у тех, кто получал только инсулин и верапамил, концентрация глюкозы оказалась меньше на 37 мг/дл.

Ученые UAB разрабатывают метод лечения сахарного диабета, отличный от традиционного подхода. Было доказано, что высокий уровень глюкозы в крови стимулирует чрезмерное производство белка TXNIP в бета-клетках. Это приводит к гибели данных клеток и уменьшению выработки инсулина, способствуя прогрессированию диабета. Также удалось выяснить, что верапамил может снизить уровень TXNIP путем уменьшения концентрации кальция в бета-клетках. Испытания проводились на мышах с подтвержденным сахарным диабетом и концентрацией глюкозы в крови около 300 мг/дл. Лечение верапамилом приводило к уменьшению гибели бета-клеток и остановке прогрессирования диабета у животных.



СКРЫТАЯ ПРИЧИНА ОЖИРЕНИЯ ЗАКЛЮЧЕНА В ОДНОМ ГЕНЕ

Ген Trim28 отвечает за эпигенетическую изменчивость, он обуславливает ожирение у человека, блокируя несколько других генов. Близнецы могут быть схожими во всем, кроме веса. Чем это обусловлено, выяснили ученые из Института иммунобиологии и эпигенетики Макса Планка. Они нашли молекулярный механизм, из-за которого происходят эпигенетические изменения метаболизма. Физиолог Эндрю Посписилик (J. Andrew Pospisilik) с коллегами сначала изучил ген Trim28 у мышей, которые имеют только одну копию этого гена и фенотипически либо очень толстые, либо очень худые. Выяснилось, что ген Trim28 контролирует активность нескольких других генов, выступая эпигенетическим модификатором. У мышей с ожирением вовлеченные во взаимодействие гены были подавлены геном Trim28. Эндрю Посписилик утверждает, что ген Trim28 выступает в роли эпигенетического переключателя, который может «повернуть» метаболизм в сторону ожирения, подавляя несколько связанных генов.

Человек имеет две копии гена Trim28, в жировой ткани активность гена очень низкая. Эндрю Посписилик сравнил активность гена в 13 парах однояйцевых близнецов, в которых один из детей имел ожирение. Было выявлено, что активность гена Trim28 была значительно ниже у детей с ожирением в сравнении с их братьями или сестрами без ожирения. В результате ученые выяснили, что люди с ожирением не обязательно имеют к этому гарантированную генетическую предрасположенность. Причина кроется в поведении гена Trim28, при этом вопреки общепринятому мнению о незначительном эффекте эпигенетических изменений в отношении ожирения влияние может быть сильным. «Если сравнить с мышами эквивалентно их весу, то ген может влиять на повышение веса у людей с такой разницей, как между командой по регби и бадминтону», – образно объясняет Эндрю Посписилик.

«Исследование дает нам новое понимание механизмов развития ожирения. Есть несколько подтипов ожирения, для которых нужны разные методы лечения», – говорит генетик Жанна Маккэффери (Jeanne McCaffery) из Университета Брауна штата Род-Айленд. Не исключая многих известных факторов риска ожирения, триггерный механизм кроется в эпигенетическом влиянии.



Л.А. ШАРОНОВА, к.м.н., А.Ф. ВЕРБОВОЙ, д.м.н., профессор, О.В. КОСАРЕВА, к.м.н.
Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – одно из самых распространенных заболеваний во всем мире, составляет около 85–90% от общего количества больных диабетом. Более 80% этих пациентов имеют избыточный вес или ожирение и ведут малоподвижный образ жизни. Если раньше СД2 считали «заболеванием пожилых», то в настоящее время половина пациентов, страдающих этим заболеванием, люди трудоспособного возраста. Снижение их трудоспособности, а также затраты на профилактику и лечение поздних осложнений СД представляют собой значимую проблему системы здравоохранения и общества в целом. В то же время терапия СД2 с применением эффективных лекарственных средств, удобных в использовании и с минимальным количеством побочных реакций, может ощутимо снизить затраты на лечение.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа
лечение
сульфонилмочевина
глимепирид

Основой лечения любого пациента с сахарным диабетом, несомненно, является изменение образа жизни – рациональное питание и повышение физической активности. Согласно клиническим рекомендациям, стратификация лечебной тактики в настоящий момент рассматривается в зависимости от исходного уровня HbA1c, выявленного у пациента с СД2 при постановке диагноза. Интенсификация сахароснижающей терапии выполняется при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c не позднее чем через полгода [1].

В патогенезе СД2 играют роль два основных механизма – инсулинорезистентность (снижение чувствительности к инсулину) и неадекватная секреция инсулина. Как правило, инсулинорезистентность длительное время предшествует развитию СД2 и компенсируется за счет гиперинсулинемии, что позволяет поддерживать нормальный уровень гликемии. В дальнейшем компенсаторные возможности секреторной активности β -клеток оказываются несостоятельными для преодоления барьера инсулинорезистентности и происходит манифестация СД2. В результате прогрессирования глюкозотоксичности и апоптоза к моменту манифестации заболевания у пациентов функционирует только около половины β -клеток поджелудочной железы [2].

При лечении СД2 в первую очередь необходимо снизить инсулинорезистентность. Наиболее простым способом повышения чувствительности к инсулину является снижение массы тела, однако нужно отметить, что у большинства пациентов с СД2 изменение образа жизни не позволяет достичь целевых параметров углеводного обмена [3]. В такой ситуации при исходном уровне HbA1c

6,5–7,5% начинают лечение с монотерапии средствами с минимальным риском гипогликемий – препаратами первого ряда (метформин, иДПП-4, аГПП-1).

Наиболее доступным и эффективным средством, снижающим инсулинорезистентность, на сегодняшний день является метформин. Основным механизмом действия метформина является снижение инсулинорезистентности за счет повышения активности тирозинкиназы инсулинового рецептора в периферических тканях. Вместе с тем даже максимальные дозы метформина далеко не всегда позволяют добиться целевого уровня HbA1c [4].

При неэффективности монотерапии, а также при исходном уровне HbA1c 7,6–9,0% терапию осуществляют комбинацией двух сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы патогенеза СД2. Наиболее рациональными комбинациями являются сочетания метформина и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина: ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), препараты сульфонилмочевины (ПСМ) или глинидов, а также комбинация метформина и ингибиторов альфа-гликозидазы и натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), которая имеет эффект независимо от наличия инсулина в крови.

Несомненно, наиболее частой комбинацией в лечении СД2 является сочетание метформина и препаратов производных сульфонилмочевины. Снижение уровня гликемии под влиянием ПСМ осуществляется за счет стимуляции секреции инсулина, комбинация с метформином воздействует на оба патогенетических звена развития СД2: инсулинорезистентность и неадекватную секрецию инсулина, в результате чего обеспечивается адекватный контроль гликемии как натощак, так и после еды (постпрандиальной гликемии).

В настоящее время в клинической практике широко используются препараты сульфонилмочевины второго (глибенкламид, гликлазид, глипизид) и третьего (глимепирид) поколений. При выборе препарата акцентируют

внимание на таких его характеристиках, как сахароснижающая активность, длительность действия препарата, способность вызывать гипогликемические состояния и увеличение массы тела, а также безопасность препарата.

Механизм действия ПСМ максимально реализуется только при сохраненной функции инсулярного аппарата поджелудочной железы и обусловлен связыванием со специфическими рецепторами плазматической мембраны β -клетки, которые интегрированы в структуру АТФ-зависимых K^+ -каналов плазматических мембран – рецепторами $CM - SUR$. Это приводит к закрытию АТФ-зависимых K^+ -каналов и запускает изменение мембранного потенциала клетки, открываются Ca^{++} -каналы и ионы кальция поступают в клетку, происходит сокращение внутриклеточных миофибрилл и стимуляция секреции инсулина путем экзоцитоза. ПСМ отличаются различной аффинностью к рецептору АТФ-зависимых K^+ -каналов. Чем выше сродство препарата к рецептору, тем длительнее его ингибирующее влияние на АТФ-зависимый K^+ -канал и стимуляция секреции инсулина за счет поступления в β -клетки ионов Ca^{++} . Этот эффект наиболее выражен у глибенкламида. ПСМ повышают чувствительность β -клеток к глюкозозависимому инсулиноотропному полипептиду (ГИП), и стимуляция секреции инсулина происходит глюкозозависимо, в результате восстанавливается первая фаза секреции инсулина и снижается постпрандиальная гипергликемия [2]. У 5–20% больных СД2 встречается вторичная резистентность к ПСМ, связанная со снижением остаточной секреции инсулина [6].

Необходимо отметить, что в отличие от других ПСМ, которые связываются на клеточной мембране β -клетки с рецептором, молекулярная масса которого составляет 140 кДа, препарат третьей генерации глимепирид связывается с субъединицей этого рецептора массой 65 кДа. Он делает это в 2,5–3 раза быстрее, в результате чего для глимепирида характерно быстрое начало действия. Глимепирид в 8–9 раз быстрее, чем другие ПСМ, высвобождается и диссоциирует с рецепторным аппаратом β -клетки, т. е. имеет самое высокое соотношение констант диссоциации и ассоциации с SUR , что обуславливает менее выраженное повышение уровня инсулина и, соответственно, более редкие гипогликемические реакции. Глимепирид улучшает контроль гликемии за счет восстановления первой фазы и улучшения второй фазы секреции инсулина [7].

При применении ПСМ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами наиболее частым нежелательным эффектом становится развитие гипогликемического состояния [8]. В отличие от большинства гипогликемий на фоне введения инсулина связанные с ПСМ гипогликемические состояния имеют некоторые особенности. Для них характерна большая продолжительность и склонность к рецидивам в течение 3 суток даже после коррекции уровня гликемии. Это связано с более длительным периодом полувыведения ПСМ [9]. Однако следует отметить, что тяжелые эпизоды гипогликемии на фоне приема ПСМ относительно редки. В большей зоне риска находятся пожилые пациенты, пациенты, при-

нимающие глибенкламид, соблюдающие пост, а также пациенты со сниженной СКФ. Действительно, глибенкламид обладает выраженным сахароснижающим эффектом, но риск гипогликемии достоверно возрастает лишь при приеме его немикронизированных форм (в сравнении с другими секретагогами), в то время как микронизированный глибенкламид не вызывает существенного увеличения частоты гипогликемических состояний [10]. Некоторые авторы отмечают, что у лиц пожилого возраста, особенно при стенозирующем атеросклерозе сосудов сердца и головного мозга, гипогликемия начинается постепенно, без яркой вегетативной симптоматики, и может сопровождаться очаговыми неврологическими знаками, имитируя нарушение мозгового кровообращения [9].

Высокий риск развития гипогликемии отмечается и у больных, соблюдающих пост на фоне лечения ПСМ [11]. В этом случае более безопасными, с учетом сравнительно меньшего риска развития гипогликемического состояния, являются ПСМ второй и третьей генерации. Необходимо учитывать также, что некоторые лекарства, в т. ч. β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, тетрациклины и др., усиливают глюкозоснижающее действие ПСМ.

Гипогликемический эффект ПСМ усиливается на фоне снижения СКФ из-за аккумуляции активных метаболитов. В связи с этим при развитии почечной патологии (включая ХБП 4 ст.) возможно применение ряда препаратов этой группы, но только в редуцированной дозе и при условии адекватного контроля гликемии [12]. У больных с нарушением функции почек глимепирид не кумулируется, он полностью метаболизируется в печени и выводится из организма двумя путями: почками – 58% и через ЖКТ – 35%. [2].

В патогенезе СД2 играют роль два основных механизма – инсулинорезистентность (снижение чувствительности к инсулину) и неадекватная секреция инсулина

Гипогликемическая эффективность глимепирида противоречит стандартному представлению, что сахароснижающая активность CM напрямую связана со степенью сродства к SUR β -клетки. Несмотря на более низкую константу сродства к SUR β -клетки и более короткое стимулирующее секрецию инсулина действие, глимепирид показал высокую сахароснижающую эффективность при значительно меньшей дозировке, необходимой для идентичного снижения гликемии, чем глибенкламид. Это показывает, что эффективность сахароснижающего действия глимепирида обусловлена не только его прямым панкреатическим эффектом, но в большей степени его выраженной внепанкреатической активностью. Все ПСМ обладают в той или иной степени выраженности внепанкреатическим эффектом, независимым от стимуляции секреции инсулина, – повышением чувствительности тканей к инсулину и инсулиномиметическим (инсулиноподобным) эффектом, что обусловлено наличием АТФ-зависимых K^+ -каналов, содержащих SUR , в различных тканях. Обладая достаточно высо-

кой константой сродства к SUR и в то же время самым высоким соотношением констант диссоциации и ассоциации с SUR, глимепирид имеет наиболее выраженное инсулиноподобное действие. Глимепирид повышает активность основных ферментов липо- и гликогенеза, при этом данный эффект выше, чем у глибенкламида, имеет большую активность в отношении транспорта глюкозы в клетку и ее утилизации. Препарат снижает инсулинорезистентность, способствуя повышению продукции адипонектина и снижению уровня фактора некроза опухолей – TNF- α , а также в небольшой степени может повышать чувствительность к инсулину как агонист PPAR- γ [2].

Одним из эффектов при длительном применении ПСМ является увеличение массы тела, что может быть обусловлено стимуляцией секреции инсулина β -клетками и определенным антагонизмом с лептином на нейроны гипоталамуса. В отличие от других ПСМ глимепирид не влияет на прибавку массы тела и даже способствует его снижению за счет не только более короткого и меньшего выброса инсулина из β -клеток, но и меньшего антагонизма с лептином [2].

Гипогликемические состояния являются важным предиктором смерти при СД2, они способствуют увеличению как общей, так и сердечно-сосудистой смертности [13]. По данным Флорентийского исследования (Florence Registry, 2006), годовая смертность больных с СД2, получающих комбинированную терапию, значительно и достоверно различается в зависимости от назначенного ПСМ. В этом исследовании самая высокая смертность была отмечена у лиц, получавших метформин и глибенкламид, в то время как она была в 4 раза меньше при комбинации метформина и гликлазида и в 20 раз – при комбинации метформина с глимепиридом [9]. Однако в таких исследованиях, как UKPDS и ADVANCE, предположение о том, что препараты ПСМ могут повышать сердечно-сосудистую смертность, не подтвердилось [8].

ПСМ, содержащие бензамидную группировку, кроме β -клеток, могут также связываться с АТФ-зависимыми K⁺-каналами клеток сердечно-сосудистой системы. В результате это приводит к их закрытию и ингибированию кардиопротективных механизмов ишемического

прекондиционирования, повышая риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий. В структуре глимепирида отсутствует бензамидная группировка, и ни в экспериментах *in vitro*, ни в опытах *in vivo* не было выявлено его отрицательного влияния на коронарный кровоток и сосудистый тонус. Кроме того, появились данные и о кардиопротективном действии глимепирида – снижении у пациентов, получавших препарат, таких маркеров кардиоваскулярного риска, как IL-6, CRP, TNF- α , о повышении продукции NO эндотелием. Глимепирид способствует нормализации содержания липидов, снижает содержание малонового альдегида в крови, что ведет к значительному снижению перекисного окисления липидов [2, 14]. Все ПСМ способны опосредованно улучшать агрегацию тромбоцитов за счет улучшения метаболического контроля.

Необходимость приема пациентами большого количества препаратов для лечения СД2 и его осложнений, а также часто имеющейся сопутствующей патологии значительно снижает у них комплаентность. Глимепирид имеет длительность действия до 24 ч и способен стимулировать секрецию инсулина и эффективно обеспечивать контроль постпрандиальной гликемии вне зависимости от кратности приема. Это позволяет применять препарат 1 раз в сутки, обеспечивая у пациентов более высокую приверженность к лечению. Этому способствует и то, что от пациента не требуется соблюдение периода ожидания (30–45 мин перед приемом пищи), а четыре разные дозировки (1, 2, 3 и 4 мг) позволяют подобрать максимально эффективную дозу для каждого пациента.

Все перечисленное свидетельствует о несомненном преимуществе единственного ПСМ третьей генерации – глимепирида (Амарил). Благодаря особенностям его механизма действия, позволяющему при минимальной стимуляции β -клетки получать максимальный сахароснижающий эффект, безопасности в плане гипогликемических состояний и кардиоваскулярных рисков, а также благодаря выраженной внепанкреатической активности и способности влиять на снижение веса у пациентов с избыточной массой тела, глимепирид может стать препаратом выбора в лечении больных СД2.



ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). *Сахарный диабет*, 18, 1S: 1-112.
2. Недосугова Л.В. Препараты сульфонилмочевины в современной стратегии лечения сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*, 2011, 2: 99-109.
3. Андрианова О.Л., Мирсаева Г.Х., Низамутдинова Р.С., Ибрагимов Л.А., Салахов Э.М., Кокина Н.В., Гусева П.С. Роль комплексного подхода в повышении эффективности лечения ожирения. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*, 2014, 2(7): 34-36.
4. Nathan D.M. Medical Management of Hyperglycemia in 1Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*, 2009, 32: 1-11.
5. Вербовой А.Ф., Барабанова Н.А. Фармако-эпидемиологический анализ терапии сахарного
6. диабета 2-го типа в амбулаторной практике. *Проблемы эндокринологии*, 2009, 55, 4: 3-6.
7. Аметов А.С., Солуянова Т.Н. Основные подходы в лечении сахарного диабета 2 типа пероральными сахароснижающими препаратами. *Медицинский совет*, 2011, 1-2: 45-50.
8. Романцова Т.И., Максимова Н.В. Оптимизация таблетированной сахароснижающей терапии с использованием глимепирида при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*, 2010, 1: 50-54.
9. Макеева Е.И., Оскола Е.В., Шубина А.Т., Карпов Ю.А. Эффективность и безопасность пероральных сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Альманах клинической медицины*, 2014, 32: 80-88.
10. Верткин А.Л., Магомедова А.Ю., Казарцева С.С., Алексеева А.С., Ястребова О.С. Клиническое и прогностическое значение гипогликемии у больных сахарным диабетом 2 типа. *РМЖ*, 2012, 13: 651-653.
11. Сапожникова И.Е. Клинико-экономический анализ эффективности и безопасности сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом. 2-го типа. *Вятский медицинский вестник*, 2015, 1: 22-27.
12. Аметов А., Камынина Л. Управление сахарным диабетом типа 2 в период религиозного поста. *Врач*, 2014, 7: 28-31.
13. Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Особенности сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек. *Сахарный диабет*, 2013, 3: 97-102.
14. Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*, 2015, 18(4): 12-21.
15. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Новые аспекты действия глимепирида у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Международный эндокринологический журнал*, 2010, 2(26).

Баланс эффективности и безопасности за счет уникального механизма действия*

Стимуляция
секреции инсулина

Уменьшение
инсулинорезистентности

Уникальный
двойной механизм действия¹

Высокая эффективность
при низком риске развития гипогликемий²

Удобная схема титрации и приема:

1 таблетка 1 раз в день¹

Экономичная форма выпуска – 90 таблеток
в одной упаковке

Амарил[®]
глимепирид

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата АМАРИЛ[®]

Регистрационный номер: П N015530/01-161213. Торговое название препарата: Амарил[®]. Международное непатентованное название: глимепирид. Лекарственная форма и состав: таблетки. Амарил[®] 1, 2, 3, 4 мг: 1 таблетка содержит соответственно 1, 2, 3, 4 мг глимепирида. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для приема внутрь группы сульфонилмочевины III поколения. Показания к применению: сахарный диабет II типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформинном или инсулином). Способ применения и дозы: таблетки Амарил[®] принимают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в день. Увеличение дозы рекомендуется проводить под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови и в соответствии со следующим шагом повышения дозы: 1 мг – 2 мг – 3 мг – 4 мг – 6 мг – (8 мг) с интервалами в 1–2 недели. Применяется перед полноценным завтраком или основным приемом пищи. Противопоказания: сахарный диабет I типа; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома и кома; повышенная чувствительность к глимепириду или к любому из вспомогательных компонентов препарата, к другим производным сульфонилмочевины или сульфаниламидам; беременность и период лактации; тяжелые нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, детский возраст (отсутствие клинических данных по применению); редкие наследственные заболевания (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция). С осторожностью: в первые недели лечения; при наличии факторов риска для развития гипогликемии (см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата); при интеркуррентных заболеваниях; изменении образа жизни пациентов; при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при нарушениях всасывания в ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника). Особые указания: в первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии – требуется тщательный контроль гликемии. При особых клинических состояниях (травма, хирургические вмешательства, инфекции с фебрильной температурой) может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: глимепирид метаболизируется цитохромом P450C29 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, рифампицин) или ингибиторами (например, флуконазол) CYP2C9. По взаимодействию с другими лекарственными препаратами см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата. Побочные действия: гипогликемия. В редких случаях: тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея, транзиторное повышение активности печеночных ферментов (или холестерина, щелочной фосфатазы), транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, зуд, крапивница, кожная сыпь, аллергический васкулит, фотосенсибилизация. Передозировка: острая передозировка, а также длительное лечение слишком высокими дозами глимепирида могут привести к развитию тяжелой, угрожающей жизни гипогликемии. Как только будет обнаружена передозировка, необходимо немедленно сообщить об этом врачу. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов. Код АТХ: A10BB12. Срок годности: 3 года. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

* Слово «уникальный» относится к МНН препарата глимепирид.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата, рег. номер П N015530/01-161213. 2. Глинкина И. В. с соавт. Эффективность и безопасность свободной комбинации глимепирида и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: наблюдательная программа // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. № 2. 2012. С. 12–16.

SANOFI DIABETES

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru

ОПТИЛАЙН
8 800 2006570

И.В. КОНОНЕНКО, к.м.н., О.М. СМЕРНОВА, д.м.н., профессор
Эндокринологический научный центр, Москва

SGLT2: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Несмотря на появление новых сахароснижающих препаратов, вопросы лечения СД 2-го типа по-прежнему остаются актуальными. С целью стандартизации и оптимизации оказания медицинской помощи больным СД разработаны международные и отечественные алгоритмы лечения СД 2-го типа [1, 2]. В современных алгоритмах основной акцент сделан на индивидуальный подход, безопасность и эффективность в лечении пациентов. Необходимо соблюдать баланс между достижением оптимального контроля гликемии и безопасностью терапии.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа
комбинированная терапия
инсулинорезистентность
дисфункция бета-клеток
метформин
ингибитор SGLT2
дапаглифлозин

При выборе индивидуальных целей лечения следует учитывать:

- возраст пациента;
- ожидаемую продолжительность жизни;
- наличие тяжелых осложнений;
- риск развития тяжелых гипогликемий.

При лечении СД2 у большинства больных необходимо стремиться к снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7%. Достижение более низких показателей HbA1c (6,0–6,5%) может быть рекомендовано пациентам с небольшой длительностью заболевания, с высокой ожидаемой продолжительностью жизни, при отсутствии тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Диета, физическая нагрузка и обучение по-прежнему составляют фундамент в лечении больных СД2. Однако лекарственная терапия должна быть назначена сразу при постановке диагноза.

Согласно определению ВОЗ 1999 г., в основе СД 2-го типа лежат два фундаментальных патогенетических процесса – нарушение секреции инсулина и нарушение чувствительности тканей (прежде всего жировой, мышечной и ткани печени) к действию инсулина, т. е. инсулинорезистентность. Вместе с тем исследования последних десятилетий показали, что, помимо этого, при СД 2-го типа наблюдаются также такие патологические процессы, как нарушение секреции инкретинов и снижение чувствительности бета-клеток к их действию, избыточная продукция глюкагона, усиление реабсорб-

ции глюкозы в почках, нарушение регуляции углеводного обмена на уровне ЦНС. Сложный механизм заболевания указывает на необходимость и целесообразность одновременного воздействия на различные звенья патогенеза, прежде всего на инсулинорезистентность и дисфункцию бета-клеток. Немедикаментозные методы коррекции углеводного обмена (снижение массы тела, увеличение физической активности, изменение характера питания) в значительной степени способствуют улучшению чувствительности тканей к действию инсулина и уменьшению глюкозо- и липотоксичности в отношении бета-клеток. Однако в большинстве случаев только этого бывает недостаточно.

Метформин является оптимальным препаратом первой линии в лечении СД2 при отсутствии противопоказаний к его приему и хорошей переносимости препарата, поскольку воздействует на инсулинорезистентность ткани печени, угнетая процессы глюконеогенеза, и повышает чувствительность ткани к действию инсулина. Препарат обладает низким риском гипогликемии и не приводит к увеличению массы тела. К сожалению, нежелательные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются довольно часто, до 30% случаев, что приводит к отмене препарата [3].

Тактика стартовой сахароснижающей терапии во многом определяется и степенью декомпенсации углеводного обмена в дебюте заболевания. Так, согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД 2015 г. [2] при уровне гликированного гемоглобина 6,5–7,0% начинать лечение можно с монотерапии. Приоритетными являются препараты с минимальным риском развития гипогликемии: метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), аналоги глюкагоноподобного пептида (аГПП-1). При непереносимости или наличии противопоказаний к препаратам первого ряда возможно применение альтернативных классов сахароснижающих препаратов: производных сульфонилмочевины (ПСМ, кроме глибенкламида), глинидов, акарбозы, ингибиторов натрий-глюкозных

ко-транспортеров 2-го типа (SGLT2). Индивидуальный подход к лечению с учетом фенотипических особенностей больного (наличие и характер избыточной массы тела), выраженности инсулинорезистентности, сопутствующих заболеваний, степени декомпенсации углеводного обмена и будет определять выбор стартовой сахароснижающей терапии.

При исходном уровне HbA_{1c} 7,5–9,0% лечение рекомендуется сразу начинать с комбинации 2 препаратов, воздействующих на различные звенья патогенеза. Разумной является комбинация метформина с 1–2 пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) или инъекционным препаратом с учетом возможных побочных эффектов и противопоказаний.

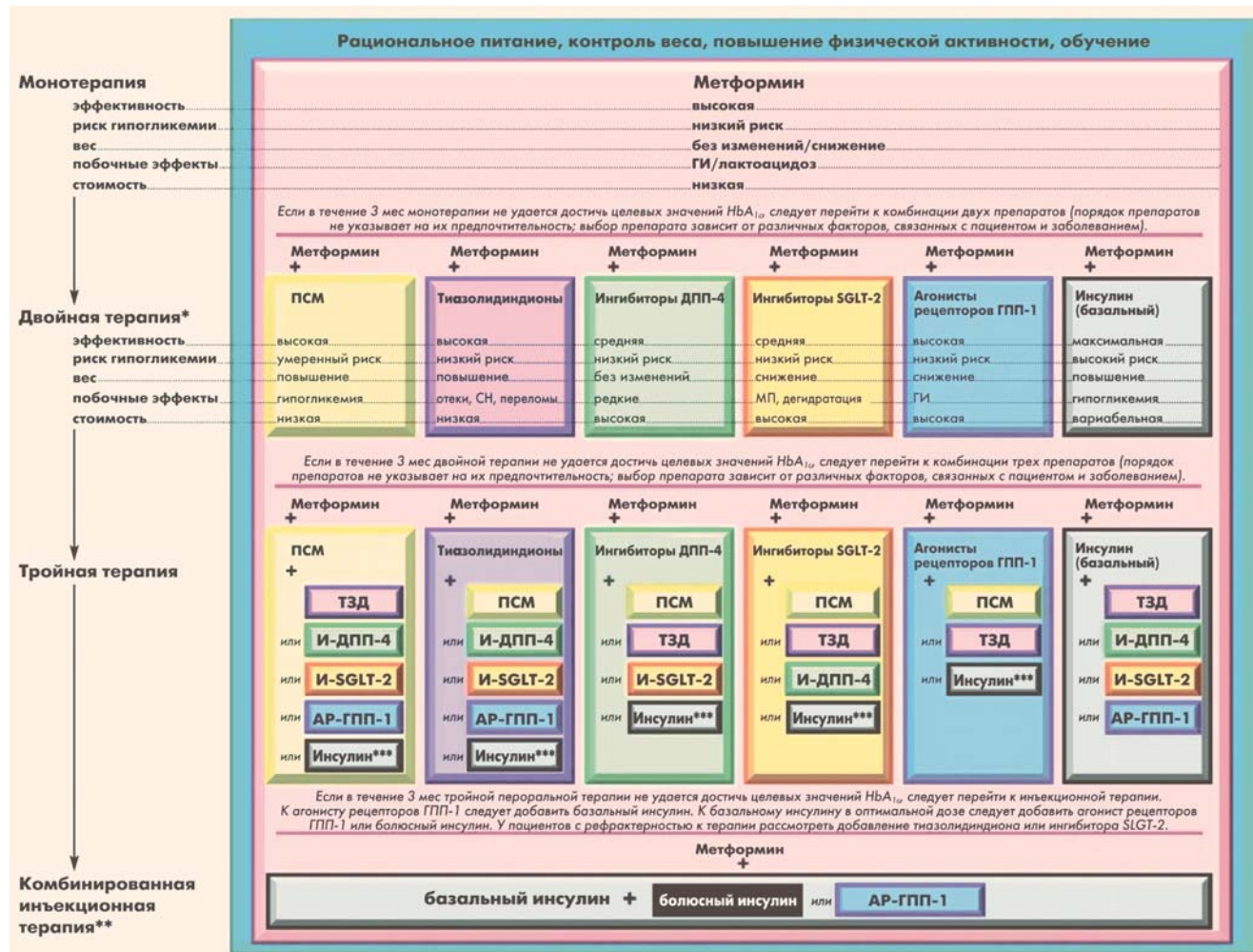
Состояние углеводного обмена с HbA_{1c} более 9,0% характеризуется выраженной глюкозотоксичностью, для снятия которой необходимо начинать инсулинотерапию (в т. ч. в комбинации с ПССП) или – при отсутствии выраженных клинических симптомов декомпенсации – альтернативную терапию: комбинацию 2 или 3 сахароснижающих препаратов.

Необходимо признать, что монотерапия не обеспечивает длительного контроля уровня глюкозы в крови. По результатам UKPDS [4] монотерапия пероральными сахароснижающими препаратами уже через 3 года от начала лечения была эффективной только у 50% больных, а через 9 лет лишь у 25%. В определенной степени это связано с прогрессированием заболевания, прежде всего со снижением функции и массы бета-клеток. Это обуславливает растущий интерес к различным схемам комбинированной терапии как в дебюте заболевания, так и на протяжении всего периода заболевания.

В положении Американской диабетологической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению СД (EASD) по тактике лечения СД2, опубликованном в 2015 г. [1], произошли изменения, связанные с появлением нового класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов натрий-глюкозных ко-транспортеров 2-го типа (SGLT2), или глифлозинов (рис. 1).

SGLT2 экспрессируется почками и не обнаруживается в других тканях организма, при этом данные транспортеры являются основными переносчиками, участву-

Рисунок 1. Согласованный консенсус Американской диабетологической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению СД (EASD) по тактике лечения СД 2-го типа, 2015 г.



ющими в реабсорбции глюкозы в почечных канальцах. У пациентов с сахарным диабетом реабсорбция глюкозы в почечных канальцах продолжается несмотря на гипергликемию. Ингибиторы SGLT2 блокируют реабсорбцию глюкозы в почках, что приводит к выведению в среднем 70 г глюкозы в сутки, и тем самым снижают уровень гликемии натощак и после еды [5, 6]. Механизм действия препаратов не зависит от функции бета-клеток и уровня инсулина. Благодаря инсулиннезависимому механизму действия ингибиторы SGLT2 могут применяться на любой стадии СД 2-го типа, в т. ч. при значительном снижении секреции инсулина. Абсолютно уникальный механизм действия препарата позволяет комбинировать его практически со всеми существующими сахароснижающими препаратами, включая инсулин, причем как в дебюте, так и у пациентов с большой длительностью заболевания.

Первым зарегистрированным в России препаратом данного класса стал дапаглифлозин – высокоселективный ингибитор SGLT2. Дапаглифлозин разрешен к применению и в Европе с ноября 2012 г., и в США с января 2014 г. Препарат прошел все необходимые клинические исследования, в которых участвовало 14 500 пациентов, принимавших дапаглифлозин. Более 20 тыс. пациентов участвуют в текущих клинических исследованиях, и более 290 тыс. пациентов во всем мире принимают данный препарат. Уже доступны результаты 4-летнего наблюдения [7, 8].

Дополнительными и важными свойствами препарата являются низкий риск гипогликемии (т. к. эффект препарата не зависит от наличия инсулина в крови) и снижение массы тела. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что снижение массы тела происходит за счет не только потери жидкости, но и в первую очередь жировой ткани. По данным рентгеновской денситометрии было показано, что наблюдается снижение как подкожной, так и висцеральной жировой ткани [9]. Умеренное снижение АД в ряде случаев является дополнительным преимуществом препарата, однако это следует принимать во внимание у пациентов с низким уровнем АД (для предотвращения явлений гипотонии) [10].

В основе СД 2-го типа лежат два фундаментальных патогенетических процесса – нарушение секреции инсулина и нарушение чувствительности тканей (прежде всего жировой, мышечной и ткани печени) к действию инсулина

В исследованиях была показана высокая эффективность терапии дапаглифлозином в дебюте заболевания: у пациентов, ранее не получавших медикаментозного лечения, HbA_{1c} снижался в среднем на 1,45% через 24 нед. лечения, что было сравнимо с назначением метформина модифицированного высвобождения (МВ) в дозе 2 000 мг/сут (HbA_{1c} – 1,44%) [11, 12].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании добавление дапаглифлозина к терапии метформином у больных, имеющих неадекватный гликемический контроль на фоне приема метформина в дозе более 1 500 мг/сут, привело к снижению HbA_{1c} на 0,8% через 24 нед. лечения [13, 14]. Помимо этого, было показано, что в группе пациентов, принимавших дапаглифлозин через 24 нед. лечения отмечалось снижение массы тела именно за счет уменьшению количества жировой ткани, а не за счет потери мышечной ткани или жидкости (по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на 24-й нед.), причем снижение массы тела составило 2,9 кг (при исходной 86,3 кг). Через 102 нед. применения данной комбинации динамика HbA_{1c} в группе метформина и дапаглифлозина составляла -0,78%, тогда как в группе пациентов, принимавших метформин и плацебо, данный показатель увеличился на 0,02% [15].

Проводились и сравнительные исследования эффективности комбинации дапаглифлозина с метформином и ПСМ с метформином. Так, с целью сравнения эффективности и безопасности комбинированной терапии препаратами дапаглифлозин 10 мг + метформин ($\geq 1,5$ г/сут) и глипизид + метформин ($\geq 1,5$ г/сут) у больных с неадекватным контролем гликемии (HbA_{1c} от 6,5 до 10%), получающих монотерапию метформином, было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое 52-недельное исследование 3-й фазы в параллельных группах с участием более 800 пациентов. Через 52 нед. исследования в обеих группах было достигнуто одинаковое снижение HbA_{1c} (на 0,5 и 0,48% ($p < 0,0001$)) по сравнению с исходным [16, 17]. Случаев развития тяжелой гипогликемии в группе *дапаглифлозин 10 мг + метформин* зарегистрировано не было. В группе *глипизид + метформин* частота случаев тяжелой гипогликемии составила 0,7%. При этом в группе больных, принимавших дапаглифлозин в комбинации с метформином, количество больных, сообщивших хотя бы об одном эпизоде гипогликемии, было более чем в 10 раз меньше, чем в группе принимавших дапаглифлозин в комбинации с метформином: 3,5 и 40,8% соответственно.

Период наблюдения был продлен до 2 лет, а затем и до 4 лет [18]. Это самое длинное исследование сравнения дапаглифлозина с производными сульфонилмочевины. Успехи, достигнутые в снижении HbA_{1c} в обеих группах через год от начала исследования, были затем утрачены к концу 4-го года, и изменения гликированного гемоглобина составили 0,10% в группе дапаглифлозина и 0,20% в группе глипизид. Снижение массы тела, достигнутое на фоне приема дапаглифлозина через год от начала терапии, сохранялось и через 2, и через 4 года (-3,89 и -3,65 кг соответственно), а в группе глипизид отмечалась прибавка массы тела – через 2 года 1,18 кг и через 4 года – 0,73 кг. Не отмечалось изменения соотношения альбумин/креатинин как в каждой группе в течение 4 лет, так и между группами. Функция почек не изменялась в ходе исследования на фоне приема дапаглифлозина. В ходе исследования терапия дапаглифло-

зином ассоциировалась со снижением систолического артериального давления, при этом изменения, достигнутые через год, сохранялись и на протяжении дальнейшего периода наблюдения (-4,1 мм рт. ст. через год; -3,69 мм рт. ст. через 4 года).

Доля больных, у которых наблюдались гипогликемические состояния, была значительно меньше среди принимавших дапаглифлозин: 5,4 и 51,5% соответственно.

Немедикаментозные методы коррекции углеводного обмена (снижение массы тела, увеличение физической активности, изменение характера питания) в значительной степени способствуют улучшению чувствительности тканей к действию инсулина

Эффективность и безопасность дополнительного назначения дапаглифлозина пациентам с СД 2-го типа и неудовлетворительным контролем гликемии на фоне приема ингибитора ДПП-4 ситаглиптина как в комбинации с метформином (≥ 1500 мг/сут), так и без него изучалась в ходе 24-недельного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [19]. В качестве первичной конечной точки оценивали изменения уровня HbA_{1c} через 24 нед. терапии по сравнению с исходным значением. Средний возраст пациентов составил 55 лет, длительность СД в обеих группах статистически не отличалась и составляла около 5,7 года. В группе пациентов, принимавших дапаглифлозин, исходный уровень HbA_{1c} 7,9% и глюкозы плазмы натощак (ГПН) 9,0 ммоль/л, в группе плацебо – 8 и 9,0% ммоль/л. Через 24 нед. терапии в группе пациентов, принимавших дапаглифлозин, отмечалось снижение HbA_{1c} на 0,5% (в группе плацебо – 0%), что сопровождалось снижением массы тела на 2,1 кг (в группе плацебо снижение составило 0,3 кг). В группе пациентов с исходным высоким уровнем HbA_{1c} более 8% снижение HbA_{1c} составило 0,8% и глюкозы плазмы натощак – 1,3 ммоль/л. Достигнутые результаты не зависели от исходного характера терапии и сохранялись в периоде пролонгированного наблюдения до 48 нед. Так, при добавлении дапаглифлозина к монотерапии ситаглиптином снижение HbA_{1c} через 24 нед. составило -0,6%, а при добавлении к комбинации *метформин + ситаглиптин* – -0,4%. Количество нежелательных явлений, включая случаи гипогликемии, было сопоставимо между группами. Однако в группе больных, принимавших дапаглифлозин, отмечалось большее количество случаев урогенитальной инфекции, чем при приеме плацебо: 9,8 и 0,4% соответственно. Случаи инфекции мочевыводящих путей составили 6,7% в группе дапаглифлозина и 6,2% в группе плацебо.

В исследовании по изучению эффективности и безопасности дополнительного назначения дапаглифлозина пациентам с СД 2-го типа с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне приема саксаглиптина и метформина в течение 24 нед. также был показан

дополнительный сахароснижающий эффект дапаглифлозина [20]. Средняя длительность заболевания в группе дапаглифлозина составила 7,2 года, HbA_{1c} – 8,24%, в группе плацебо – 8 лет и 8,17% соответственно. Добавление дапаглифлозина привело к дополнительно снижению HbA_{1c} на 0,72% (-0,91; -0,53) и ГПН на 1,5 ммоль/л (-1,97; -1,09).

В настоящее время клинические исследования по изучению эффективности и безопасности комбинированной терапии дапаглифлозина и аналогов глюкагоноподобного пептида в настоящее время не завершены, в связи с чем разрешение на применение данной комбинации пока не зарегистрировано [21].

Действие препарата не связано с функцией бета-клеток и уровнем инсулина. В связи с этим добавление препарата к терапии производными сульфонилмочевины приводило к улучшению показателей углеводного обмена [22]. Так, в 24-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании назначение дапаглифлозина пациентам с длительным течением СД 2-го типа и имеющим неадекватный гликемический контроль на фоне приема амарила привело к снижению HbA_{1c} на 0,82 % (в группе плацебо на 0,13%, $p < 0,0001$). Через 48 нед. наблюдения изменения, достигнутые на 24-й нед., практически сохранялись: изменение HbA_{1c} по сравнению с исходным составило -0,73%.

Состояние углеводного обмена с HbA_{1c} более 9,0% характеризуется выраженной глюкозотоксичностью, для снятия которой необходимо начинать инсулинотерапию

Инсулинотерапия у больных СД 2-го типа, как правило, сопровождается прибавкой массы тела и постепенным увеличением доз инсулина и не всегда приводит к достижению адекватного гликемического контроля. Трудности инсулинотерапии при СД 2-го типа у пациентов с избыточной массой тела или с ожирением связаны с наличием инсулинорезистентности не только к эндогенному, но и к экзогенно вводимому инсулину, что приводит к назначению больших доз инсулина. Инсулинотерапия ассоциируется с самым высоким риском гипогликемии. Вместе с тем часто наблюдаются и состояния, связанные с передозировкой инсулина. Не всегда удается зафиксировать эпизоды гипогликемии или значительного снижения гликемии, а «рикошетная» гипергликемия заставляет врача увеличивать и без того уже не малые дозы инсулина. Значительно повышает эффективность инсулинотерапии при СД 2-го типа обучение больных технике инъекций, правилам самоконтроля гликемии, необходимости соблюдения гипокалорийного питания и режима физических нагрузок. Отсутствие желаемого эффекта на фоне инсулинотерапии при СД 2-го типа часто снижает приверженность больного рекомендуемому лечению. Добавление метформина к инсулинотерапии по результатам статистического анализа позволяет снизить уровень HbA_{1c} на 0,5%, уменьшить увеличение массы тела

Рисунок 2. Динамика изменения уровня гликированного гемоглобина на протяжении 104 нед. лечения в группах больных, получавших инсулинотерапию + дапаглифлозин и инсулинотерапию + плацебо [24]

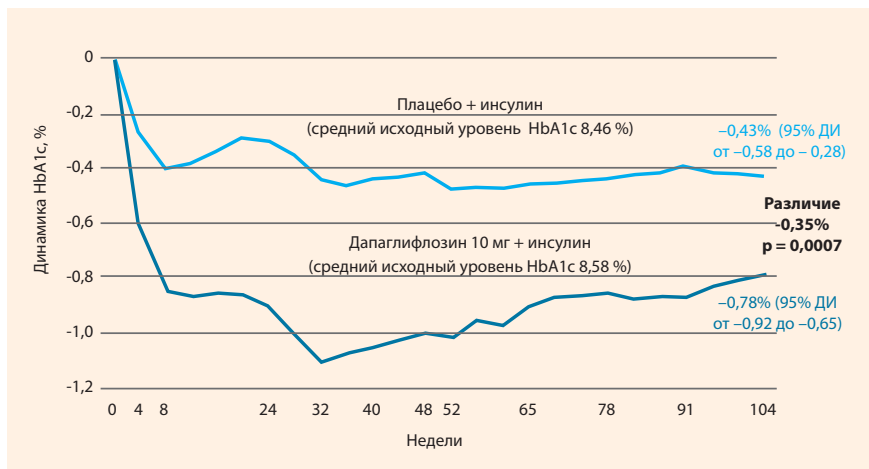


Рисунок 3. Изменения средних доз инсулина (Ед) через 104 нед. лечения в группах больных, получавших инсулинотерапию + дапаглифлозин и инсулинотерапию + плацебо [24]

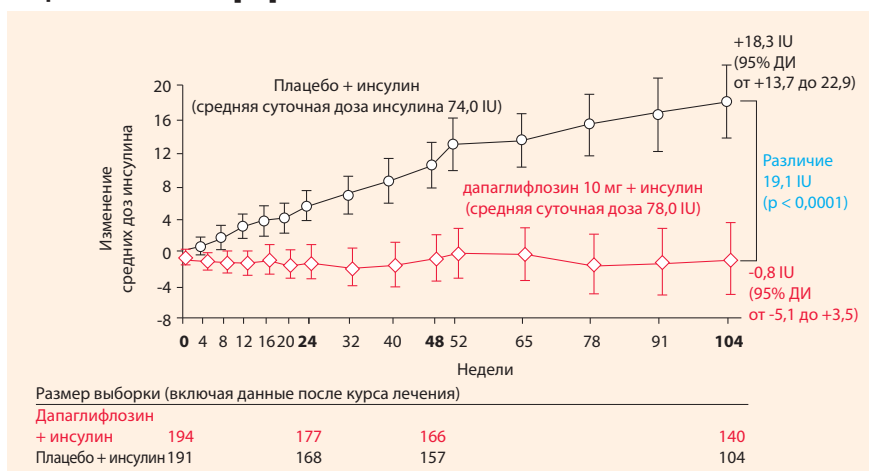
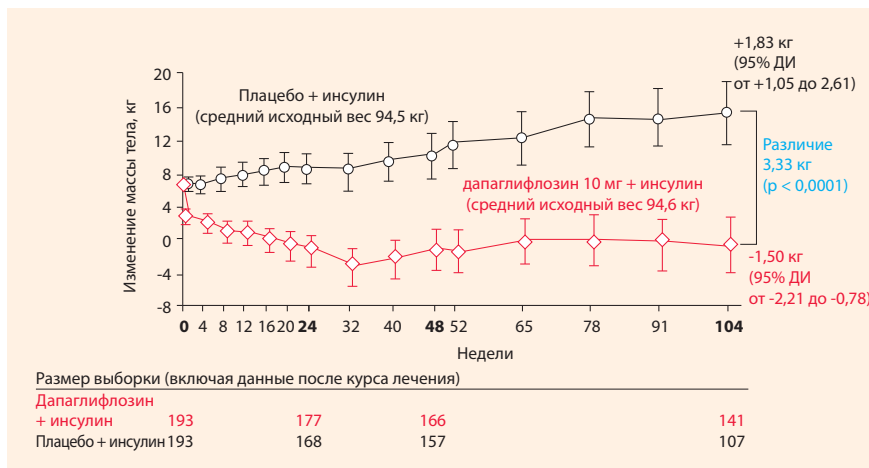


Рисунок 4. Средние значения изменения массы тела (кг) через 104 нед. лечения в группах больных, получавших инсулинотерапию + дапаглифлозин и инсулинотерапию + плацебо [24]



на 1 кг и снизить суточную дозу инсулина от 5 до 18 Ед/сут [23]. Вместе с тем гипогликемии возникали чаще при комбинации метформина и инсулина, чем при монотерапии инсулином. Добавление метформина к инсулинотерапии не оказывает дополнительного преимущества по сравнению с монотерапией инсулином в плане снижения общей и кардиоваскулярной смертности при СД 2-го типа.

Эффективность и безопасность комбинированной терапии дапаглифлозином и инсулином изучалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании общей продолжительностью 104 нед. [24]. Пациенты с СД 2-го типа (от 18 до 80 лет), не достигшие адекватного гликемического контроля на фоне приема стабильных доз инсулина ≥ 30 Ед/сут, в т. ч. в комбинации с 1–2 ПССП, были рандомизированы в группы и получали плацебо, 2,5; 5,0; 10,0 мг дапаглифлозина в комбинации с первоначальной инсулинотерапией. Через 48 нед. пациентам, получавшим 5 мг дапаглифлозина, доза была увеличена до 10 мг. Пациенты страдали СД 2-го типа в среднем в течение 13,6 года и получали инсулинотерапию в среднем в течение 6 лет: 17% – только базальный инсулин в комбинации с ПССП, 83% получали болюсный режим. Около половины пациентов получали также ПССП, в основном метформин. Первоначальный период наблюдения составил 24 нед., однако 63,5% больных (513 пациентов) закончили длительный период наблюдения – 104 нед.

Результаты долгосрочного наблюдения показали более значимое стойкое снижение гликированного гемоглобина в группе пациентов, принимавших дапаглифлозин в комбинации с инсулином, чем в группе пациентов только на инсулинотерапии. Так, в группе пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, гликированный гемоглобин через 2 года терапии снизился на 0,78% (95% ДИ от -0,92 до -0,65) по сравнению с исходным (рис. 2). В группе плацебо снижение HbA1c составило -0,43% (95% ДИ от -0,58 до -0,28). При этом

дозы инсулина в группе пациентов, принимавших дапаглифлозин, были стабильные или даже снижались, в то время как у пациентов только на инсулинотерапии отмечалось увеличение доз инсулина в среднем на 18,3 Ед (95% CI (13,7–22,9) через 2 года наблюдения (рис. 3). Существенные изменения наблюдались и в отношении массы тела. У пациентов, принимавших дапаглифлозин, наблюдалось снижение массы тела на 0,9–1,4 кг (в группе принимавших 10 мг препарата – на 1,5 кг (95 ДИ от -2,21 до -0,78)). В группе плацебо прибавка массы тела через 2 года инсулинотерапии составила 1,83 кг (95 ДИ 1,05–2,61) (рис. 4). Количество случаев гипогликемии достоверно не различалось между группами.

У пациентов с сахарным диабетом реабсорбция глюкозы в почечных канальцах продолжается несмотря на гипергликемию

К сожалению, основным нежелательным побочным эффектом была инфекция мочевыводящих путей и урогенитальная инфекция. Так, количество пациентов с инфекцией наружных половых органов составило от 7,4 до 14,3 и 3,0% соответственно и больных с инфекцией мочевыводящих путей – 8,4–13,8 и 5,6% соответственно.

СД 2-го типа – заболевание, которое связано с повышенным риском инфекций мочевыводящих путей (ИМП) и инфекций наружных половых органов, таких как вульвовагинит и баланит у женщин и грибковая генитальная инфекция у мужчин [25, 26]. Среди возможных факторов риска, помимо глюкозурии, рассматривают также дисфункцию иммунной системы и гликозилирование уроэпителиальных клеток [27]. Данные 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [28, 29] показали, что встречаемость ИМП-путей была выше в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо – 5,7 и 4,3% для 5 и 10 мг препарата соответственно и 3,7% в группе плацебо. Как правило, случаи ИМП развивались в первые месяцы заболевания и в дальнейшем редко рецидивировали. Пиелонефрит развивался с одинаковой частотой в группе плацебо и дапаглифлозина (0,1%). Чаще ИМП наблюдаются у женщин. При бактериологическом исследовании обнаруживали *E. coli*, *Klebsiella sp* и *Proteus sp*. Стандартная антибактериальная терапия, как правило, была эффективной. Встречаемость генитальных инфекций в той же популяции составила 5,7 и 4,8% для 5 и 10 мг дапаглифлозина соответственно по сравнению с 0,9% в группе плацебо. Эти инфекции чаще фиксировались у женщин в начале лечения, хорошо купировались стандартной терапией и не приводили к исключению пациентов из исследования [30]. Данные побочные эффекты, по всей видимости, присущи данному классу сахароснижающих препаратов и наблюдались также при применении канаглифлозина и эмпаглифлозина [31–34].

Применение дапаглифлозина у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей разрешено с осторожностью. Профилактическое использование антибиотиков у паци-

ентов, получающих препарат дапаглифлозин, не рекомендуется. В случае развития пиелонефрита или уросепсиса необходимо отменить препарат.

Среди других нежелательных побочных действий препарата выделяют явления дизурии, которые, по данным проведенных исследований, наблюдались у 2,1% больных [29]. Помимо глюкозурии, действие препарата приводит к выведению дополнительно 375 мл жидкости в сутки, что составляет примерно одно дополнительное мочеиспускание. У 0,5% наблюдались явления никтурии. Дополнительное выведение жидкости может иметь значение у больных с низким объемом циркулирующей крови (ОЦК) и у склонных к гипотонии. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным, у которых снижение АД может представлять риск, например у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающих антигипертензивную терапию со случаями гипотензии в анамнезе. Частота нежелательных реакций, связанных со снижением ОЦК или нарушением функции почек на фоне терапии дапаглифлозином, была выше среди больных старше 65 лет. Препарат противопоказан пациентам, получающим петлевые диуретики, или больным со снижением ОЦК, например, вследствие острых заболеваний (таких как желудочно-кишечные заболевания), а также пациентам старше 75 лет.

Прием дапаглифлозина не был ассоциирован с повышением риска сердечно-сосудистых событий у больных с СД 2-го типа. Частота сердечно-сосудистых событий составила 1,64% пациенто-лет на фоне приема препарата (монотерапия или комбинированная терапия) по сравнению с 1,99% пациенто-лет в контрольных группах (ОР 0,82; 95% ДИ [0,58, 1,15]). В 2013 г. началось многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки влияния дапаглифлозина 10 мг на частоту сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и ишемического инсульта у пациентов с СД 2-го типа – **DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin 10 mg Once Daily on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction or Ischemic Stroke in Patients With Type 2 Diabetes)**. Исследование планируется закончить в 2019 г. 17 500 пациентов уже включено в исследование [35].

Благодаря инсулиннезависимому механизму действия ингибиторы SGLT2 могут применяться на любой стадии СД 2-го типа, в т. ч. при значительном снижении секреции инсулина

Дапаглифлозин применяется в дозе 10 мг/сут независимо от приема пищи. Препарат может использоваться у пациентов с легким нарушением функции почек при снижении скорости клубочковой фильтрации не ниже 60 мл/мин/1,73 м². При более низких значениях применение препарата не приводит к зна-

чимым изменениям гликемии, поскольку действие препарата зависит от функции почек. На первой неделе приема препарата может наблюдаться транзиторное снижение СКФ с последующим повышением до исходных. По данным 4-летнего наблюдения функция почек осталась стабильной в группе приема дапаглифлозина [36].

Коррекция дозы необходима только при тяжелой печеночной недостаточности: начальная доза 5 мг при хорошей переносимости может быть увеличена до 10 мг/сут.

Таким образом, дапаглифлозин в исследованиях продолжительностью до 4 лет доказал стойкую сахароснижающую эффективность, стабильное снижение массы тела и низкий риск гипогликемических состояний.



ЛИТЕРАТУРА

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38, 1: 140-149.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2015. Вып. 7.
- Michael D Feher, Ma'en Al-Mrayat. Tolerability of Prolonged-Release Metformin (Glucophage) in individuals intolerant to standard metformin—results from four UK centres. *British J Diabetes and Vascular Disease*, 2007, 7(5): 225-228.
- Turner RC et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progression requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *Jama*, 1999, June 2, 281, 21: 2005-2012.
- DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes. Metab.*, 2012, 14(1): 5-14.
- Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Новый инсулинзависимый подход к терапии сахарного диабета 2 типа. Дапаглифлозин: результаты клинических исследований. *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 11: 17-24.
- Forxiga. EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/medicines/human/medicines/002322/human_med_001546.jsp&mid.
- FDA approves Farxiga to treat type 2 diabetes. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm380829.htm>.
- Bolinder J et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 159-69. doi: 10.1111/dom.12189/.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014.
- Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH et al. Dapagliflozin, metformin-XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomized controlled trial. *Int. J. Clin. Pract.*, 2012, 66: 446-456.
- Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2217-24.
- Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2223-33.
- Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List J. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Medicine*, 2013, 11: 43.
- Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int. J. Clin. Pract.*, 2012, 66(5): 446-56.
- Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled non-inferiority trial. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2015-22.
- Nauck MA, Del Prato S, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Langkilde AM, Sugg J, Parikh SJ. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes. Metab.*, 2014, 16(11): 1111-20.
- Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, Parikh S. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*, 2015 Jun, 17(6): 581-90. doi: 10.1111/dom.12459. Epub 2015 Apr 6.
- Serge A, Jabbour, Elise Hardy, Jennifer Sugg, Shamik Parikh. Dapagliflozin Is Effective as Add-on Therapy to Sitagliptin With or Without Metformin: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes Care*, 2014, 37: 740-50.
- Mathieu C et al. *Diabetes Care*, 2015 Aug 5.
- Zachary T, Bloomgarden and Yehuda Handelsman. SGLT-2 inhibition added to GLP-1 agonist therapy for type 2 diabetes: What is the benefit? *Endocrine Practice*, 2015 December, 21, 12: 1442-1444.
- Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.*, 2011 Oct, 13(10): 928-38. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01434.x.
- Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*, 2012: 344.
- Wilding JPH, Woo V, Rohwedder K, Sugg J & Parikh S for the Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2014, 16: 124-136.
- Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalization and outcome. *Diabetologia*, 2007, 50, 3: 549-554.
- De Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal Candida colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect. Dis.*, 2002, 2, 1.
- Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D et al. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2014, 103, 3: 373-381.
- Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J. Diabetes Complications*, 2013, 27, 5: 473-478.
- Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TWA et al. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: Pooled Analysis of Clinical Studies for Overall Safety and Rare Events. *Drug Saf.*, 2014, 37: 815-29.
- Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B et al. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J. Diabetes Complications*, 2013, 27, 5: 479-484.
- Nicoll LE, Capuano G, Ways K, Usiskin K. Effect of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, on bacteriuria and urinary tract infection in subjects with type 2 diabetes enrolled in a 12-week, phase 2 study. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28(7): 1167-71.
- Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28(7): 1173-8.
- Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnett S, Woerle HJ. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2013.
- Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, Hantel S, Pinnett S, Hach T, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(12): 1154-60.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01730534?term=DECLARE>.
- Del Prato S, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Jun, 17(6): 581-90.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов объединяющий государственные реестры Белоруссии, Казахстана, Армении, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

➤ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

О.Ю. ГУРОВА, к.м.н., В.В. ФАДЕЕВ, д.м.н., профессор
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

МЕСТО ИНСУЛИНОТЕРАПИИ В СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является фактором высокого риска в отношении развития макрососудистых осложнений. Ряд проведенных крупномасштабных исследований продемонстрировал основополагающую роль раннего интенсивного гликемического контроля в предотвращении указанных осложнений. Агрессивная тактика достижения нормогликемии у пациентов с СД 2-го типа с уже имеющимися макрососудистыми осложнениями способна приводить к увеличению частоты сердечно-сосудистых исходов, что имеет четкую взаимосвязь с гипогликемическими состояниями. Инсулинотерапия (ИТ) по-прежнему относится к самым эффективным фармакологическим методам лечения диабета при правильном и своевременном назначении. Появление длительно действующих аналогов инсулина не только позволило снизить частоту гипогликемий как одного из клинически наиболее важных нежелательных явлений ИТ, но и обозначило определенные перспективы в отношении профилактики развития сахарного диабета 2-го типа у лиц с предиабетом.

Ключевые слова:

сахарный диабет
инсулин
аналоги инсулина
сердечно-сосудистые риски
гларгин

ВВЕДЕНИЕ

Говоря о распространенности сахарного диабета в мире, на сегодняшний день переоценить масштабы этой глобальной проблемы крайне сложно. Причем прогрессивное увеличение частоты новых случаев заболевания касается не только сахарного диабета 2-го типа (СД2), что вполне закономерно на фоне роста распространенности ожирения, но и сахарного диабета 1-го типа (СД1). Так, по данным МЗ РФ, в 2013 г. зарегистрировано 3 млн 779 тыс. больных сахарным диабетом, из них 325 тыс. – пациенты с СД 1-го типа и 3 млн 453 тыс. – пациенты с СД 2-го типа [1].

Как известно, хроническая гипергликемия приводит к развитию микроваскулярных осложнений и в результате – к инвалидизации пациентов. При этом основной причиной смерти при сахарном диабете являются, прежде всего, макрососудистые исходы [2]. Влияние постоянного интенсивного гликемического контроля на снижение риска развития и прогрессирования как микро-, так и макроваскулярных осложнений было показано в двух крупномасштабных исследованиях: DCCT (Diabetes Control Complications Trial) при СД 1-го типа и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes) – при СД 2-го типа. Важно отметить, что в обоих исследованиях принимали

участие пациенты с недавно установленным диагнозом и отсутствием серьезных поздних осложнений.

Полученные в DCCT результаты предоставили убедительные доказательства снижения частоты микроальбуминурии на 39%, протеинурии – на 54%, нейропатии – на 60% у пациентов с СД1 при длительном поддержании среднего уровня HbA1c ~ 7% [3, 4]. Более того, последующее наблюдение за пациентами из группы интенсивного контроля в течение 9 лет (исследование EDIC) показало снижение риска всех ССЗ на 42% ($p = 0,02$), а нефатального инфаркта миокарда, инсульта и смерти от ССЗ – на 57% ($p = 0,02$) [5].

В исследовании UKPDS снижение уровня HbA1c всего на 1% приводило к снижению смерти от СД2 на 21%, риска развития инфаркта миокарда – на 14%, макрососудистых осложнений – на 37%, поражения периферических сосудов – на 43%. Результаты последующего десятилетнего наблюдения за теми же пациентами показали, что у тех, кто исходно находился в группе интенсивного гликемического контроля, частота развития инфаркта миокарда и общая смертность были статистически значимо ниже [6].

Попытка оценить преимущества интенсивного гликемического контроля (HbA1c 6–6,5%) по сравнению со стандартным контролем в отношении влияния на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2-го типа и доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями была предпринята в ряде крупномасштабных исследований. Продолжительность исследований составила 8–11,5 года. Так, в двух из них – ADVANCE и VADT интенсивный гликемический контроль не приводил к снижению риска СС-исходов у пациентов с СД2 [7–9]. В другом исследовании – ACCORD агрессивная стратегия снижения гликемии до цели привела к увеличению смертности. При этом пока-

затель смертности четко ассоциировался с эпизодами тяжелой гипогликемии у определенной категории пациентов. В то же время во всех трех исследованиях была отмечена более низкая частота развития СС-событий в группах стандартного гликемического контроля по сравнению с ожидаемой, что было обусловлено коррекцией таких факторов риска атеросклероза, как артериальная гипертензия, дислипидемия, прокоагулянтный статус [7–10].

Таким образом, снижение риска развития макрососудистых осложнений у пациентов с СД можно ожидать в том случае, когда оптимальный гликемический контроль достигается именно на ранних этапах заболевания, до каких-либо клинических проявлений атеросклероза. И если до недавнего времени обсуждение диабета с позиций сердечно-сосудистого заболевания относилось в основном к категории лиц с СД 2-го типа, то по мере увеличения продолжительности жизни пациентов с СД 1-го типа профилактика развития макроангиопатий становится крайне актуальной и среди них.

Несмотря на то что современный подход к лечению диабета, основанный на результатах упомянутых выше крупномасштабных исследований, направлен не только на достижение эугликемии, но в первую очередь осуществление адекватного контроля АД и липидного профиля, HbA1c остается основным критерием компенсации углеводного обмена в рекомендациях ведущих диабетических ассоциаций. При этом уровень целевого HbA1c является индивидуальным, учитывающим возраст пациента, ожидаемую продолжительность жизни, наличие серьезных осложнений и риск развития тяжелых гипогликемий, что отражает персонифицированный подход к каждому больному в выборе стратегии лечения (табл.) [11].

Таблица. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c*

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии **	< 6,5 %	< 7,0 %	< 7,5 %
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0 %	< 7,5 %	< 8,0 %

ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

С момента открытия инсулина и по сей день он является самым эффективным среди сахароснижающих средств при диабете, а для пациентов с СД 1-го типа остается единственным методом лечения. Последнее десятилетие было ознаменовано целым рядом успехов фармакологической индустрии в области лечения СД 2-го типа. Появление новых классов сахароснижающих пре-

паратов значительно расширило спектр медикаментозных возможностей и позволило более эффективно осуществлять подбор как моно-, так и комбинированной терапии на всех этапах развития заболевания. За счет уникальных механизмов действия указанные препараты способны оказывать более физиологическое влияние на секреторную активность бета-клеток поджелудочной железы и контролировать углеводный обмен без риска развития гипогликемических реакций, не приводя к увеличению массы тела или даже обеспечивая ее снижение. Кроме того, для большинства новых молекул уже доказана сердечно-сосудистая безопасность. Однако, несмотря на отмеченный фармакологический прогресс, количество пациентов с СД2, не достигающих целевых показателей гликемии, по-прежнему остается высоким.

Полученные в DCCT результаты представили убедительные доказательства снижения частоты микроальбуминурии на 39%, протеинурии – на 54%, нейропатии – на 60% у пациентов с СД1 при длительном поддержании среднего уровня HbA1c ~ 7%

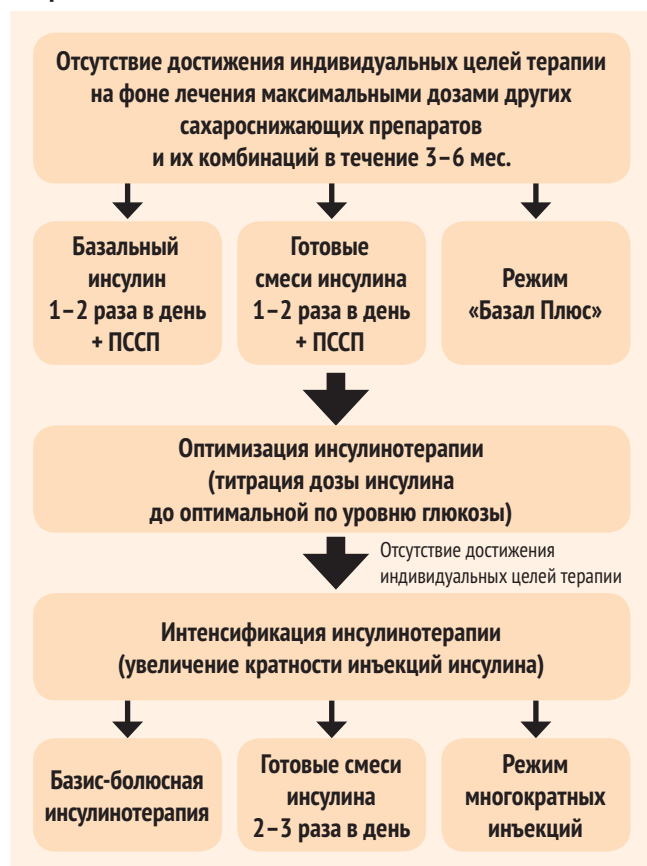
Одной из основополагающих причин этого явления является несвоевременная интенсификация терапии на разных этапах заболевания. Согласно существующим клиническим рекомендациям, при условии недостижения целевых показателей гликемии коррекция схемы лечения должна проводиться каждые 3–6 мес. [11]. Однако в реальной клинической практике большинство пациентов годами получают одну и ту же терапию, оставаясь при этом декомпенсированными.

Особенно остро в этой связи стоит ситуация с переходом на инсулинотерапию. Длительное время полагали, что в патогенезе СД 2-го типа ключевую роль играет инсулинорезистентность, поэтому эта категория лиц считалась «независимой от инсулина». К настоящему времени накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о том, что уже на этапе постановки диагноза у пациента имеется выраженная дисфункция бета-клеток, прогрессирующая с течением времени и неизбежно приводящая в определенный момент к дефициту инсулина и необходимости назначения его препаратов [12].

По данным клинических исследований, пациент с СД 2-го типа нуждается в препаратах инсулина задолго до того, как они реально назначаются (период «запаздывания» составляет в среднем около 7 лет). При этом существуют данные, указывающие на то, что увеличение сроков инициации инсулинотерапии четко коррелирует с повышением частоты сосудистых осложнений [13].

Выбор режима инсулинотерапии и препаратов инсулина обусловлен типом сахарного диабета, а также теми клиническими задачами, которые необходимо решить в каждом конкретном случае. При СД 2-го типа подход к инсулинотерапии условно может быть разделен на 2 этапа: старт инсулинотерапии, оптимизация и интенсификация (рис. 1).

Рисунок. Рекомендации по выбору режима инсулинотерапии



СТАРТ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Если при СД 1-го типа других альтернатив лечению, помимо инсулинотерапии, нет и отказ от нее приводит к быстрому развитию кетоацидотической комы, то при СД 2-го типа несвоевременный перевод на инсулин и использование альтернативных сахароснижающих препаратов, которые уже неэффективны, приводят лишь к хронической и, как правило, малосимптомной декомпенсации, увеличивающей риск развития поздних и гораздо реже острых осложнений. Это является одним из факторов, препятствующих своевременной интенсификации терапии.

Барьеры на этапе старта инсулинотерапии не только существуют у пациентов, как принято считать, но и широко распространены среди врачей. Клиническая инертность в отношении перевода на инсулин связана, прежде всего, с необходимостью преодоления необоснованных страхов пациента, что требует определенного психологического подхода, эмоциональных затрат на мотивацию и разъяснительную работу. Помимо этого, процесс обучения пациента всем аспектам «жизни с инсулином» достаточно трудоемок и не всегда в полной мере выполняем, особенно в условиях обычного амбулаторного приема. Немаловажным фактором для врача в принятии решения также являются опасения, связанные

с развитием гипогликемий и набором массы тела на фоне назначения препаратов инсулина.

Выбор варианта для старта должен основываться на оценке остаточной секреции инсулина, массы тела, стажа заболевания, образа жизни, пищевого поведения, а также приверженности пациента лечению и комплаентности, что отражает принцип индивидуального подхода, заложенного в глобальной стратегии лечения СД.

Наиболее частым вариантом для **старта инсулинотерапии** является назначение **базального инсулина** в комбинации с пероральными сахароснижающими средствами. Это наиболее простая схема, поскольку предполагает всего одну или две инъекции инсулина, что важно для пациента в психологическом отношении, и требует минимального обучения. Стартовая доза обычно составляет не менее 10 ЕД или 0,1–0,2 ЕД/кг, с дальнейшим ее увеличением 1 раз в 3 дня до момента достижения целевого значения гликемии натощак. По данным целого ряда клинических исследований, только у 40% пациентов данный вариант начала инсулинотерапии оказывается эффективным [14]. У большинства больных не удается достигнуть целевых показателей уровня сахара, что связано в первую очередь с несвоевременным переводом на инсулин, когда степень его дефицита уже требует назначения базис-болюсной терапии. Такая схема будет оптимальна в ситуации, когда уровень HbA1c не превышает целевой более чем на 1,5%.

В случае когда уровень HbA1c превышает целевой более чем на 1,5% и имеют место постпрандиальные подъемы уровня гликемии, вариант инсулинотерапии должен включать болюсный компонент даже на этапе старта.

Режим **«Базал плюс»** предполагает использование базального инсулина и одну инъекцию прандиального перед приемом пищи, содержащим максимальное количество углеводов. Несмотря на то что это противоречит правилам рационального питания, как правило, таким доминантным приемом пищи является обед или ужин. Такая схема лечения не исключает продолжения приема таблетированных сахароснижающих препаратов, в т. ч. сульфонилмочевины, однако применяется неоправданно редко.

Одной из простых, но достаточно эффективных схем для старта является применение **готовых смесей инсулина** в режиме от одной до трех инъекций в сутки. Как правило, в данной ситуации используются препараты инсулина с соотношением прандиального и базального 30/70 и 25/75.

Оптимизация инсулинотерапии подразумевает титрацию доз инсулина до оптимальной (по уровню гликемии). Очевидно, что целью назначения той или иной схемы инсулинотерапии является достижение целевых значений гликемии. Однако зачастую в клинической практике предписанные дозы инсулина бывают недостаточны для достижения нормальных показателей гликемии. Причиной тому являются не всегда оправданные опасения в отношении «больших» доз инсулина, которые могут приводить к набору массы тела и увеличению риска гипогликемий.

Интенсификация инсулинотерапии требуется в случае недостижения индивидуальных целевых значений гликемии в течение 6 мес. после старта инсулинотерапии. Одной из основных задач, решаемых на данном этапе, является выбор не только эффективной, но и оптимальной схемы терапии с учетом целого ряда индивидуальных характеристик пациента. Необходимо отметить, что все перечисленные ниже схемы могут рассматриваться и как вариант старта инсулинотерапии в той ситуации, когда для этого есть показания.

Базис-болюсная инсулинотерапия подразумевает использование двух видов инсулина с гибким подбором доз в зависимости от массы тела, показателей гликемии и количества углеводов в пище:

1. Препараты инсулина средней продолжительности и длительного действия создают имитацию базальной (фоновой) секреции инсулина.

2. Препараты инсулина короткого действия используются в качестве прандиальных регуляторов, заменяя (болюсную) секрецию инсулина.

Режим *многократных инъекций* инсулина короткого или ультракороткого действия перед едой.

Режим *многократных инъекций готовых смесей* инсулина 2–3 раза в день.

Как уже упоминалось, основными нежелательными явлениями инсулинотерапии является увеличение массы тела и риск гипогликемий. Последнее имеет важное клиническое значение ввиду того, что гипогликемии напрямую связаны с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [15]. Очевидно, что при использовании препаратов инсулина одной из ключевых задач всегда является близкая к физиологической имитация инсулиновой секреции здоровой поджелудочной железой. Другими словами, независимо от выбранного варианта инсулинотерапии определяющим является максимальное соответствие доз инсулина потребностям организма в любой момент времени. Однако в эпоху НПХ-инсулинов (нейтральный протамин Хагедорна, НПХ) справиться с поставленной задачей в полной мере было сложно. Из-за длительных пиков повышенной активности, недостаточной длительности действия и выраженной вариабельности всасывания, определяющей лабильность уровня гликемии, назвать базальные человеческие инсулины «оптимальными» было бы неверно.

Одной из простых, но достаточно эффективных схем для старта является применение готовых смесей инсулина в режиме от одной до трех инъекций в сутки

Создание аналогов инсулина стало очередным шагом на пути к более эффективной, физиологичной и безопасной схеме инсулинотерапии. Их разработка началась в 80-х гг. XX в., и лишь спустя два десятилетия (в 1988 г.) был получен патент на первый аналог инсулина длительного действия – гларгин. В 2000 г. препарат был одобрен американским Управлением по санитарному надзору за

качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) в качестве препарата для лечения СД 1-го и 2-го типов.

Гларгин был получен методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штаммы K12), отличается от человеческого инсулина двумя модификациями в первичной структуре: в конец В-цепи добавлены два остатка аргинина и в положении A21 аспаргин заменен на глицин. Полученный инсулин имеет стабильную структуру, растворимую в кислой среде при pH 4, и при введении под кожу образует микропреципитаты с нейтральным значением pH, что обеспечивает замедление всасывания [16]. Клинические исследования подтвердили, что по сравнению с НПХ-инсулином он имеет большую длительность действия (до 24 ч), меньшую вариабельность и постоянство эффекта, а также низкий риск гипогликемий, связанный с беспиковым профилем действия [17, 18]. Важно, что инсулин гларгин обеспечивает базальный контроль гликемии независимо от времени введения (утром или перед сном) и места введения (подкожная клетчатка плеч, бедер или живота) без необходимости ресуспензирования для равномерного распределения частиц.

Несмотря на то что человеческий НПХ-инсулин по-прежнему остается эффективным и востребованным базальным инсулином, аналоги длительного действия, первым из которых стал гларгин, быстро заняли свою нишу в лечении диабета как препараты с меньшей кратностью введения и более низким риском развития гипогликемии [19, 20].

На сегодняшний день гларгин является наиболее изученным аналогом инсулина на фармацевтическом рынке, с опытом применения более 15 лет. Необходимо отметить, что он зарегистрирован в комбинации со всеми таблетированными и инъекционными сахароснижающими препаратами, что позволяет применять его в различных многокомпонентных схемах сахароснижающей терапии.

Одним из ключевых исследований в мире диабетологии и инсулинотерапии стало исследование **ORIGIN** (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) по оценке влияния гларгина на СС-исходы. В исследовании, которое продолжалось 6 лет, приняли участие 12 537 пациентов с предиабетом и СД2 на ранних стадиях развития, имеющих высокий риск СС-заболеваний. В основной группе участники получали сочетание инсулина гларгин с препаратом омега-3 (полиненасыщенные жирные кислоты) либо с плацебо, а в контрольной – стандартную сахароснижающую терапию с препаратами омега-3 или плацебо. Впервые было проведено столь масштабное изучение эффектов инсулина в категории лиц с нарушением метаболизма, предшествующим развитию сахарного диабета [21–23].

Целевой уровень гликемии натощак (ГПН), достигнутый в результате исследования, сохранялся в течение 6,2 года дальнейшего наблюдения. Важным результатом явилось то, что нормализация уровня ГПН при терапии гларгином никак не отразилась на исходах ССЗ у участников с ранними стадиями дисгликемии в течение всего периода

исследования и не сопровождалась увеличением общей смертности. Кроме того, было показано, что применение гларгина позволило замедлить прогрессирование заболевания от стадии предиабета к явному СД2 на 28% [20].

Результаты ORIGIN/ORIGINALE и ряда других исследований свидетельствуют о возможности не только длительного, но и безопасного контроля гликемии в связи с низкой частотой всех гипогликемических состояний, в т. ч. тяжелых

Из 10 535 пациентов, завершивших 6-летнее исследование ORIGIN, 5 869 было включено в наблюдательное исследование ORIGINALE продолжительностью 2,5 года. В результате проведенного исследования не было выявлено достоверных различий между группами по комбинированной первичной конечной точке, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт, что в очередной раз подтвердило безопасность раннего начала терапии инсулином гларгин у пациентов с предиабетом и недавно выявленным СД 2-го типа [22].

Результаты ORIGIN/ORIGINALE и ряда других исследований свидетельствуют о возможности не только длительного, но и безопасного контроля гликемии в связи с низкой частотой всех гипогликемических состояний, в т. ч. тяжелых. Наряду с этим, отсутствует существенная динамика в отношении увеличения массы тела (+1,5 кг за 6 лет) [23].

На настоящий момент времени крупными эпидемиологическими исследованиями также полностью опровергнуты предположения о возможном риске канцерогенеза на фоне применения гларгина [24, 25].

За последние несколько лет стратегия назначения инсулина пациентам с СД 2-го типа принципиально изменилась. На смену подходу, предполагающему инъекции препаратов инсулина на последнем этапе лечения, когда все другие возможности исчерпаны, пришла тенденция максимально раннего старта инсулинотерапии как залога успешного гликемического контроля. В эру аналогов инсулина своевременное начало инсулинотерапии не только позволяет снизить риск развития микро- и макроангиопатий у пациентов с сахарным диабетом, но и способно предотвращать развитие диабета у лиц с нарушением толерантности к глюкозе.



ЛИТЕРАТУРА

1. Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch intern Med*, 1998, 158: 617-621.
2. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329: 977-86.
3. The DCCT/EDIC Study Research Group. Long-Term Effect of Diabetes and Its Treatment on Cognitive Function. *N Engl J Med*. May 2007; 356; 18: 1842-1852.
4. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose 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.
5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353: 2643-2653.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil AW et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321: 405-412.
7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358: 2545-2559.
8. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358: 2560-2572.
9. Skyler S, Bergenstal R, Bonow R et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 187-192.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359: 1577-1589.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А. и др. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й выпуск). Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). Сахарный диабет. 2015.
12. Stumvoll M, Goldstein B, Van Haeften B, Pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr.res*, 2007, 32(1-2): 19-37.
13. Kostev K, Mergenthaler U. Time to insulin initiation, glucose control and occurrence of diabetes related complications in France, Germany and UK from 2005 to 2010. *Diabetologia*, 2011, 54, 1(Suppl. 1): S159.
14. Calvert MJ et al. *Br J Gen Pract.*, 2007, 57(539): 455-460.
15. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 2009, 373, 9677: 1765-1772.
16. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin and ultra-lente human insulin and continuous infusion of insulin lispro. *Diabetes*, 2000, 49: 2142-48.
17. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care*, 2000, 23(5): 644-9.
18. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulins glargine intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23(5): 639-43.
19. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diab Obes Metab.*, 2009, 11: 372-8.
20. Wang L, Wei W, Miao R, et al. Real-world outcomes of US employees with type 2 diabetes mellitus treated with insulin glargine or neutral protamine Hagedorn insulin: a comparative retrospective database study. *BMJ Open*, 2013, 3: e002348.
21. Origin Trial Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am. Heart J.*, 2008, 155, 1: 26-32, 32.e1-6.
22. ORIGIN Trial Investigators. Cardiovascular and Other Outcomes Postintervention With Insulin Glargine and Omega-3 Fatty Acids (ORIGINALE). *Diabetes Care*, 2015 Dec 17.
23. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367, 4: 319-328.
24. Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA, Abouelfath A, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Health care Insurance Database. *Diabetologia*, 2012, 55(3): 644-53. doi:10.1007/s00125-012-2426-8. doi:10.2337/dc12-1968.
25. Owens DR. Glargine and cancer: can we now suggest closure? *Diabetes Care*, 2012, 35(12): 2426-8. doi:10.2337/dc12-1968.

№1 ПОТОМУ ЧТО ДОВЕРЯЮ



Первый выбор врача среди базальных инсулинов¹

Базальный аналог инсулина с опытом применения **более 10 лет**²⁻⁸

Инсулин **№1** в мире⁹



Действует 24 часа. День за днем.

Лантус® — единственный беспииковый базальный аналог инсулина с доказанным 10-летним опытом применения²⁻⁸. Действует 24 часа¹⁰. Назначается один раз в сутки¹⁰. Лантус® — наиболее часто выписываемый инсулин среди всех базальных инсулинов¹. Обеспечивает стойкий контроль гликемии с низкой частотой развития гипогликемий²⁻⁸. Более 10 лет эффективного и безопасного применения. Лантус® — инсулин № 1, потому что доверяю²⁻⁸.

1. Данные ATU 2013. 2. Gerstein H.C. et al. Diabet. Med., 2006; 23: 736-742. 3. Rosenstock J. et al. Diabetes Care, 2006; 29: 554-559. 4. Aschner P. et al. Lancet, 2012; 379: 2262-2269. 5. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetologia, 2006; 49: 442-451. 6. Riddle M.C. et al. Diabetes Care, 2003; 26: 3080-3086. 7. Schreiber S.A. et al. Diabetes Technol. Ther., 2008; 10(2): 121-127. 8. DeVries J.H. et al. Diabetes, 2012; 61 (Suppl. 1): A552-553. 9. Данные IMS MAT Q1 2013. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Лантус® SoloStar®, рег. удост. ЛСР-007047/09 от 19.02.2013.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛАНТУС® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛСР-007047/09 от 19.02.13. **Торговое название препарата:** Лантус® SoloStar®. **Международное непатентованное название:** инсулин гларгин. **Лекарственная форма и состав:** прозрачный раствор для подкожного введения. 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 100 МЕ (3,6378 мг), что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного бесцветного стекла. Картридж инъецирован в одноразовую шприц-ручку SoloStar® 3x3 мл. **Показания к применению:** сахарный диабет, требующий лечения инсулином у взрослых, подростков и детей старше 2 лет. **Способ применения и дозы:** Лантус® SoloStar® следует применять только подкожно 1 раз в сутки, всегда в одно и то же время. Доза препарата и время суток для его введения подбираются индивидуально. У пациентов с сахарным диабетом II типа Лантус® SoloStar® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными средствами. При замене схемы лечения инсулинами средней продолжительности действия или длительного действия на схему лечения препаратом Лантус® SoloStar® может потребоваться коррекция суточной дозы базального инсулина, а также возникнуть необходимость в изменении сопутствующей противодиабетической терапии. Лантус® SoloStar® не следует вводить внутривенно, смешивать с другими препаратами инсулина или разводить. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет (отсутствие клинических данных по применению). **Особые указания:** Лантус® SoloStar® не является препаратом выбора для лечения диабетического кетоацидоза. У пациентов с нарушением функции почек, с тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может уменьшаться. **Беременность и кормление грудью:** к настоящему времени отсутствуют соответствующие статистические данные относительно использования препарата во время беременности. Назначение препарата Лантус® SoloStar® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты. **Побочное действие:** гипогликемия, наиболее часто встречающееся нежелательное последствие инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекции может развиваться липодистрофия. Местные реакции в области введения включают покраснение, боль, зуд, крапивницу, отек или воспаление. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка:** передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной гипогликемии, угрожающей жизни больного. Эпизоды умеренной гипогликемии обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, требуют внутримышечного или подкожного введения глюкозы, а также внутривенного введения концентрированного раствора декстрозы (глюкозы). **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство — аналог инсулина длительного действия. **Код АТХ:** A10AE04. **Срок годности:** 3 года. Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.

Е.В. БИРЮКОВА, д.м.н., профессор, А.М. МКРТУМЯН, д.м.н., профессор
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛИНАГЛИПТИНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

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 инкретиннов». Концепция сниженного «эффекта инкретиннов» послужила основанием для разработки и внедрения в клиническую практику инновационного направления – применение лекарственных средств, действие которых основано на «эффектах инкретиннов», – глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) [12, 17].

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа
инкретин-направленная терапия
линаглиптин

СД2 характеризуется снижением эффективности эндогенных инкретиннов, 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 инкретиннов отличает 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 период [10, 28, 37]. Инсулинотропный 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 связывать 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 инкретиннов, относятся ингибиторы ДПП-4 (идПП-4) или глиптины. Основной точкой их приложения является фермент ДПП-4, ингибирование которого замедляет деградацию эндогенных ГПП-1 и ГИП, тем самым пролонгируя их взаимодействие с собственными рецепторами и физиологическое действие. Продлевая активность эндогенных инкретиннов, ингибиторы ДПП-4 обладают глюкозозависимым механизмом действия, благодаря чему имеют высокую степень 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 метфор-

мином, 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 HbA1c 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 дипептилпептидазы-8 или дипептилпептидазы-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 линаглиптина один раз в сутки и повышают приверженность пациентов терапии [2, 15, 16].

За время, прошедшее с момента появления линаглиптина в клинической практике, накоплена мощная доказательная база, свидетельствующая о высокой эффективности и 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, что представляет собой значимое 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 воз-

можных вариантов дальнейшего лечения у таких пациентов. Это было наглядно продемонстрировано в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (КИ) Barnett 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 HbA1c 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 HbA1c 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]. Итак, эффективность линаглиптина успешно выдержала сравнение с препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), однако терапия ПСМ была ассоциирована с гипогликемией и увеличением массы тела.

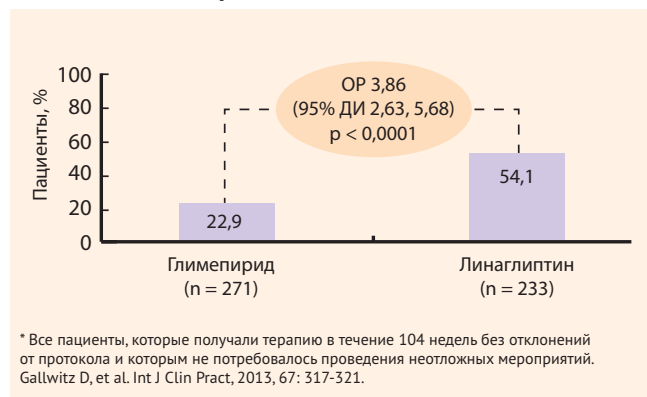
СД2 характеризуется прогрессирующим течением, поэтому со временем достигнуть целевого гликемического контроля на монотерапии метформином становится сложнее, и многие пациенты нуждаются в комбинации сахароснижающих препаратов [36]. В этом плане необходимо лучшее понимание преимуществ и недостатков препаратов второй линии после метформина. В настоящее время возрастающий интерес к комбинации метформина с иДПП-4 продиктован тем, в этом случае происходит одновременное воздействие на несколько патофизиологических механизмов СД2, что обеспечивает отличный сахароснижающий потенциал: согласно результатам КИ снижение HbA1c 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, тиазолидиндионы, 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 (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 1 500 мг/сут) на протяжении 10 или более недель. Больные СД2 с недостаточным контролем гликемии, несмотря на терапию метформин, 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 HbA1c добавление линаглиптина к метформину не уступало комбинации метформина и глимепирида. К концу периода наблюдения HbA1c 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 HbA1c в обеих группах (рис. 1).

Рисунок 1. Процент пациентов с СД2, достигших HbA1c < 7%, без гипогликемии и увеличения массы тела в течение 2 лет терапии



Существенно больше пациентов, получавших линаглиптин, достигли HbA1c < 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 = 2 121), 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 = 1 532), 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 HbA1c – на 0,8% (коэффициент устойчивости за 78 нед. терапии = 0,14%, $p < 0,0001$). Целевых значений HbA1c 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 5 239 больных СД2 (линаглиптин получали 3 319 пациентов с СД2, препарат сравнения – 1 920) [20]. Первичной конечной точкой исследования были выбраны 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 приема линаглиптина по сравнению с другими препаратами для терапии СД2 (ОР 0,34 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,16–0,70]).

В настоящее время иДПП-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 прогноза 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 глимегирида в отношении сердечно-сосудистых исходов, $n = 6,103$), окончательные результаты которых ожидаются к 2017–2018 гг.

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]. Длительное использование линаглиптина безопасно 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 наруше-

ние функции почек не оказывает существенного влияния на фармакокинетику этого иДПП-4.

Заслуживают внимания результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования J.B. 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 м²). У пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии (исходный HbA_{1c} 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).

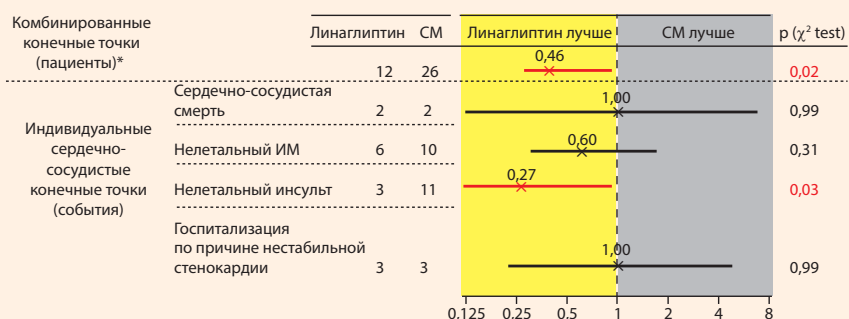
Применение линаглиптина привело к клинически значимому снижению уровня HbA_{1c} на -0,8% на 12-й нед. терапии, которое сохранялось до 52-й нед. (-0,72% по сравнению с исходным значением). К этому сроку в группе плацебо снижение уровня HbA_{1c} составило 0,01%. Частота встречаемости любых и серьезных нежелательных явлений была сходной в группах линаглиптина и плацебо; не

было отмечено различия 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 – практически единственный 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 ($n = 1\,331$), 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

Рисунок 2. Профиль сердечно-сосудистой безопасности линаглиптина



Примечание. Все события, все предписанные конечные точки (включая отдельные исследования) из статистического метаанализа 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.

Рисунок 3. Применение линаглиптина обеспечивает стойкое и значимое снижение HbA_{1c} в течение двух лет терапии



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.

71,0 ± 4,6 года, среднее исходное значение HbA1c – 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 HbA1c.

Общее количество нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, было сравнимым 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-скорректи-

рованное значение HbA1c 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 высокой эффективности, благоприятному профилю безопасности, отсутствию ограничений по применению при патологии печени и почек, позволяет успешно лечить СД2.



ЛИТЕРАТУРА

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, Вып. 7. М., 2015.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тражента. Регистрационное удостоверение: ЛП-001430.
- Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2008, 25: 245-254.
- Aroda VR, Henry RR, 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.
- Ban K, Hui S, Drucker DJ, 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.
- Barnett A, Patel S, Harper R et al. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(12): 1145-1154.
- Ban K, Hui S, Drucker DJ, 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.
- Blech S, Ludwig-Schwellinger E, Grafe-Mody EU et al. The metabolism and disposition of oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38: 667-678.
- Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*, 2008, 31(6): 1260-1266.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2011, 13: 7-18.
- 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.
- 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.
- Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 280-8.
- Gomis R, Owens DR, Taskiran MR 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*, 2005, 28: 164-172.
- 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.
- Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 10, 11: 3.
- Koro CE, Lee BH, Bowlin SJ. 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.
- Lewin AJ, 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.
- Malesker MA. Optimizing antidiabetic treatment options for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular comorbidities. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(2): 193-206.
- McGill JB, 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, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2013, 36(2): 237-244.
- Moen MF, Zhan M, Hsu VH. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(6): 1121-1127.
- Neumiller JJ. 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.
- Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(Suppl 3): S206-14.
- Philippe J, Raccach D. Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agent? *Int J Clin Pract*, 2009, 63: 321-32.
- Pratley RE, 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.
- Ring A, Port A, Graefe-Mody EU 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.
- Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): Focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49: 573-588.
- Scherthaner G, Barnett AH, 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.
- Scherthaner G, Barnett AH, 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 ≥ 65 years. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(11): 1078-86.
- Taskiran MR, 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.
- Thrasher J, Kountz DS, Crowe S, Woerle HJ, 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.
- Tielmans A, Laloi-Michelin M, Coupaye M et al. Drug treatment of type 2 diabetes. *Presse Med*, 2007, 36(2 Pt 2): 269-78.
- Viltsboll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2004, 47: 357-366.
- Widenmaier SB, Sampaio AV, Underhill TM et al. Noncanonical activation of Akt/protein kinase B in [beta]-cells by the incretin hormone glucose-dependent insulinotropic polypeptide. *J Biol Chem*, 2009, 284: 10764-10773.
- Yki-Järvinen H, Rosenstock J, Durán-García S et al. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2013, 36: 3875-3881.
- Zeng Z, Choi DS, 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.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru

Главное медицинское управление УДП РФ
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ

**8 апреля
2016**

Многофакторная терапия сахарного диабета II типа

Председатели конференции

Нина Александровна Петунина - заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава РФ в ЦФО.

Ашот Мусаелович Мкртумян - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ.

Программа

На конференции будут представлены доклады ведущих специалистов научных, клинических и учебных центров РАН, МЗ РФ и Департамента здравоохранения г. Москва по следующим темам:

- Новые медицинские технологии в лечении диабета
- Эпидемиология сахарного диабета типа 2 и метаболического синдрома
- Эволюция подходов к инсулинотерапии
- Пероральные методы лечения: новейшие препараты
- Современные возможности диагностики и лечения осложнений сахарного диабета
- Профилактика сахарного диабета и его осложнений

Место проведения: г. Москва, ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28.
(вход через проходную с Калошина пер., д.3, стр.2). Проезд до ст. метро Смоленская, Арбатская, Кропоткинская.

Начало регистрации и работа выставки с 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00.

Регистрация и подробная информация

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru,
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

EEC Medical
Educational Event Coordinator

А.С. АМЕТОВ, д.м.н., профессор, Т.Ю. ДЕМИДОВА, д.м.н., профессор, И.И. КОЧЕРГИНА, к.м.н.
Российская медицинская академия последиипломного образования Минздрава России, Москва

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ МЕТФОРМИНА В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

Сахарный диабет (СД) является серьезной медико-социальной проблемой. Распространенность СД неуклонно растет во всех странах, причем 95% – это пациенты с СД 2-го типа. По данным Международной федерации диабета, в 2014 г. число больных СД 2-го типа составило 387 млн человек. Это каждый 12-й житель планеты. К 2035 г. число больных СД2 может увеличиться до 592 млн человек [1]. Мировые тенденции роста заболеваемости СД наблюдаются и в России. По данным отечественного регистра, в России 8 млн больных СД, или примерно 5% всего населения, 90% из них составляют пациенты с СД 2-го типа, к 2025 г. ожидается увеличение численности больных до 13 млн человек. При этом количество больных, учтенных по обращаемости, обычно в 2–3 раза меньше реально существующего [2, 3]. Основной прирост больных СД происходит в основном за счет увеличения количества больных СД 2-го типа в старших возрастных группах населения.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа
фармакотерапия
метформин
гликлазид

П ристальное внимание к СД 2-го типа врачей различных специальностей (терапевтов, кардиологов, невропатологов, хирургов и др.) связано с развитием сосудистых осложнений, резко увеличивающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. В 2014 г. смертность от СД составила 4,9 млн человек. Сердечно-сосудистые заболевания у больных СД 2-го типа имеют значительно большее распространение, чем в общей популяции.

По данным международных исследований, распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД 2-го типа в 2–4 раза выше, риск развития острого инфаркта миокарда (ИМ) – в 6–10 раз выше, мозгового инсульта – в 4–7 раз выше, а выживаемость больных после острой сосудистой патологии в 2–3 раза ниже, чем у пациентов без диабета [4].

Более частое развитие ИБС и острого ИМ, особенно безболевых форм ИМ, при наличии СД 2-го типа чаще всего связано с длительно существующей декомпенсацией СД и развитием диабетической полинейропатии с поражением сосудов, питающих нервы [5], а также более часто наблюдающейся при СД дестабилизацией атеросклеротических бляшек.

Причиной смерти больных СД 2-го типа в 75–80% случаев являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и острые сосудистые катастрофы: из них 60% при-

ходится на кардиоваскулярные и ~10% – на цереброваскулярные поражения [6, 3]. Почти 50% больных СД 2-го типа умирают от острого инфаркта миокарда [4]. Ведущая роль ранней сердечно-сосудистой смертности в сокращении продолжительности жизни у подавляющего большинства больных СД 2-го типа позволила Американской кардиологической ассоциации причислить СД 2-го типа к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Развитие диабетических осложнений связано с хронической гипергликемией, что было убедительно доказано в ходе многолетних крупномасштабных научных исследований, таких как DCCT по сахарному диабету 1-го типа [7] и UKPDS – «Британское проспективное исследование сахарного диабета 2-го типа» [8]. В исследовании UKPDS было доказано, что для компенсации метаболических нарушений при СД 2-го типа в целях предотвращения прогрессирования атеросклероза и макрососудистых осложнений необходимо учитывать не только показатели гликемии, но и показатели липидного спектра и артериального давления, которые также относятся к значительным факторам риска развития сосудистых осложнений.

Причиной смерти больных СД 2-го типа в 75–80% случаев являются сердечно-сосудистые заболевания и острые сосудистые катастрофы

СД 2-го типа – хроническое тяжелое прогрессирующее заболевание, характеризующееся наличием двух фундаментальных патологических дефектов: инсулинорезистентности и нарушения функции β -клеток поджелудочной железы.

Нарушение жирового обмена при ожирении и СД 2-го типа характеризуется повышением в плазме крови атерогенных липидов и снижением липидов, препятствующих атеросклерозу. Повышение в крови общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и свободных жирных кислот приводит к тому, что они накапливаются в различных органах и тканях организма, нарушая их функцию. Избыточная продукция свободных жирных кислот (СЖК) висцеральной жировой тканью на фоне инсулинорезистентности приводит к снижению чувствительности печени к блокирующему действию инсулина на процессы глюконеогенеза и продукцию глюкозы печенью, следствием чего является гипергликемия натощак [9]. Накопление липидов в мышцах приводит к инсулинорезистентности, в печени – к жировой дистрофии печени, в бета-клетках поджелудочной железы – к снижению секреции инсулина и увеличению гибели бета-клеток в 7 и более раз [10]. Такое отрицательное действие липидов было названо *липотоксичностью*. Гипер- и дислипидемия приводят к *липотоксичности* и атерогенезу.

В настоящее время более чем у 90% больных диабетом 2-го типа имеется избыточная масса тела или ожирение и инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность прямо пропорциональна ожирению, причем она предшествует развитию диабета. Так, например, инсулинорезистентность выявляется у родственников 1-й степени родства больных СД 2-го типа за 7–12 лет до выявления у них сахарного диабета [11].

Доказано, что инсулинорезистентность является независимым фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний: гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, ишемической болезни головного мозга, инсульта [12, 13]. Гиперинсулинемия, нарушения липидного обмена и гипергликемия также являются факторами риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, которые развиваются у больных СД 2-го типа в несколько раз чаще, чем у пациентов без диабета.

Для поддержания нормального уровня сахара крови в условиях инсулинорезистентности и уменьшения поглощения глюкозы мышцами бета-клеткам поджелудочной железы приходится работать с напряжением, чтобы секретировать больше инсулина. Вначале гиперпродукции инсулина (гиперинсулинемии) бывает достаточно, чтобы удержать уровень глюкозы в пределах нормальных величин, однако со временем даже повышенное количество инсулина не может преодолеть инсулинорезистентность. Функция бета-клеток истощается и появляются клинические признаки инсулиновой недостаточности, что проявляется повышением сахара крови и развитием нарушенной толерантности к глюкозе, а затем и СД 2-го типа.

Нарушение синтеза и секреции инсулина, а также его действия на уровне периферических клеток-мишеней приводит к уменьшению утилизации глюкозы после еды и снижению синтеза гликогена в мышцах и печени, результатом чего является развитие кардинального симптома СД 2-го типа – постпрандиальной гипергликемии,

т. е. повышение сахара крови после еды больше нормальных величин.

Повышение уровня глюкозы крови после еды $> 7,9$ ммоль/л (нормальный уровень – до 7,8 ммоль/л) приводит к развитию эффекта *глюкозотоксичности*. Этим термином называли токсическое действие глюкозы, проявляющееся в гликозилировании белков (отложении глюкозы в белках клеточных мембран) различных органов и тканей организма, что неизбежно ведет к нарушению их функции, а при длительном повышении сахара крови – к развитию диабетических осложнений: поражению глаз (ретинопатии), повреждению нервов (полинейропатии), патологии почек (нефропатии), повреждению сосудов (атеросклерозу).

Накопление липидов в мышцах приводит к инсулинорезистентности, в печени – к жировой дистрофии печени, в бета-клетках поджелудочной железы – к снижению секреции инсулина и увеличению гибели бета-клеток в 7 и более раз

Особенностью клинического развития СД 2-го типа является длительное бессимптомное течение заболевания, в результате чего диагноз СД 2-го типа, по данным международных исследований, опаздывает на 7–12 лет от начала заболевания.

Длительное «немое» течение диабета приводит к тому, что более 50% пациентов при первом выявлении сахарного диабета 2-го типа уже имеют различные осложнения [14]:

Поражение крупных сосудов (макроангиопатии)

- Артериальную гипертонию – 39%.
- Ишемическую болезнь сердца, ишемическую болезнь головного мозга.
- Инсульт – 25–30%.
- Инфаркт – 8%.
- Поражение сосудов ног – 30%.

Поражение мелких сосудов (микроангиопатии)

- Ретинопатию, снижение зрения – 15%.
- Нефропатию, снижение функции почек:
 - микроальбуминурию – 30%,
 - протеинурию – 5–10%,
 - хроническую почечную недостаточность – 1%.
- Поражение нервов – нейропатию – 15%.

Диабетические осложнения возникают только тогда, когда СД долгое время не компенсирован, и сахар крови длительное время остается повышенным. Раз возникнув, диабетические осложнения постепенно прогрессируют, существенно снижают качество жизни и сокращают ее продолжительность. 75–80% всех случаев смерти от сахарного диабета связаны с сосудистыми осложнениями – инфарктом, инсультом, диабетической гангреной, хронической почечной недостаточностью.

Однако если диабет хорошо компенсирован и сахар крови максимально приближается к нормальным показателям, то возникновение и развитие диабетических

осложнений замедляется и приостанавливается. Это было доказано в широкомасштабном долгосрочном исследовании сахарного диабета 2-го типа (UKPDS), проведенном в Великобритании в 23 клинических центрах. В течение 20 лет врачи изучали, как развивается диабет 2-го типа и его осложнения и какие виды лечения улучшают состояние здоровья больных.

В исследовании UKPDS было установлено, что снижение уровня глюкозы по возможности ближе к нормальным показателям уменьшает риск развития диабетических осложнений и помогает предотвратить их прогрессирование.

При хорошей компенсации сахарного диабета наблюдалось снижение частоты:

- Всех заболеваний, связанных с диабетом, – на 12%.
- Микроангиопатий – на 25%.
- Инфаркта миокарда – на 16%.
- Ретинопатии – на 21%.
- Нефропатии – на 33%.

Лечение сахарного диабета 2-го типа, учитывая сложный механизм его развития и разнородность этой группы больных, является трудной задачей. В настоящее время вылечить сахарный диабет невозможно, но им можно хорошо управлять и жить полноценной жизнью многие годы, сохраняя трудоспособность и хорошее самочувствие.

В связи с этим главной целью лечения сахарного диабета является возможно более полная компенсация нарушений углеводного обмена, которая может быть достигнута только в результате комплексного, поэтапного и патогенетически обоснованного лечения, учитывающего хроническое течение заболевания, гетерогенность метаболических нарушений, прогрессирующее уменьшение массы β -клеток, снижение их функции, возраст больного, опасность гипогликемий, а также необходимость достижения долгосрочного эффективного гликемического контроля с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ИБС и смертности больных СД 2-го типа.

Индивидуализация целей лечения сахарного диабета 2-го типа включает:

1. Достижение хорошего метаболического контроля: устранение симптомов гипергликемии и дислипидемии.
2. Предупреждение декомпенсации диабета и двух острых осложнений – прежде всего гипогликемий.
3. Предупреждение развития поздних сосудистых осложнений.

По современным, согласованным ADA и EASD алгоритмам лечения СД 2-го типа при установлении диагноза начинать лечение необходимо с изменения образа жизни и назначения метформина.

Изменение образа жизни включает диету (правильное питание), расширение физических нагрузок и уменьшение или устранение стрессовых ситуаций.

Успех лечения во многом зависит от того, насколько пациент вовлечен в программу терапии, от его знаний о своем заболевании, мотивации, поведения, обучения принципам самоконтроля.

Целью диеты является устранение постпрандиальной гипергликемии, гипергликемии натощак и снижение избыточной массы тела, т. к. ожирение способствует прогрессированию диабетических осложнений.

Вторым важным фактором лечения сахарного диабета 2-го типа является расширение физической активности. Физические нагрузки не только положительно влияют на показатели гликемии, способствуя утилизации глюкозы мышцами, но и улучшают жировой обмен, благотворно влияют на сердечно-сосудистую систему, вызывают положительные эмоции и помогают противостоять стрессовым ситуациям, приводят к снижению инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Физические нагрузки должны быть индивидуализированы с учетом возраста больного, осложнений СД и сопутствующих заболеваний.

Особенностью клинического развития СД 2-го типа является длительное бессимптомное течение заболевания, в результате чего диагноз СД 2-го типа, по данным международных исследований, опаздывает на 7–12 лет от начала заболевания

Пациентам с СД 2-го типа достаточно 30–45 мин ежедневной ходьбы 2–3 раза в день. Поощряется систематическая физическая нагрузка, которая соответствует возможностям пациента, его желаниям и стилю жизни.

Диета и физические нагрузки – это два краеугольных камня, лежащих в основе лечения сахарного диабета 2-го типа. Но к сожалению, многие больные, особенно пожилого возраста, не всегда соблюдают диету и не в состоянии существенно расширить режим физических нагрузок из-за наличия заболеваний суставов, ишемической болезни сердца, тяжелой артериальной гипертензии, легочно-сердечной недостаточности.

На ранних стадиях нарушения углеводного обмена изменение образа жизни может быть достаточно эффективным и уменьшить риск развития сахарного диабета 2-го типа на 58% [15]. Однако на более поздних стадиях СД 2-го типа, когда он чаще всего и выявляется, достичь приемлемых показателей HbA_{1c} (<7%) смогли лишь у 6% пациентов.

Если с помощью правильного питания и физических упражнений не удастся достичь хороших или удовлетворительных показателей компенсации углеводного обмена, больным с сахарным диабетом 2-го типа необходимо назначить медикаментозное лечение.

Как показывает практика, подавляющему большинству пациентов требуется активная сахароснижающая терапия, поскольку для профилактики прогрессирования диабетических осложнений необходима быстрая компенсация сахарного диабета.

Сенсацией исследования UKPDS явилось то, что было установлено следующее: наилучшие результаты были у тех пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которые начинали лечение диабета с приема бигуанидов – метформина.

Было доказано, что применение метформина у больных сахарным диабетом 2-го типа с ожирением снижает риск развития:

- сосудистых диабетических осложнений – на 32%,
- инфаркта миокарда – на 39%,
- инсульта – на 41%,
- смертности от СД – на 42%,
- общей смертности – на 36%.

В связи с этим в 2006 г. Американская диабетическая ассоциация (АДА) совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) разработала алгоритм по лечению сахарного диабета 2-го типа, который предусматривает при постановке диагноза СД 2-го типа одновременно с рекомендацией изменения образа жизни назначать метформин (при отсутствии специфических противопоказаний) – препарат 1-й линии лечения СД 2-го типа.

При отсутствии должного гликемического контроля в течение 2–3 мес. рекомендуется подключение второго препарата. Согласно консенсусу на этом этапе лечения возможно добавление к метформину любого второго сахароснижающего препарата: агонистов ГПП-1, ингибиторов ДПП-4, препаратов сульфонилмочевины, ингибиторов SGLT-2, пиоглитазона, базального инсулина.

Таким образом, первым препаратом выбора для достижения хорошего метаболического контроля глюкозы при недостаточной эффективности диеты и расширения физических нагрузок у больных сахарным диабетом 2-го типа с избыточной массой тела и ожирением является метформин.

Главным механизмом действия метформина является блокада продукции глюкозы печенью, что приводит к снижению гликемии натощак и после еды (*рис.*). Влияние метформина на печеночный метаболизм глюкозы было подтверждено целым рядом клинических исследований [16]. Действие метформина на печень многогранно: он повышает синтез и снижает распад гликогена, снижает неоглюкогенез и синтез жирных кислот, нормализует деятельность печеночных ферментов, поэтому он применяется для лечения стеатогепатита и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которые являются компонентом метаболического синдрома, СД 2-го типа, ожирения.

Метформин замедляет всасывание углеводов в кишечнике, препятствуя резкому увеличению сахара крови после еды и увеличению массы тела. Он обладает анорексигенным действием в отношении легко усваиваемых углеводов и способствует стабилизации массы тела. Лечение метформином больных с избыточной массой тела приводит к умеренному снижению веса в среднем на 5–7 кг за 3–4 мес.

Метформин оберегает β -клетки поджелудочной железы, предохраняет их от перенапряжения и истоще-

ния, т. к. он не стимулирует выброс инсулина β -клетками. Поэтому он не приводит к гиперинсулинемии и не вызывает гипогликемий, которые особенно опасны у больных сахарным диабетом 2-го типа за счет возможного развития острой сердечно-сосудистой патологии – инфаркта или инсульта.

Установлено, что метформин повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, повышает усвоение глюкозы мышцами за счет активизации глюкозных транспортеров – GLUT-4.

Метформин обладает прямым ангиопротекторным действием, которое не связано с его сахароснижающим эффектом.

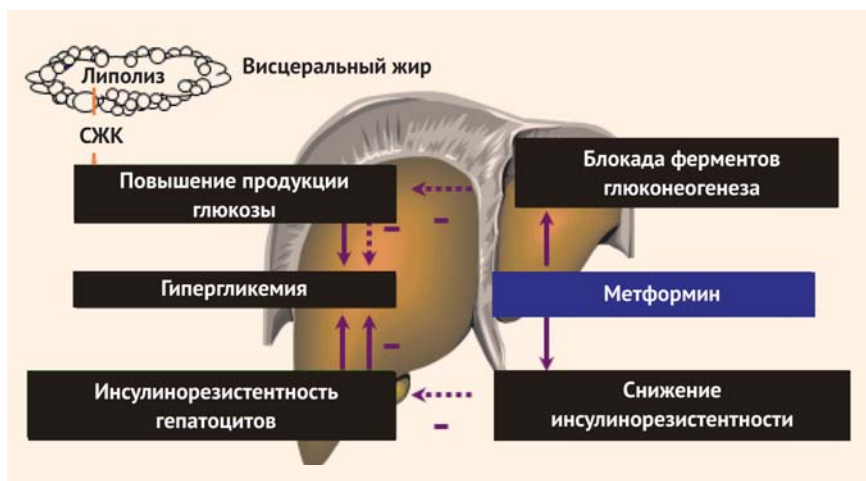
Кардиопротекторный эффект метформина был достоверно подтвержден еще в исследовании UKPDS. В настоящее время показано положительное влияние метформина на пациентов с СД2 и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [17].

При длительном применении метформин приводит к выравниванию суточной гликемической кривой, снижению среднесуточного уровня гликемии, уменьшению уровня гликемии натощак, а также к снижению и нормализации уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), что способствует профилактике поздних осложнений сахарного диабета.

Снижая постпрандиальную гипергликемию, метформин уменьшает риск развития атеросклероза у больных с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью.

В последние годы большое внимание уделяется противоопухолевому действию метформина. Этот эффект скорее всего осуществляется через активацию циклической аденозин-монофосфат-зависимой протеинкиназы (АМФК), которая контролирует обмен глюкозы и липидов и энергетические запасы клеток. В присутствии АМФК метформин ингибирует mTOR (mammalian target of rapamycin) с последующим восстановлением чувствительности к инсулину и снижением гиперинсулинемии, являющейся фактором риска развития опухолей. Метформин способен задерживать пролиферацию клеток, останавливая клеточный цикл

Рисунок. Эффекты метформина на уровне печени



в фазе G0/G1, т. е. в самом начале размножения клеток. Кроме того, АМФК может влиять на белок LKB-1 – супрессор опухолевого роста. Активизируя АМФК, метформин воздействует на LKB-1-зависимый туморогенез, а также положительно влияет на фактор некроза опухолей и восстанавливает функцию Т-клеток памяти, страдающих от токсического действия свободных жирных кислот. Метформин снижает частоту развития рака молочной и предстательной железы, рака кишечника, легких и др.

В отличие от препаратов сульфонилмочевины метформин снижает уровень сахара крови не за счет стимуляции секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы, а за счет увеличения поглощения глюкозы клетками периферических тканей.

Отсутствие стимуляции секреции инсулина приводит к снижению аппетита, отсутствию риска гипогликемий, а также к снижению исходно повышенного уровня инсулина у больных с сахарным диабетом 2-го типа, т. е. к снижению инсулинорезистентности.

Снижая обычно повышенный аппетит у больных сахарным диабетом 2-го типа, метформин способствует постепенному снижению веса, а уменьшая всасывание глюкозы в кишечнике, препятствует повышению сахара крови после еды и дальнейшему увеличению массы тела. Поэтому метформин особенно эффективен у больных с сахарным диабетом 2-го типа с избыточной массой тела. Кроме того, проведенные научные исследования показали, что метформин эффективно уменьшает аппетит, массу тела и инсулинорезистентность уже на стадии только избыточной массы тела, предотвращая или значительно снижая риск развития нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2-го типа.

Таким образом, метформин действует патогенетически: снижает продукцию глюкозы печенью, что способствует снижению гликемии натощак; замедляет всасывание углеводов в кишечнике, снижает аппетит, что способствует уменьшению ППГ; мягко снижает сахар крови; в отличие от препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), не стимулирует секрецию инсулина и не вызывает гипогликемии; повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, усиливает поглощение глюкозы клетками и уменьшает инсулинорезистентность; способствует уменьшению массы тела у больных с ожирением; оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает общий холестерин, липопротеиды низкой плотности и триглицериды, в результате чего уменьшается прогрессирование атеросклероза, способствует уменьшению артериального давления.

Метформин высоко эффективен как в монотерапии, так и при комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа в сочетании с любыми другими сахароснижающими препаратами или с инсулином.

Из побочных действий метформина: иногда встречаются нарушения со стороны ЖКТ – поносы, снижение аппетита, металлический привкус во рту, которые обычно быстро проходят без лечения.

Наиболее грозным осложнением является лактацидоз, т. к. подавление неоглюкогенеза бигуанидами приво-

дит к повышению концентрации лактата, пирувата и аланина, являющихся предшественниками образования глюкозы в данном процессе. Однако проведенные в последние годы исследования доказали его безопасность. Выполненный в 2003 г. метаанализ 176 проспективных клинических исследований применения метформина в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами показал, что частота лактацидоза была ниже, чем в контрольной группе или в группах с другими препаратами [18]. Метформин – единственный бигуанид, разрешенный к применению в настоящее время. Безопасность метформина подтверждена не только у взрослых, но и у детей [19], что послужило основанием для разрешения в 2000 г. его применения в США у детей в возрасте 10 лет и старше.

Хотя метформин является относительно безопасным препаратом, большие его дозы за счет увеличения анаэробного гликолиза способны усилить хроническую гипоксию у пациентов с заболеваниями сердца, легких, в связи с чем метформин не рекомендуется применять у пациентов старше 60 лет.

В настоящее время в практическом здравоохранении применяются препараты метформина различных производителей. Российская фирма ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» выпускает отечественный аналог метформина – препарат **Глиформин** в дозировках 500, 850 и 1 000 мг, что полностью соответствует импортным аналогам и позволяет подобрать необходимую схему терапии.

Показания к применению:

- Глиформин является препаратом выбора для больных сахарным диабетом 2-го типа с ожирением.
- Глиформин улучшает гликемический контроль в комбинации с любыми сахароснижающими препаратами и инсулином, особенно при выраженной степени ожирения и наличии инсулинорезистентности.
- Глиформин снижает риск развития кардиальных диабетических осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа.
- Обладает противоопухолевым действием.
- Глиформин в комбинации с инсулином препятствует увеличению массы тела больных сахарным диабетом 2-го типа.

Начинают лечение обычно с 1 таблетки по 500 мг 2–3 раза в день во время еды.

Через 10–15 дней дозу Глиформина можно постепенно увеличить под контролем гликемии, однако нельзя принимать более 3 000 мг Глиформина в сутки. Обычная доза 2 000 мг/сут.

Глиформин нельзя принимать при тяжелых заболеваниях сердца, легких, недостаточности кровообращения, избыточном потреблении алкогольных напитков, тяжелых заболеваниях печени и почек.

Противопоказания:

- Диабетический кетоацидоз, прекома, кома.
- Нарушение функции печени и почек.

Глиформин прошел широкомасштабные клинические исследования в т. ч. и на кафедре эндокринологии РМАПО, в которых доказал свою высокую эффективность.

В случае наличия противопоказаний к метформину или его непереносимости, при отсутствии должного гликемического контроля уже на 1-м этапе лечения сахарного диабета 2-го типа, согласно консенсусу, рекомендуется подключение препаратов сульфонилмочевины (СМ) или глинидов, стимулирующих секрецию инсулина, т. к., несмотря на имеющуюся у ряда больных гиперинсулинемию в начале заболевания, собственного инсулина оказывается недостаточно для преодоления инсулинорезистентности и необходимо увеличение его концентрации в крови.

Среди пероральных сахароснижающих препаратов наибольшей популярностью пользуются препараты СМ. Они действуют через АТФ-зависимые калиевые каналы β -клеток поджелудочной железы, которые имеют сложную структуру и состоят из четырех порообразующих субъединиц Kir 6.2, обращенных внутрь ионного канала, и рецептора сульфонилмочевины (SUR). ПСМ закрывают K_{ATP} -зависимые каналы, что приводит к деполяризации клеточной мембраны, открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов и поступлению ионов Ca^{++} в цитоплазму β -клеток с последующим выходом готового инсулина в кровь. Увеличение концентрации инсулина в плазме крови приводит к снижению как постпрандиальной гликемии, так и гликемии натощак.

При прогрессировании заболевания или при выявлении СД2 на стадии более выраженных обменных нарушений к метформину добавляют препараты СМ, которые стимулируют секрецию инсулина и эффективно снижают сахар крови. Одним из лучших препаратов СМ является гликлазид. Гликлазид мягко стимулирует секрецию инсулина, восстанавливает двухфазный профиль секреции инсулина в ответ на прием пищи, снижает продукцию глюкозы печенью, уменьшает инсулинорезистентность, имеет низкий риск гипогликемий и отсутствие прибавки массы тела, улучшает реологические свойства крови – снижает тромбообразование, а главное, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, защищает сердце и сосуды при длительном применении.

Учитывая необходимость постоянного применения двух препаратов для лечения СД 2-го типа, фармацевтические

фирмы стали создавать комбинированные препараты, содержащие в одной таблетке метформин и препарат СМ, что сразу позволило сократить количество принимаемых таблеток в 2 раза и значительно повысило комплаентность пациентов, т. е. их приверженность лечению, желание лечиться.

Кроме того, соединение двух препаратов в одной таблетке позволило использовать наименьшие концентрации с наилучшим эффектом за счет взаимного усиления действия входящих в него компонентов.

Отечественная компания ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» впервые создала единственный в России препарат, содержащий в своем составе два высокоэффективных и безопасных лекарственных средства: гликлазид и метформин.

Этот препарат для лечения СД 2-го типа называется Глимекомб и содержит оригинальную фиксированную

акрихин
Люди заботятся о Людах

Об «АКРИХИНе»

«АКРИХИН» — одна из ведущих российских фармкомпаний, выпускающая эффективные, доступные по цене и высококачественные лекарственные средства. Компания по объему продаж входит в топ-5 крупнейших локальных фармпроизводителей на российском фармацевтическом рынке.

«АКРИХИН» основан в 1936 году. В продуктовом портфеле компании насчитывается более 200 препаратов основных фармакотерапевтических направлений: кардиология, неврология, педиатрия, гинекология, дерматология, урология, офтальмология. «АКРИХИН» выпускает широкий спектр социально значимых лекарств, являясь одним из крупнейших российских производителей препаратов перечня ЖНВЛП, а также лекарственных средств для лечения туберкулеза и диабета.

Портфель эндокринологических препаратов компании «АКРИХИН»

Реклама

комбинацию – **гликлазид 40 мг + метформин 500 мг** в одной таблетке. Преимущество Глимекомба по сравнению с существующими на рынке комбинациями глибенкламида и метформина заключается в высокой избирательности действия гликлазида, который мягко стимулирует β -клетки поджелудочной железы, не вызывая резкого снижения сахара крови и не оказывая отрицательного действия на сердечно-сосудистую систему. Гликлазид рекомендован Американской и Европейской ассоциациями диабета как один из лучших препаратов выбора вследствие минимального риска развития гипогликемии.

Препаратом выбора для достижения хорошего метаболического контроля глюкозы у больных сахарным диабетом 2-го типа с избыточной массой тела и ожирением является метформин

В отличие от существующих фиксированных комбинаций глибенкламида и метформина увеличение максимальной суточной дозировки Глимекомба до 5 таблеток в пересчете на гликлазид (200 мг) позволяет минимизировать риски гипогликемии, особенно у пожилых больных. В 2008 г. препарат успешно прошел широкомасштабные клинические исследования, в которых принимала участие и кафедра эндокринологии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) Росздрава (зав. кафедрой – заслуженный деятель науки, профессор А.С. Аметов). Проведенные нами исследования показали высокую эффективность Глимекомба и преимущество фиксированной комбинации перед отдельным

приемом гликлазида и метформина в аналогичных дозировках. Так, через три месяца лечения Глимекомбом наблюдалось достоверное снижение гликемии натощак – с 8,2 до 6,4 ммоль/л, гликемии через 2 ч после еды – с 12,8 до 8,9 ммоль/л, гликированного гемоглобина (HbA1c) – с 8,25 до 7,07% (при норме 4–6%). Прием препарата Глимекомб не вызывал прибавки массы тела и сопровождался низким риском гипогликемии.

Исследование эффективности терапии СД2 с помощью Системы непрерывного мониторирования глюкозы (**Continuous Glucose Monitoring System**) – CGMS, которая автоматически проводит исследование гликемии 288 раз в сутки и позволяет объективно оценить эффективность контроля гликемии в течение суток, показало более высокую эффективность фиксированной комбинации препарата Глимекомб по сравнению с отдельным приемом входящих в его состав препаратов. Кроме того, Глимекомб устранял патологическую вариабельность гликемии в течение суток в более низких дозировках по сравнению с отдельным приемом этих препаратов.

Глимекомб может быть препаратом 1-го выбора в начале лечения сахарного диабета 2-го типа. Обладая современным механизмом действия и удобством приема, Глимекомб может быть использован при замещении терапии монопрепаратами метформина и сульфонилмочевины.

Таким образом, отечественная фирма ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» выпускает два надежных и безопасных препарата для лечения сахарного диабета 2-го типа, что позволяет оптимизировать терапию и дает возможность добиваться лучшей компенсации сахарного диабета.



ЛИТЕРАТУРА

1. Diabetes Atlas IDF 2014, 5th ed. <http://www.idf.org/diabetesatlas/> 5e/the-globalburden.
2. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета. *Сахарный диабет*, 2002, 1: 41-3.
3. Структура сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в РФ за 2004 г. *Клиническая медицина*, 2005, 1: 3-8.
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998, 339: 229-234.
5. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета типа 2. *Consilium Medicum*, 2003, 5(9): 504-509.
6. Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, Kuller L. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention trial Research Group. *Ann Epidemiol*, 1993, 3: 493-499.
7. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J Med*, 1993, 329: 977-986.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight Blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: (UKPDS 38). *BMJ*, 1998, 317: 703-13.
9. Fruhbeek G, Salvador J. Relation between leptin and regulatic of glucose metabolism. *Diabetologia*, 2000, 43(1): 3-12.
10. Trujillo ME, Scherer PE Adiponectin: journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med*, 2005, 257: 167-175.
11. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15: 2792-80.
12. Rosen ED, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor as a mediator of insulin resistance of obesity. *Curr opin Endocrinol Metab*, 1999, 6: 170-176.
13. Sevter CP, Digby JE et al. Regulation of tumor necrosis factor-alpha release from human adipose tissue in vitro. *J Endocrinol*, 1999, 163: 33-38.
14. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS). *Lancet*, 1998, 352: 854-65.
15. Tuomilehto J, Lindstrom J, Ericsson J et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med*, 2001, 344: 1343-50.
16. Jonson AB, Webster JM. SUM CF The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type 2 diabetes patients. *Metabolism*, 1993, 42: 1217-22.
17. Eurich DT, Majumdar SR et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabet Care*, 2005, 28: 2345-51.
18. Salpeter SR, Greyber E et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2003, 163(21): 2594-602.
19. Buck ML. Use of Metformin in Pediatric Patients. *Pediatr Pharm*, 2004, 10(7).



XII МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ЭНДОКРИНОЛОГОВ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ-2016 24–26 МАРТА 2016 ГОДА

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XII Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы – 2016», который состоится 24-26 марта 2016 г. в здании Правительства Москвы (Новый Арбат, 36).

Мероприятие проводится под патронатом:
Департамента здравоохранения города Москвы
Московской ассоциации эндокринологов

В программе Съезда доклады ведущих отечественных и зарубежных эндокринологов, симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений; заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; перспективам развития городской эндокринологической службы.

В мероприятиях XI Московского городского съезда эндокринологов (26-28 марта 2015 г.) участвовало более 1300 специалистов из разных регионов России и стран ближнего и дальнего зарубежья. В выставочной экспозиции Съезда были представлены 42 компании. Информационную поддержку оказывали 18 изданий и электронных средств информации. В 2016 году планируется расширение состава участников, которые уже сейчас проявляют большой интерес к Съезду и его тематике.

В работе Съезда предполагается участие более 1500 профильных медицинских специалистов.

В рамках Съезда будет организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

ОРГАНИЗОВАНА ONLINE - ТРАНСЛЯЦИЯ ЗАСЕДАНИЙ СЪЕЗДА
подробная информация на сайте www.imfd.ru

Организатор мероприятия:
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Адрес проведения:
Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Посещение заседаний Съезда по пригласительным билетам.
Ждем Вас и желаем успешной работы!

Координаторы проекта:
Иванова Евгения

ООО Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
Адрес: 127055, Москва, ул. Сушевская, д. 25, стр. 1
Тел./факс: (495) 797-65-95 (многоканальный), (499) 750-07-27, 750-07-47
E-mail: ivanova@imfd.ru, ek@imfd.ru
Сайт: www.imfd.ru



А.Л. ТЕРЕХОВА, Н.А. ПЕТУНИНА, д.м.н., профессор
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА:

ФОКУС НА АЛОГЛИПТИН

В настоящей работе с позиций кардиологической безопасности рассматриваются перспективы и преимущества применения одного из представителей класса ингибиторов ДПП-4 алоглиптина (Випидия) для коррекции гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

Ключевые слова:

алоглиптин
ингибиторы ДПП-4
эффективность, безопасность
сердечно-сосудистые события
гипогликемия
Випидия

Значение сахарного диабета (СД) как проблемы мирового значения очень точно описал П. Зиммет, директор Центра диабета при ВОЗ и Международного института по исследованию диабета в Австралии: «Грядет глобальное цунами диабета, катастрофа, которая станет кризисом здравоохранения XXI столетия, это может впервые за последние 200 лет снизить продолжительность жизни в мировом масштабе» [1]. И «катастрофа» эта уже начала разворачиваться...

Число больных диабетом в мире в 2013 г. составило 382 млн человек и, по экспертным оценкам, к 2035 г. достигнет 592 млн [2–4]. В России на 01.01.2015 было зарегистрировано 4 млн больных с СД [5]. От причин, связанных с диабетом, в 2013 г. в мире умерло 5,1 млн человек [2].

До 80–95% от общего числа пациентов с диабетом составляют больные с СД 2-го типа.

Важнейшей социально-экономической проблемой остается высокая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность пациентов с СД2: макроангиопатии являются причиной летального исхода более чем у 60% больных СД 2-го типа, из которых $\frac{3}{4}$ случаев приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и $\frac{1}{4}$ – на инсульт и поражения периферических сосудов нижних конечностей. [6–9]. Ведущую роль в патогенезе макроангиопатий играет атеросклероз, а также связанные с ним атеротромбоз и тромбозомболия. СД способствует более раннему возникновению и прогрессированию атеросклероза во всех сосудистых бассейнах, увеличивает смертность вследствие каждого из его проявлений [10, 11].

ДИАБЕТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ

Повышение артериального давления имеют более 70–80% больных СД2. При СД2 без сопутствующей артериальной гипертензии риск развития ИБС и инсульта повышается в 2–3 раза, а при присоединении к СД артериальной гипертензии риск этих осложнений еще удваивается даже при удовлетворительном контроле метаболических нарушений [12–14].

Коронарный атеросклероз при СД имеет более неблагоприятное течение, что отягощает прогноз. Морфологически это проявляется склонностью к поражению одновременно нескольких (2 или 3) коронарных артерий (до 80% случаев мультифокального поражения) с вовлечением их дистальных отделов, более частым развитием окклюзий, нестабильностью и кальцинозом бляшек; функционально – снижением вазодилатационного резерва. Достоверно большее количество ранимых бляшек и диффузная природа атеросклероза при диабете определяют высокую вероятность развития инфаркта миокарда даже при незначительном и умеренном стенозе коронарных артерий [9, 15–18].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) у больных диабетом встречается в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции, и сопоставима по частоте у мужчин и у женщин. Частота выявления стенокардии среди пациентов с СД2, по данным разных исследователей, составляет 44,2–50,2% [19]. Однако для СД характерна высокая распространенность безболевых и атипичных форм ИБС, обусловленная поражением автономной нервной системы, что служит причиной поздней диагностики и повышения риска развития неблагоприятных последствий [20, 21].

Распространенность инфаркта миокарда, как первичного, так и повторного, у больных диабетом выше, чем в общей популяции, и не имеет половых различий по частоте [20]. Инфаркт миокарда является причиной летального исхода у 18,5–39,0% больных с СД, при этом смертность таких пациентов, перенесших ИМ, в 1,5–2,5 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [15, 19, 22].

При ИМ высокая внутрибольничная смертность больных с СД обусловлена в значительной степени более частым развитием застойной сердечной недостаточности, а также высокой частотой повторного инфаркта, расширением зоны инфаркта и рецидивированием ишемии. Существующие исследования не подтвердили, что при диабете развивается более обширное поражение сердца, но частота возникновения и выраженность застойной сердечной недостаточности и кардиогенного шока при СД выше, чем это могло бы быть обусловлено размером инфарктной зоны. Данный факт объясняется наличием предсуществовавшей диастолической дисфункции ЛЖ в рамках диабетической кардиомиопатии, снижающей компенсаторные возможности непораженного (инфарктом) миокарда. Компенсаторные способности интактного миокарда при инфаркте у лиц с диабетом снижены также за счет тяжелого диффузного атеросклеротического поражения коронарных артерий и уменьшенного вазодилатационного резерва эпикардиальных и резистивных артерий в рамках проявлений эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса, а также нарушения метаболизма в миокардиоцитах. Дополнительными неблагоприятными факторами являются пониженная фибринолитическая активность крови, повышенная агрегация тромбоцитов, вегетативная дисфункция [9, 15, 23]. Течение острого периода ИМ нередко осложняется нарушениями ритма и проводимости, развитием острой сердечной недостаточности, отека легких. [24, 25]. Повышенный риск смерти, отмечаемый у больных СД в острый период ИМ, сохраняется в течение нескольких лет. Неблагоприятный прогноз таких больных связывают с рецидивирующей миокардиальной ишемией, дисфункцией левого желудочка, развитием тяжелой сердечной недостаточности, с электрической нестабильностью миокарда, с повторными инфарктами миокарда и инсультами [26, 27].

СД делит третье-четвертое место с хронической обструктивной болезнью легких после артериальной гипертензии и ИБС среди основных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [28]. У лиц с СД частота ХСН в 2–3 раза превышает таковую в общей популяции. По данным зарубежных исследователей, около 10–15% больных СД2 имеют признаки ХСН [29, 30]. Патоморфологической и патофизиологической основами развития ХСН при СД являются: миокардиодистрофия, структурное ремоделирование миокарда и сердца в целом, макроангиопатия коронарных артерий и прогрессирование ИБС, нейрокардиопатия [31]. ХСН приводит к значительному повышению смертности больных диабетом: по результатам исследования DIABHYCAR ежегодная летальность пациентов с СД, у которых развилась ХСН, была в 12 раз выше, чем у больных диабетом без ХСН (36,4 и 3,2%) [32].

Среди форм острого нарушения мозгового кровообращения выделяют ишемический и геморрагический инсульт, а также транзиторную ишемическую атаку. Наличие СД2 повышает вероятность развития инсульта в 2–6 раз. Доля летальных исходов от ОНМК при СД2 составляет 23% [33]. В основе развития церебральной

сосудистой патологии при СД2 – атеросклеротическое поражение крупных и мелких церебральных артерий, нестабильность атеросклеротических бляшек, расстройство микроциркуляции, нарушение реологических свойств крови. Нарушение перфузии глубинных отделов головного мозга приводит к снижению резерва ауторегуляции, т. е. вазодилатации в ответ на ишемию, что способствует развитию мозговых инсультов даже при отсутствии гемодинамически значимых стенозов экстракраниальных артерий [34]. По сравнению с лицами без нарушения углеводного обмена у больных СД2 относительно реже встречаются внутримозговые кровоизлияния и достоверно чаще – лакунарные инсульты, обусловленные патологией мелких артерий и атеротромбозом [35]. СД – фактор риска хронических расстройств мозгового кровообращения, а также процессов, сопровождающихся прогрессирующим снижением когнитивных функций, в т. ч. сосудистой деменции и болезни Альцгеймера [36, 37].

В основе развития церебральной сосудистой патологии при СД2 – атеросклеротическое поражение крупных и мелких церебральных артерий, нестабильность атеросклеротических бляшек, расстройства микроциркуляции, нарушение реологических свойств крови

Поражение артерий нижних конечностей при СД2 встречается в 3–5 раз чаще, чем у лиц без СД, и имеет отличительные черты – дистальный тип поражения в сочетании со значительно менее выраженной болевой симптоматикой на фоне тяжелой сенсорной нейропатии [37]. Около 50% всех нетравматических ампутаций нижних конечностей производится при СД, при этом летальность, связанная с облитерирующим атеросклерозом и гангреной нижних конечностей, у этой категории пациентов составляет 9,9% [33].

Стеноз почечных артерий как следствие их атеросклеротического поражения, в настоящее время признается одной из наиболее частых причин развития почечной недостаточности у пожилых больных СД 2-го типа [39, 40].

ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Опыт и достижения последних двух десятилетий, основанные в т. ч. на результатах таких масштабных клинических исследований, как DCCT и UKPDS, позволили выработать научно-обоснованный комплексный подход к контролю над заболеванием (не только гипергликемии, но и других факторов сердечно-сосудистого риска), что реализовалось в некотором снижении риска развития ряда ассоциированных с СД осложнений, в числе которых острый инфаркт миокарда, инсульт, нетравматические ампутации нижних конечностей, терминальная почечная недостаточность и смерть от гипергликемической комы [41, 42]. Тем не менее, согласно данным Edward W. Gregg и соавт., и в настоящее время кардиоваскулярные риски у этой категории пациентов выше общепопуляционных:

относительный риск (ОР) составляет 1,8 (95% ДИ 1,3–2,3) для острого инфаркта миокарда и 1,5 (95% ДИ 1,1–2,0) – для инсульта [43].

Одной из важнейших позиций при выборе сахароснижающей терапии в настоящее время является и ассоциированный с ней риск гипогликемий. Ответом на гипогликемию является каскад физиологических и патофизиологических реакций (активация симпатоадреналовой системы, повышение секреции провоспалительных цитокинов, усугубление эндотелиальной дисфункции и нарушений в свертывающей и фибринолитической системах крови), опосредующих потенциально неблагоприятный вклад низких значений глюкозы крови в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [44–46]. И хотя результаты крупных рандомизированных исследований не выявили четкой хронологической и причинно-следственной связи между повышенной смертностью и гипогликемиями, регистрировавшимися чаще в группах интенсивного контроля, они обозначили значимость обоснованного выбора индивидуальной степени интенсификации сахароснижающей терапии, необходимой для контроля над осложнениями, с учетом потенциального вклада гипогликемии в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Таким образом, раннее, обширное и прогрессирующее поражение сосудистого русла атеросклеротическим процессом, развивающееся при СД, а также потенциальный неблагоприятный вклад гипогликемий в развитие и прогрессирование макроангиопатии обуславливают для данной категории пациентов высокие сердечно-сосудистые риски. Долгосрочность сахароснижающей терапии при СД2 определяет также, наряду с пролонгированной эффективностью, необходимость уверенности и в ее безопасности в отдаленной перспективе, в т. ч. относительно сердечно-сосудистых событий. Все вышесказанное требует от клиницистов исключительно внимательного и обоснованного подхода к выбору сахароснижающей терапии при СД2 с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью. Согласно регламенту FDA (2008) и EMA (Европейское агентство по лекарственным препаратам, 2012), безопасный кардиологический профиль лекарственного средства является необходимым условием для возможности его применения у данной категории больных [47].

ПРОВЕРЕННЫЙ «СТАРТ»

Сложный, многофакторный генез и прогрессирующий характер заболевания определяют необходимость раннего начала медикаментозной терапии СД2 и своевременную ее оптимизацию с целью поддержания гликемического контроля на долгосрочной основе и снижения риска осложнений. Уходят в прошлое жесткие указания на приоритетное использование в той или иной ситуации определенных групп сахароснижающих препаратов. В основе выбора – индивидуализированный подход с учетом эффективности, безопасности применения того или иного лекарственного препарата, удобства приема и переносимости, влияния на массу тела, а также стоимости лекарства и предпочтений пациента [44, 45, 48].

Способность эффективно влиять на одно из ключевых звеньев патогенеза СД2 – инсулинорезистентность в сочетании с хорошей эффективностью, доказанной безопасностью и низким риском гипогликемий, отсутствием значимого влияния на вес и приемлемой стоимостью позволяет метформину при отсутствии противопоказаний и нормальной переносимости оставаться на первой линии фармакологического вмешательства параллельно с модификацией образа жизни и диетотерапией [45, 48]. За более чем полувековую историю применения метформина накопилось немало данных о его сердечно-сосудистой безопасности при использовании в долгосрочном режиме. На субпопуляции тучных больных с СД2 в UKPDS было установлено, что раннее назначение метформина ассоциируется со снижением на 32% риска всех связанных с диабетом конечных точек (внезапной смерти, фатального и нефатального ИМ, стенокардии, сердечной недостаточности, инсульта и ампутации), снижением риска на 42% связанных с диабетом летальных исходов (смерть от инфаркта миокарда, инсульта, периферического сосудистого поражения) и снижением на 36% риска смерти от всех причин [49]. Двухлетнее исследование R. Roussel и соавт. (2010) также продемонстрировало, что применение метформина обусловило значимое снижение сердечно-сосудистой смертности (отношение рисков (ОР) 0,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65–0,96; $p = 0,02$), а также уменьшение общей смертности, частоты инфарктов и инсультов (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99; $p = 0,04$). У подгруппы пациентов с хронической сердечной недостаточностью терапия метформином также была ассоциирована с меньшей смертностью от всех причин (ОР 0,69; 95% ДИ 0,54–0,90; $p = 0,006$). [50] В ретроспективной наблюдательной работе F.A. McAlister и соавт. (2008), включавшей 5 631 пациента с СД2, частота впервые возникшей хронической сердечной недостаточности за период наблюдения в 4,7 года была статистически достоверно ниже в группе, получавшей метформин, независимо от его дозы, по сравнению с группой сульфонилмочевины [51].

Двухлетнее исследование R. Roussel и соавт. (2010) продемонстрировало, что применение метформина обусловило значимое снижение сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,79; 95% ДИ 0,65–0,96; $p = 0,02$), а также уменьшение общей смертности, частоты инфарктов и инсультов (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99; $p = 0,04$)

Применение метформина также способно вносить вклад в модификацию таких факторов сердечно-сосудистого риска, как дислипидемия, избыточная масса тела. Проведенные к настоящему моменту работы продемонстрировали по крайней мере нейтральный эффект влияния препарата на массу тела, а в ряде случаев – даже значимое ее снижение [48, 52–55]. Применение метформина в серии исследований ассоциировалось со снижением уровня триглицеридов, липопротеидов очень низкой

плотности и даже значимым повышением уровня липопротеидов высокой плотности [56, 57]. Работы зарубежных и отечественных авторов свидетельствуют о положительном влиянии метформина также на течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [58–60].

Таким образом, применение метформина при СД 2-го типа патогенетически обосновано, не сопряжено с прибавкой массы тела и высоким риском развития гипогликемии, а также характеризуется подтвержденной кардио-васкулярной безопасностью.

ДОСТОЙНАЯ ЭСТАФЕТА

Тем не менее непереносимость или противопоказания к метформину, а в отдельных ситуациях – преобладающий вклад дисфункции β -клетки со снижением ее инсулин-секретирующего потенциала обуславливают необходимость перехода к другой группе сахароснижающих препаратов. В таких случаях, по согласованному мнению экспертов ADA и EASD, наиболее оптимальным выбором являются ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4). Эта же группа в силу своего уникального механизма действия и оптимального сочетания качеств «эффективность – безопасность – переносимость» занимает важное место в двойных и тройных комбинациях сахароснижающих препаратов на этапе, когда цели гликемического контроля на фоне монотерапии становятся недостижимыми [45, 61, 62].

Наряду с умеренной эффективностью, низким риском гипогликемий, хорошей переносимостью, в ряде работ были также продемонстрированы положительные плейотропные влияния иДПП-4 на сердечно-сосудистую систему [63–66]. Р. Balakumar и соавт. (2013) предположили, что в определенной степени эти эффекты были реализованы через ГПП-1-опосредованные механизмы, отчасти – через другие ДПП-4-мишени, независимо от эффектов ГПП-1 [63]. S.G. Chrysant и соавт. (2012) в своей работе также отметили положительное влияние иДПП-4 на кардиоваскулярную систему в виде уменьшения скорости прогрессирования атеросклеротического процесса, выраженности эндотелиальной дисфункции и повреждения кардиомиоцитов, а также улучшения липидного профиля и снижения артериального давления [64]. Касательно клинической стороны данного вопроса метаанализ М. Monami и соавт. (2011) продемонстрировал более низкий риск крупных кардиоваскулярных событий в группе иДПП-4 по сравнению с другими сахароснижающими препаратами, однако стоит отметить, что исследования, вошедшие в анализ, в большинстве случаев имели небольшую продолжительность (менее 6 мес.), неполную согласованность по определению события как «крупное сердечно-сосудистое» и небольшую частоту этих событий [67]. Кроме того, сопоставление иДПП-4 проводилось не только с плацебо, но и с активными препаратами, ряд которых самостоятельно ассоциируются с повышенной кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью [68–70]. Тем более значимыми в свете требований FDA о сердечно-сосуди-

стой безопасности сахароснижающих препаратов становятся длительные постмаркетинговые исследования различных представителей этой перспективной группы с учетом твердо установленных конечных точек.

В настоящее время завершено 3 таких крупных исследования по оценке влияния на сердечно-сосудистые исходы ингибиторов ДПП-4 – саксаглиптина (SAVOR-TIMI 53) [71], алоглиптина (EXAMINE) [72] и ситаглиптина (TECOS) [73]. Продолжается исследование кардиологической безопасности линаглиптина (CAROLINA) [74].

Наряду с умеренной эффективностью, низким риском гипогликемий, хорошей переносимостью, в ряде работ были продемонстрированы положительные плейотропные влияния иДПП-4 на сердечно-сосудистую систему

В исследование по изучению сердечно-сосудистой безопасности иДПП-4 саксаглиптина («SAVOR-TIMI 53») вошло почти 16,5 тыс. пациентов с СД2 40 лет и старше с кардиоваскулярными заболеваниями в анамнезе и/или наличием нескольких факторов риска их развития. Группы саксаглиптина и плацебо были сопоставимы по частоте артериальной гипертензии (81,2 vs 82,4%), дислипидемии (71,2 vs 71,2%), предшествующих инфарктов миокарда (38,0 vs 37,6%) и сердечной недостаточности (12,8 vs 12,8%), а также по частоте предшествующих реваскуляризаций венечных артерий (43,1 vs 43,3%). Уровень HbA1c у включенных в исследование пациентов составил 6,5–12%. В качестве первичной конечной точкой была установлена частота крупных сердечно-сосудистых событий (MACE) – смерть от кардиоваскулярных причин, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный инсульт. Вторичная конечная точка дополнительно учитывала частоту госпитализаций по причине сердечной недостаточности (СН), коронарной ангиопластики или нестабильной стенокардии. Медиана периода наблюдения составила 2,1 года. Итоги этой масштабной работы, опубликованные в конце 2013 г., показали, что саксаглиптин не способствовал увеличению, хотя и не уменьшал риск развития событий первичной конечной точки (7,3 vs 7,2%, отношение рисков 1,00 (0,89–1,12), $p = 0,99$), но при этом достоверно возростала частота случаев госпитализации вследствие прогрессирования симптомов СН по сравнению с группой плацебо (3,5 vs 2,8%; RR 1,27 95% CI (1,07–1,51), $p = 0,007$) [71]. После получения таких обнадеживающих результатов исследования SAVOR-TIMI 53 пристальные взгляды были обращены к другому представителю класса иДПП-4 – алоглиптину.

АЛОГЛИПТИН: АСПЕКТЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Особенного внимания заслуживают два крупных исследования с участием алоглиптина (зарегистрирован в России под торговым названием Випидия, компания Takeda) – EXAMINE и ENDURE [72, 75].

Таблица 1. EXAMINE: базовые характеристики пациентов по группам

Характеристика	Плацебо (n = 2 679)	Алоглиптин (n = 2 701)
Возраст (медиана), лет	61,0	61,0
Мужской пол, n (%)	1 823 (68,0)	1 828 (67,7)
Стаж диабета (медиана), годы	7,3	7,1
HbA1c, % *	8,0 ± 1,1	8,0 ± 1,1
Масса тела (медиана), кг	80,0	80,2
Индекс массы тела (медиана), кг/м ²	28,7	28,7
Факторы сердечно-сосудистого риска и кардиологический анамнез, n (%)		
• курение	383 (14,3)	351 (13,0)
• артериальная гипертензия	2 240 (83,6)	2 229 (82,5)
• инфаркт миокарда	2 345 (87,5)	2 389 (88,4)
• чрескожное коронарное вмешательство	1 683 (62,8)	1 689 (62,5)
• коронарное шунтирование	341 (12,7)	347 (12,8)
• застойная сердечная недостаточность	744 (27,8)	757 (28,0)
• инсульт	193 (7,2)	195 (7,2)
• поражение периферических артерий	252 (9,4)	262 (9,7)
Скорость клубочковой фильтрации (медиана), мл/мин/1,73 м ² †	71,2	71,1
≥60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	1 886 (70,4)	1 929 (71,4)
<60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	793 (29,6)	772 (28,6)
Структура острого коронарного синдрома, n (%)		
• инфаркт миокарда	2 068 (77,2)	2 084 (77,2)
• нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации	605 (22,6)	609 (22,5)
• неуточненные данные	6 (0,2)	8 (0,3)

* Значения приведены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение. † Рассчитывалась по формуле MDRD.

Таблица 2. EXAMINE: сопутствующая кардиологическая и сахароснижающая терапия у пациентов по группам

Лекарственная терапия	Плацебо (n = 2 679)	Алоглиптин (n = 2 701)
Антиагреганты	2 602 (97,1)	2 630 (97,4)
• аспирин	2 433 (90,8)	2 448 (90,6)
• тиаенопирин	2 165 (80,8)	2 155 (79,8)
β-адреноблокаторы	2 203 (82,2)	2 208 (81,7)
Статины	2 420 (90,3)	2 446 (90,6)
Блокаторы кальциевых каналов	611 (22,8)	586 (21,7)
Диуретики	1 009 (37,7)	1 005 (37,2)
Ингибиторы АПФ/ блокаторы рецепторов ангиотензина	2 210 (82,5)	2 201 (81,5)
Сахароснижающая терапия	2 649 (98,9)	2 676 (99,1)
• инсулин	812 (30,3)	793 (29,4)
• метформин	1 805 (67,4)	1 757 (65,0)
• тиазолидиндионы	64 (2,4)	67 (2,5)
• сульфонилмочевина	1 237 (46,2)	1 266 (46,9)

EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) – мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование кардиоваскулярной безопасности алоглиптина у больных СД2, завершившееся в 2013 г. Особенностью дизайна EXAMINE было участие пациентов с СД2 и очень высоким сердечно-сосудистым риском: в исследование включали лиц с диабетом 2-го типа старше 18 лет, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) (острый инфаркт миокарда или госпитализация по причине нестабильной стенокардии) за 15–90 дней до рандомизации и получавших любую сахароснижающую терапию, за исключением аналогов ГПП-1 и иДПП-4. На этапе скрининга уровень HbA1c должен был составлять 6,5–11,0% (или 7,0–11,0%, если схема терапии включала инсулин). Критериями исключения служили СД 1-го типа, наличие СН IV функционального класса по NYHA, рефрактерная стенокардия, неконтролируемые тяжелая артериальная гипертензия и аритмии, критические поражения сердечных клапанов, а также перевод на заместительную почечную терапию в течение 14 дней до скрининга. К исходной сахароснижающей терапии в двойном слепом режиме добавлялся алоглиптин (n = 2 701) или плацебо (n = 2 679), при этом кардиоваскулярную терапию обе группы продолжали получать в соответствии с локальными рекомендациями. По исходным характеристикам, таким как пол, возраст, длительность диабета, факторы сердечно-сосудистого риска и соотношение форм ОКС, состояние азотвыделительной функции почек группы достоверно не различались (p > 0,05) (табл. 1).

По этнической принадлежности группы также достоверно не различались: большинство составили представители белой расы (1 943 (72,5%) и 1 966 (72,8%) человек в группе плацебо и алоглиптина соответственно). Сопутствующая кардиальная и сахароснижающая терапия в группах алоглиптина и плацебо была сопоставима (p > 0,05) (табл. 2).

Было рандомизировано 5 380 человек в период с октября 2009 г.

по март 2013 г.; длительность наблюдения достигала 40 мес. (медиана – 18 мес.). Медиана продолжительности приема алоглиптина составила 533 дня (интерквартильный размах 280–751 день). Учитывая почечный путь элиминации алоглиптина, при рандомизации и в последующем проводилась коррекция его дозы, равно как и плацебо, исходя из наличия и выраженности нарушенной почечной функции: при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (формула MDRD) ≥ 60 мл/мин/1,73 м² доза алоглиптина не менялась – 25 мг/сут, при СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² доза снижалась до 12,5 мг/сут и при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² – до 6,25 мг/сут.

В данной работе анализировалось несколько точек. Первичная конечная точка представляла собой сочетание из сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта. В качестве основной вторичной конечной точки была выбрана комбинация из событий первичной конечной точки и экстренной реваскуляризации в связи с нестабильной стенокардией в первые 24 ч после госпитализации. Отдельно выделялась исследовательская конечная точка, анализировавшая смерть от кардиоваскулярных и прочих причин. Экспертиза всех летальных исходов и крупных сердечно-сосудистых событий проводилась независимым комитетом. Дополнительно при оценке безопасности учитывали частоту следующих событий: ангионевротический отек, гипогликемия, панкреатит, рак и изменения в лабораторных тестах.

Результаты EXAMINE продемонстрировали кардиологическую безопасность у больных СД2, недавно перенесших острый коронарный синдром, т. е. у пациентов с очень высоким риском ССЗ

Алоглиптин продемонстрировал достоверное преимущество в отношении гликемического контроля: к концу наблюдения изменение HbA1c по сравнению с исходным составило -0,33% в группе алоглиптина и +0,03% – в группе плацебо ($p < 0,001$). Достоверных различий между указанными группами по динамике массы тела, уровням липопротеинов отмечено не было.

Результаты EXAMINE продемонстрировали кардиологическую безопасность у больных СД2, недавно перенесших острый коронарный синдром, т. е. у пациентов с очень высоким риском ССЗ: частота развития событий первичной конечной точки в группе алоглиптина составила 11,3% (305 событий) и была сопоставима с 11,8% (316 событий) в группе плацебо (отношение рисков 0,96 с верхней границей одностороннего доверительного интервала 1,16). При оценке отдельных компонентов первичной конечной точки отношение рисков для каждого из них было сопоставимо с отношением риска для их суммы. Анализ основной вторичной конечной точки (комбинация событий первичной конечной точки и экстренной реваскуляризации в связи с нестабильной стенокардией) не показал достоверных различий между



- Уникальный^{1,2,3} ингибитор ДПП-4, показавший высокий уровень кардиологической безопасности у пациентов с СД 2 типа, недавно перенёвших острый коронарный синдром⁴
- Уникальный^{1,2,3} ингибитор ДПП-4, превосходящий препарат сульфонилмочевины (глипизид) по длительности удержания гликемического контроля⁵

¹ Kodimuthali A. et al. Beilstein J. Org. Chem., 2010; 6: 71. ² Baetta R. and Corsini A. Drugs, 2011; 71(11): 1441-1467. ³ По данным Государственного реестра лекарственных средств (09.2015). ⁴ White W.B. et al. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 1327-1335. ⁵ Del Prato S. et al. Poster presented at the 74th Scientific Session of the ADA 2013, Poster 66-LB.

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ. **МНН:** Алоглиптин. **Лекарственная форма:** Таблетки покрытые пленочной оболочкой 12,5, 25 мг. **Показания к применению:** Сахарный диабет 2 типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** Препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии или в дополнение к метформину, тиазолидиндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трехкомпонентной комбинации с метформинном, тиазолидиндионом или инсулином. Препарат Випидия может приниматься независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформинном и тиазолидиндионом. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформинном и производным сульфонилмочевины не исследовались. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекция дозы препарата Випидия не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия составляет 12,5 мг один раз в сутки. Не требуется коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекция дозы препарата Випидия у пациентов старше 65 лет. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность функционального класса III-IV; тяжелая печеночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжелая почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (часто):** головная боль, боль в эпигастриальной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **С осторожностью:** Острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформинном и тиазолидиндионом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выпуска рекламы:
февраль, 2016

ООО «Такэда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Косыгина, д. 2, стр. 1
тел.: +7 (495) 933 55 11
факс: +7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru
www.endocrinology.ru



группами алоглиптина и плацебо (12,7 и 13,4% соответственно, отношение рисков 0,95, верхний предел одностороннего доверительного интервала 1,14). Отношение рисков для развития событий исследовательской конечной точки было сопоставимо с таковым для первичной конечной точки.

Частота нежелательных явлений, включающих острый и хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, гипогликемии и отек Квинке, зарегистрированных в группах за период наблюдения, была сопоставима.

Результаты анализа показали, что у больных СД2 с недавно перенесенным ОКС и без декомпенсации СН, а также у пациентов с СН в анамнезе и/или с повышенным уровнем NT-pro-BNP кумулятивная частота смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу СН в группе алоглиптина была сопоставима с плацебо

Результаты SAVOR-TIMI 53, свидетельствовавшие об учащении госпитализаций вследствие прогрессирования симптомов СН на фоне применения саксаглиптина по сравнению с плацебо, насторожили медицинскую общественность. В связи с этим в EXAMINE было решено провести подгрупповой анализ в зависимости от наличия СН в анамнезе до рандомизации, развития ее на фоне или после ОКС и в зависимости от исходного уровня предшественника мозгового натрий-уретического пептида (NT-pro-BNP) [76]. Результаты анализа показали, что у больных СД2 с недавно перенесенным ОКС и без декомпенсации СН, а также у пациентов с СН в анамнезе и/или с повышенным уровнем NT-pro-BNP кумулятивная частота смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу СН в группе алоглиптина была сопоставима с плацебо (отношение рисков 0,98, 95% ДИ 0,82–1,21). Таким образом, применение алоглиптина не сопровождалось развитием ни новых случаев СН, ни ухудшением ее течения у пациентов с СН в анамнезе.

Отдельного внимания заслуживает исследование ENDURE – 2-летнее многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивали долгосрочную эффективность и безопасность двух вариантов комбинированной терапии: *алоглиптин + метформин* и *глипизид + метформин* [75]. В исследование включались больные СД2 18–80 лет (рандомизировано 2 639 человек) и с исходным уровнем HbA1c 7,0–9,0% на фоне монотерапии метформином (≥ 1 500 мг/сут или тах переносимая доза). Пациенты были рандомизированы в одну из трех групп лечения: *метформин + алоглиптин 12,5 мг/сут*, *метформин + алоглиптин 25 мг/сут* и *метформин + глипизид* (в тах дозе 20 мг/сут; после 20-й нед. средняя доза глипизида составила 5,2 мг). Группы достоверно не различались между собой по исходным характеристикам: средний возраст составил 55,2–55,5 года, средний ИМТ – 31,1–31,3 кг/м², средний уровень HbA1c – 7,6% и средняя

длительность СД – 5,4–5,7 года. Промежуточные результаты исследования на 52-й нед. показали, что алоглиптин 12,5 и 25 мг/сут не уступает глипизиду: изменения HbA1c от исходного уровня составили -0,52 vs -0,62 vs -0,61% соответственно. Окончательные данные (на 104-й нед. исследования) свидетельствовали о превосходстве терапии *метформин + алоглиптин 25 мг/сут* над терапией *метформин + глипизид*: уровень HbA1c снизился на -0,72 и -0,59% на терапии *метформин + алоглиптин 25 мг/сут*, *метформин + алоглиптин 12,5 мг/сут* соответственно, $p = 0,019$. Также было отмечено, что алоглиптин приводил к значимому снижению массы тела в отличие от глипизида: -0,68; -0,89 и +0,98 кг для алоглиптина 12,5; 25 мг и глипизида соответственно ($p < 0,001$). Наконец, в рамках оценки безопасности исключительно важным фрагментом работы был анализ частоты подтвержденных крупных сердечно-сосудистых событий (MACE), которые определялись в соответствии со стандартными критериями как смерть от кардиоваскулярных причин, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный инсульт. По итогам исследования частота регистрации MACE была небольшой и достоверно не различалась по группам: 6 (0,7%) vs 8 (0,9%) vs 11 (1,3%) случаев на фоне терапии алоглиптином 12,5; 25 мг и глипизидом соответственно. На фоне терапии глипизидом гипогликемии развивались значительно чаще – в 23,2% в сравнении с 2,5 и 1,4% при применении алоглиптина 12,5 и 25 мг соответственно. Таким образом, результаты данной работы не только продемонстрировали устойчивый сахароснижающий эффект алоглиптина на протяжении 2-летнего периода лечения в сочетании с положительным влиянием на массу тела и большей безопасностью относительно риска гипогликемий, но и не выявили неблагоприятного влияния данного препарата на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с исходно высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском.

В целом по совокупности результатов серии клинических исследований с применением алоглиптина в качестве монотерапии или в составе комбинации частота гипогликемий варьировала от 0 до 16%, достигая более высоких значений в работах Pratley и соавт. (2009), где алоглиптин добавляли к исходной терапии препаратом сульфонилмочевины. В среднем же частота гипогликемий была небольшой и составляла 3,57% (стандартное отклонение = 4,76) [77].

На фоне терапии глипизидом гипогликемии развивались значительно чаще – в 23,2% в сравнении с 2,5 и 1,4% при применении алоглиптина 12,5 и 25 мг соответственно

Таким образом, опираясь на результаты приведенных исследований, можно заключить, что алоглиптин зарекомендовал себя как достойный представитель класса ИДПП-4 с хорошими показателями безопасности в отношении как кардиоваскулярных событий и смертности, так и риска гипогликемий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии и смертность от нее у больных сахарным диабетом чрезвычайно высоки и представляют исключительную социально-экономическую значимость. Прогрессивно развивается медицинская наука в сфере контроля над гипергликемией, в разработке и внедрении способов кардиоваскулярной терапии и профилактики. Сравнительно новым, но обоснованным шагом в направлении последней является своего рода концепция «минимальных рисков», выработанная мировым сообществом на основании опыта последних десятилетий, согласно требованиям которой долгосрочная сахароснижающая терапия при СД2 должна быть не только эффективной, но и безопасной по отношению к сердцу и сосудам, а также рискам гипогликемий. Результаты серии представленных исследований с участием алоглиптина показали, что при длительном применении данный препарат не обладает неблагоприятным действием на кардиоваскулярную систему у пациентов с СД2, в т. ч. с очень высоким сердечно-сосуди-

стым риском при сохранении устойчивого сахароснижающего эффекта и низких рисках гипогликемий. Таким образом, благоприятное сочетание умеренной и устойчивой эффективности с безопасностью позволяет алоглиптину на данном этапе по праву считаться одним из достойнейших представителей класса иДПП-4.

Опираясь на результаты приведенных исследований, можно заключить, что алоглиптин зарекомендовал себя как достойный представитель класса иДПП-4 с хорошими показателями безопасности в отношении как кардиоваскулярных событий и смертности, так и риска гипогликемий

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.



ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.atse.org.au/Documents/briefings/diabetes-perfect-storm-may-2010.pdf>
2. IDF Diabetes Atlas, 6th edition [Электронный ресурс] - IDF. 2013. Режим доступа: https://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2010, 87(1): 4-14.
4. One adult in ten will have diabetes by 2030 [Электронный ресурс]. International Diabetes Federation., 2011. Режим доступа: <http://www.idf.org/media-events/press-releases/2011/diabetes-atlas-5th-edition>.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-е изд., 2015.
6. Warram J, Kozlowski J, Janka H, Krolewski A. Epidemiology of non-insulindependent diabetes mellitus and its macrovascular complications: a basis for the Development of Cost-Effective Programs. *Endocrinol. Metabol. Clin.*, 1997, 26: 165-188.
7. Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердечная недостаточность*, 2003, 1: 12-15.
8. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. *Circulation*, 1999, 100: 1132-1133.
9. Aronson Doron, Elliot J. Rayfield, James H. Chesebro Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med.*, 1997, 126(4): 296-306.
10. Барбараш О.Л., Осокина А.В., Каретникова В.Н. и др. Прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом. Роль CD40-лиганда. *Медицина в Кузбассе*, 2010, 2: 11-16.
11. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *J. Am. Med. Assoc.*, 2002, 287: 2570-2581.
12. Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Чазова Е.И., Чазовой И.Е. М.: Медиа Медика, 2005. С. 415-433.
13. Карпов Ю.А. Контроль артериального давления как самая эффективная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2009, 2: 10-13.
14. Кисляк О.А., Мышляева Т.О. Контроль артериального давления и профилактика сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете II типа: результаты исследования ADVANCE. *Лечебное дело*, 2008, 1: 38-46.
15. Панова Е.И. Корригируемые и некорригируемые факторы неблагоприятного течения и отдаленных исходов инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа: автореф. дисс. докт. мед. наук: 14.00.05. Н. Новгород, 2009. 255 с.
16. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S, Kereiakes DJ, Topol EJ. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol.*, 1993, 21(4): 920-925.
17. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V, Eaker E, Evans C, Foster ED. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged >65 years (report from the coronary artery surgery study [CASS] registry). *Am J Cardiol.*, 1994, 74(4): 334-339.
18. Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации [Электронный ресурс]. Российское кардиологическое общество. 2011. Режим доступа: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike.pdf.
19. Александров А.А., Бондаренко И.З., Кухаренко С.С. и соавт. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения. *Сахарный диабет*, 2005, 3: 34-38.
20. Ярек-Мартынова И.Р., Шестакова М.В. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом. *Правовые вопросы в здравоохранении*, 2010, 1: 46-50.
21. Акчуринов Р.С., Власова Э.Е., Мершин К.В. Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 2012, 1: 14-19.
22. Christopher LL Morgan, Craig J. Currie, John R. Peters Relationship between Diabetes and Mortality. *Diabetes Care*, 2000, 23: 1103-1107.
23. Дедов И.И., Александров А.А. Проблемы острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом: эхо Мюнхена. *Сахарный диабет*, 2008, 4: 4-10.
24. Kjaergaard SC, Hansen HH, Fog L, Bulow I, Christensen PD Inhospital outcome for diabetic patients with acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Scand. Cardiovasc. J.*, 1999, 33(3): 166-170.
25. Рудакова Л.Е., Беляева Ю.Б., Рахматуллин Ф.К. и соавт. Особенности течения фатального инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Медицинские науки. Клиническая медицина*, 2011, 2: 117-127.

26. Александров А.А., Кухаренко С.С., Бондаренко И.З. и соавт. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет: алгоритм диагностики, профилактики и лечения: пособие для врачей. Под общ. ред. И.И. Дедова. М.: Перспектива, 2007. 24 с.
27. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A. for the DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on morbidity and mortality. *Eur Heart J*, 2005, 26(7): 650-661.
28. Мареев В.Ю. и соавт. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Сердечная недостаточность*, 2010, 11(1): 3-63.
29. Nichols GA, Hillier TA, Erbrey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factor. *DiabetesCare*, 2001, 24(9): 1614-1619.
30. Fichtenbusch M, Standl E, Otter W, Hummel M. Diabetes mellitus and heart failure. *MMW Fortschr. Med.*, 2007, 149(37): 41-44.
31. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Масенко В.П. и соавт. Влияние тяжести хронической сердечной недостаточности на течение сопутствующего сахарного диабета 2-го типа. *Тер. арх.*, 2009, 9: 52-57.
32. Vaur L, Gueret P, Lieve M et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DI-ABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 855-860.
33. Какорин С.В., Тулякова Э.В., Воронкова К.В., Мкртумян А.М. Острое нарушение мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2013, 1: 63-70.
34. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia*, 1995, 38(9): 1061-1068.
35. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyt G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*, 2004, 62(9): 1558-1562.
36. Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, Palumbo PJ. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol.*, 1997, 145(4): 301-308.
37. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Тарасов Е.В. Инсульт и сахарный диабет 2-го типа. Возможности профилактики. *Тер. арх.*, 2006, 10: 21-26.
38. Галстян Г.Р. Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Consilium Medicum*, 2006, 8(9): 12-18.
39. Гордеев А.В. Поражение почек у пожилых при сахарном диабете 2 типа: автореферат дисс. д-ра мед. наук: 14.01.29. М., 2002, 44 с.
40. Шамхалова М.Ш. Патология почек у больных с сахарным диабетом 2 типа: сосудистые, токсические и гормональные аспекты: автореф. дисс. доктора мед. наук: 14.01.02. М., 2008. 48 с.
41. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.*, 1993, 329: 977-986.
42. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998, 317: 703-713.
43. Edward W Gregg, Yanfeng Li, Jing Wang, Nilka Rios Burrows et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med.*, 2014, 370: 1514-1523. DOI: 10.1056/NEJMoa1310799.
44. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care*, 2015, 38(Suppl. 1): 1-94.
45. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38: 140-149. doi: 10.2337/dc14-2441
46. Cyrus V Desouza, Geremia B Bolli, Vivian Fonseca. Hypoglycemia, diabetes and cardiovascular events. *Diabetes Care*, 2010, 33(6): 1389-1394.
47. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Guidance for industry: diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type-2 diabetes – 2008. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf>.
48. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-е изд., 2013.
49. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998, 352(9131): 854-865.
50. Roussel R, Travert F, Pasquet B et al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med.*, 2010, 170(21): 1892-1899.
51. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail.*, 2008, 10(7): 703-708.
52. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care*, 2014, 37(1): S14-S80.
53. Carlsen SM, Rossvoll O, Bjerre KS, Flling I. Metformin improves blood lipid pattern in nonpatients with diabetes with coronary heart disease. *J Intern Med.*, 1996, 239(3): 227-233.
54. Pedersen SD. Impact of newer medications for Type 2 diabetes on body weight. *Curr Obes Rep.*, 2013, 2(2): 134-141.
55. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract.*, 2013, 19(2): 327-336.
56. Sirtori CR, Tremoli E, Sirtori M, Conti F, Paoletti R. Treatment of hypertriglyceridemia with metformin. Effectiveness and analysis of results. *Atherosclerosis*, 1977, 26(4): 583-592.
57. Hollenbeck CB, Johnston P, Varasteh BB, Chen YD, Reaven GM. Effects of metformin on glucose, insulin and lipid metabolism in patients with mild hypertriglyceridaemia and non-insulin dependent diabetes by glucose tolerance test criteria. *Diabete Metab.*, 1991, 17(5): 483-489.
58. Бутрова С.А., Елисеева А.Ю., Ильин А.В. Эффективность метформина и больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. *Ожирение и метаболизм*, 2008, 2(15): 17-21.
59. Marchesini G, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *The Lancet*, 2001, 4: 893-894.
60. Nair S, Diehl A, Wiseman M. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2004, 20: 23-8.
61. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: similarities and differences. *J Diabetes Invest.*, 2010, 1: 8-23.
62. Cox ME, Rowell J, Corsino L, Green JB. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type diabetes: safety, tolerability and efficacy. *Drug Healthc Patient Saf.*, 2010, 2: 7-19.
63. Balakumar P, Dhanaraj SA. Cardiovascular pleiotropic actions of DPP-4 inhibitors: a step at the cutting edge in understanding their additional therapeutic potentials. *Cell Signal.*, 2013, 25(9): 1799-1803.
64. Chrysant SG, Chrysant GS. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Cardiol.*, 2012, 109(11): 1681-1685.
65. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev.*, 2012, 33: 187-215.
66. Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res.*, 2012, 9: 109-116.
67. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin.*, 2011, 27(Suppl. 3): 57-64.
68. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.*, 2013, 15(10): 938-953.
69. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med.*, 2012, 157: 601-610.
70. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.*, 2007, 356: 2457-2471.
71. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.*, 2013, 3, 369(14): 1317-1326.
72. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. and the EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.*, 2013, 369: 1327-1335.
73. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in type diabetes. *NEJM*, DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
74. CAROLINA (NCT01243424). Available at: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424.
75. Del Prato S, Camisasca RR, Craig Wilson et al. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus; a 2-year study. *Diab, Obes and Metab.*, 2014, 16: 1239-1246.
76. Zannad F, Cannon C, Cushman W et al. Alogliptin in patients with type 2 diabetes after acute coronary syndromes: heart failure outcomes and cardiovascular safety in heart failure patients. *JACC*, 2014, 63(12).
77. Петунина Н.А., Терехова А.Л. Алоглиптин – эффективный и безопасный выбор в терапии сахарного диабета типа 2. *Consilium Medicum*, 2015, 17(4): 14-19.

Информационно-аналитические системы ГК «Ремедиум»

ГК «Ремедиум» более 15 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

Клифар-Госзакупки

Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- Поиск более чем по 80 информационным показателям.
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

С.А. УРАЗГИЛЬДЕЕВА^{1,3}, д.м.н., О.Ф. МАЛЫГИНА², к.м.н.

¹ Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

³ Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Обзор посвящен особенностям диагностики и лечения дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа с целью предотвращения серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова:

дислипидемия

сахарный диабет

категории риска

целевые уровни липидов

гиполипидемическая терапия

статины

фибраты

безопасность гиполипидемической терапии

Сахарный диабет (СД) – это хроническое прогрессирующее заболевание, которое приняло в XXI в. поистине пандемический характер распространения. По данным Международной федерации диабета, заболеваемость этим недугом в мире к 2015 г. достигла 415 млн человек. К 2040 г. ожидается увеличение числа больных до 682 млн, т. е. это заболевание вскоре может быть диагностировано у каждого десятого человека в мире. Таким образом, СД действительно ставит под угрозу устойчивое развитие человечества [1]. Ситуация в России повторяет мировую тенденцию. Так, по данным Государственного регистра больных СД, на январь 2015 г. в РФ насчитывается около 4,1 млн человек и более 90% из них страдают СД 2-го типа – 3,7 млн. Между тем результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ в период с 2002 по 2010 г., показали, что истинная численность пациентов с диабетом в России в 3–4 раза больше официально зарегистрированной и достигает 9–10 млн человек, что составляет около 7% населения [2]. По данным же Международной федерации диабета, в России около 12,1 млн больных СД и наша страна занимает пятое место по распространенности этого заболевания, пропустив вперед Китай, Индию, США и Бразилию [1]. Увеличивается также и количество сосудистых осложнений СД, которые являются одной из главных причин инвалидизации и гибели пациентов.

ВЗАИМОСВЯЗЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением и дисфункцией различных органов и тканей (особенно глаз, почек и нервов), обусловленных специфическим генерализованным изменением микроциркуляторного русла или микроангиопатией. Микро- и макроангиопатии приводят к повышенной сердечно-сосудистой летальности больных с СД 2-го типа, что в 4–5 раз превышает этот показатель в общей популяции. 80% летальных исходов больных СД 2-го типа связаны с проявлениями атеросклероза, а $\frac{3}{4}$ из них обусловлены ишемической болезнью сердца (ИБС). Более 75% госпитализаций больных СД связаны также с проявлениями атеросклероза той или иной локализации. Так, 50–70% всех нетравматических ампутаций нижних конечностей приходится на долю больных СД.

Микро- и макроангиопатии приводят к повышенной сердечно-сосудистой летальности больных с СД 2-го типа, что в 4–5 раз превышает этот показатель в общей популяции

Некоторые эндокринологи рассматривают атеросклероз как осложнение СД, обусловленное негативным влиянием гипергликемии и генетических факторов на сосудистую систему. По аналогии с микрососудистыми осложнениями: диабетической ретинопатией и нефропатией – атеросклероз даже называют макрососудистым осложнением. В то же время для кардиологов очевидно, что атеросклероз у больных СД 2-го типа является самостоятельным заболеванием, при этом СД выступает в роли одного из наиболее значимых факторов риска развития атеросклероза. Так, крупнейшее эпидемиологическое исследование INTRHEART, проведенное в 2000–2004 гг., показало, что СД является третьим по значимости фактором риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) у мужчин среднего возраста

после нарушений липидного обмена и курения, опередив даже артериальную гипертензию [3].

Известно также, что СД существенно ухудшает прогноз течения ИБС и повышает риск серьезных осложнений и смертности при развитии острых коронарных событий. ИБС у пациентов, страдающих СД, имеет особенности течения, хорошо знакомые практикующему врачу. Стенокардия носит очень часто атипичный характер, и даже серьезное нарушение коронарного кровотока может не сопровождаться болевым синдромом. В ряде случаев даже ОИМ может носить безболевого характер и выявляться только при регистрации ЭКГ. Течение ОИМ характеризуется замедлением процесса репарации, что может приводить к формированию аневризмы левого желудочка значительно чаще, чем у лиц с нормальным уровнем глюкозы. Кроме того, регистрируются серьезные нарушения ритма сердца и проявления хронической сердечной недостаточности, течение которой существенно ухудшает диабетическая микроангиопатия.

Как показал суммарный анализ 11 клинических исследований TIMI, проведенных с 1997 по 2006 г., среди 62 тыс. пациентов 17,1% больных страдали СД. Для этих больных 30-дневная летальность составляет 8,5% при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST и 2,1% при ОИМ без подъема сегмента ST, что примерно в 2 раза превышает таковую у больных с ОИМ без СД. Авторы публикации считают этот факт существенным в определении тактики ведения таких пациентов, требующих наиболее активной, даже «агрессивной» терапии, в т. ч. гиполипидемической [4]. Выполнение коронарографического исследования обычно выявляет дистальный характер поражения коронарных артерий, что существенно затрудняет выполнение хирургической реваскуляризации миокарда. Для этих пациентов свойственно также распространенное атеросклеротическое поражение многих сосудистых бассейнов, включая и артерии мышечного типа, со склонностью к развитию сосудистых аневризм и распаду бляшек с формированием тромбоза. Следует отметить, что атеросклеротический процесс при СД развивается значительно раньше, чем у лиц, не имеющих этого заболевания. Не последнюю роль в этом играет и факт наличия у больных диабетом серьезных нарушений липидного обмена.

ОСОБЕННОСТИ ДИСЛИПИДЕМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В соответствии с определением заболевания, предложенном в алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, СД – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Конечно, основная роль инсулина в организме человека – обеспечение проникновения глюкозы в клетки и ее использование в качестве быстрого источника энергии. Однако гормон инсулин обладает значительно более широким спектром

действия, влияя и на другие виды обмена. Избыточное количество инсулина, неизбежно возникающее при наличии инсулинорезистентности у больных СД 2-го типа, приводит к развитию целого ряда эффектов, которые можно считать атерогенными. Избыток инсулина повышает адгезивную способность моноцитов, стимулирует пролиферацию ГМК артерий, приводит к дисфункции эндотелия и повышению активности тромбоцитов и тромбоцитарного фактора роста [5].

Очень часто при СД 2-го типа развивается дислипидемия (ДЛП), которая носит вторичный характер. В ряде случаев выявление такой ДЛП может предшествовать выявлению нарушений углеводного обмена и служит основанием для выполнения пробы на толерантность к глюкозе.

Исследование INTRHEART показало, что СД является третьим по значимости фактором риска развития острого инфаркта миокарда у мужчин среднего возраста после нарушений липидного обмена и курения, опередив даже артериальную гипертензию

Основными характеристиками ДЛП при СД 2-го типа являются повышение уровня триглицеридов (ТГ) в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП).

В качестве причины развития гипертриглицеридемии (ГТГ) при СД 2-го типа может быть названа низкая чувствительность висцеральной жировой ткани к антилипидическому действию инсулина, что ведет к повышенному липолизу, поступлению большого количества свободных жирных кислот в порталный кровоток и, как следствие, к повышению синтеза ТГ и ЛПОНП печенью. Кроме этого, при гипергликемии снижена активность эндотелиальной липопротеинлипазы (ЛПЛ), ответственной за катаболизм ТГ и ЛПОНП, что усугубляет данное нарушение. Снижение уровня ХС ЛПВП при СД 2-го типа обусловлено повышением активности печеночной ЛПЛ и ускоренным катаболизмом ЛПВП. Концентрация ХС в липопротеинах низкой плотности (ЛПНП) у больных СД обычно не повышена, однако у ряда пациентов диагностируется комбинированная или смешанная ДЛП, особенно если СД развивается на фоне первичной ДЛП, генетически предопределенной. В то же время даже при невысоком уровне ХС ЛПНП для пациентов с СД 2-го типа характерно преобладание фракции мелких плотных ЛПНП, обладающих повышенной атерогенностью вследствие высокой способности к окислению и гликозилированию. В свою очередь, гликозилирование и окисление ЛПВП ведет к снижению их антиатерогенных свойств. Развитие у пациентов диабетической нефропатии усугубляет уже имеющееся повышение уровня ТГ и снижение уровня ХС ЛПВП. Количественные изменения липидного спектра могут встречаться изолированно, но чаще всего они сочетаются и носят название диабетической липидной триады [6, 7].

Лабораторная диагностика диабетической ДЛП может представлять известные сложности, если не выполняется прямое определение уровня ХС ЛПНП. Хорошо известная и широко применяемая формула Фридвальда для расчета уровня ХС ЛПНП не может быть использована у больных СД, т. к. высокий уровень ТГ и низкое содержание ХС ЛПВП приводит к серьезному искажению результата. При уровне ТГ $\geq 4,5$ ммоль/л расчет уровня ХС ЛПНП по этой формуле некорректен. Прямое определение уровня ХС ЛПНП может быть выполнено далеко не во всех лабораториях. В соответствии с рекомендациями EAS 2011 г. и НОА/РКО 2012 г. у лиц с уровнем ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л рекомендуется определять уровень ХС, не связанного с ЛПВП (ХС-нЛПВП). Рассчитывается этот показатель достаточно просто – из уровня общего ХС необходимо вычесть уровень ХС ЛПВП [8, 9].

Основными характеристиками ДЛП при СД 2-го типа являются повышение уровня триглицеридов в составе липопротеинов очень низкой плотности и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности

В специализированных липидных лабораториях возможно определение дополнительных показателей, характеризующих вторичную диабетическую ДЛП и служащих более точным и ранним критерием атерогенности сыворотки крови: содержание мелких плотных ЛПНП и белка апоВ [7]. Иногда выполнение этих тестов позволяет принять взвешенное решение в отношении необходимости медикаментозной коррекции ДЛП, хотя пациенты, страдающие СД 2-го типа, в большинстве своем и так являются пациентами очень высокого сердечно-сосудистого (СС) риска, что требует проведения активной гиполипидемической терапии.

ПАЦИЕНТЫ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА – ПАЦИЕНТЫ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Оценка категории СС риска крайне важна для выработки оптимального ведения пациента и назначения адекватной терапии, способной поддерживать оптимальный уровень ХС ЛПНП. В соответствии с положением согласованных рекомендаций ESC/EASD по диабету, предиабету и ССЗ, принятых в 2014 г., следует рассматривать пациентов с СД как группу высокого и очень высокого риска СС-осложнений: больных с СД и хотя бы одним фактором риска СС-заболеваний или поражением органов-мишеней следует рассматривать как группу очень высокого риска, а всех остальных больных СД – как группу высокого риска [10]. Пациенты, страдающие СД 2-го или 1-го типа с повреждением органов-мишеней и микроальбуминурией, относятся к категории очень высокого СС-риска также и в соответствии с положениями рекомендаций по коррекции дислипидемий НОА/РКО 2012 г. и EAS 2011 г., наряду с больными, страдающими ИБС и/или атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом, с умеренными или тяжелыми хроническими заболеваниями почек, а также пациентами, 10-летний риск СС-смерти которых по шкале SCORE $\geq 10\%$ (табл. 1). В то же время риск развития СС-осложнений у больных с СД выше, чем у лиц без этого заболевания, причем у женщин он выше в 5 раз, у мужчин в 3 раза [8, 9]. Следовательно, если по шкале SCORE риск фатального исхода оценивается, например, в 5%, то для больных СД женщин и мужчин он составляет соответственно 25 и 15%, т. е. такие пациенты однозначно могут быть отнесены к категории очень высокого риска СС-осложнений.

ОСОБЕННОСТИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

По мнению экспертов, принимавших участие в создании рекомендаций по коррекции дислипидемий НОА/РКО 2012 г. и EAS 2011 г., терапия статинами является наиболее обоснованным выбором при проведении гиполипидемической терапии у больных СД. Именно препараты этого класса по результатам целого ряда многоцентровых рандомизированных исследований показали несомненную эффективность не только в коррекции ДЛП, но и существенном снижении риска кардиоваскулярных осложнений у этой категории больных.

В отношении первичной профилактики СС-заболеваний наиболее значимые результаты по снижению риска СС-осложнений у больных СД были получены в исследованиях ASCOT и CARDS. В первом из них, изучавшем влияние комбинирован-

Таблица 1. Целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) для пациентов различных категорий сердечно-сосудистого (СС) риска [8, 9]

Категория СС-риска	Целевой уровень ХС ЛПНП, ммоль/л
Очень высокий риск	а) больные с ИБС и/или атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом, подтвержденными диагностическими методами б) пациенты, страдающие СД 2-го или 1-го типа с повреждением органов-мишеней и с микроальбуминурией в) пациенты с умеренными или тяжелыми хроническими заболеваниями почек – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м ² г) пациенты с 10-летним риском СС-смерти по шкале SCORE $\geq 10\%$
Высокий риск	а) значительное повышение одного из факторов риска, например выраженная ГХС или высокая АГ б) с СС-риском по шкале SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$
Умеренный риск	пациенты с риском по шкале SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$
Низкий риск	пациенты с риском по шкале SCORE $< 1\%$

Таблица 2. Относительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при терапии статинами у больных сахарным диабетом 2-го типа по данным рандомизированных клинических исследований

Исследование	Количество больных СД 2-го типа	Исследуемый препарат	Относительное снижение риска СС-осложнений (RRR)
Первичная профилактика			
HPS	2912	Симвастатин 40 мг/плацебо	27% ($p < 0,00001$)
CARDS	2383	Аторвастатин 10 мг/плацебо	37% ($p < 0,001$)
ASPEN	1905	Аторвастатин 10 мг/плацебо	3%
ASCOT	2532	Аторвастатин 10 мг/плацебо	23% ($p = 0,036$)
Вторичная профилактика			
HPS	3051	Симвастатин 40 мг/плацебо	26% ($p < 0,00001$)
4 S	483	Симвастатин 20–40 мг/плацебо	42% ($p < 0,001$)
ASPEN	505	Аторвастатин 10 мг/плацебо	18%
CARE	586	Правастатин 40 мг/плацебо	25% ($p = 0,05$)
LIPID	1077	Правастатин 40 мг/плацебо	21% ($p < 0,008$)
TNT	1500	Аторвастатин 80 мг/10 мг	25% ($p < 0,026$)

ной анигипертензивной и гиполипидемической терапии на риск СС-осложнений у более чем 10 тыс. пациентов с артериальной гипертензией, 2 532 пациента имели СД 2-го типа. Применение аторвастатина в дозе 10 мг привело к снижению уровня ХС ЛПНП на 34%, при этом риск СС-событий снизился на 23%, причем различие с группой пациентов, получавших плацебо, было статистически достоверно ($p = 0,036$). Исследование CARDS было специально спланировано для изучения роли статинов в предупреждении СС-событий у больных с СД 2-го типа. В него было включено 2 383 пациента с СД 2-го типа без СС-заболеваний. Данное исследование было прекращено досрочно ввиду несомненного преимущества терапии статинами у этой категории больных. Так, риск СС-событий у больных, получавших 10 мг аторвастатина, был на 37% ниже, чем у лиц, принимавших плацебо ($p < 0,001$).

Что касается вторичной профилактики СС-осложнений, то в исследованиях 4S, CARE, LIPID, TNT также участвовали большие когорты пациентов с СД 2-го типа. Во всех этих трайлах была показана достоверно меньшая частота СС-осложнений у больных СД, получавших терапию статинами (табл. 2). Причем наиболее значимым был результат одного из первых исследований статинов – 4S, в котором было выявлено 42%-ное снижение риска СС-событий у больных СД 2-го типа, которые принимали симвастатин в дозе от 20 до 40 мг, по сравнению с лицами, получавшими плацебо ($p < 0,001$). В дальнейшем исследование HPS подтвердило высокую эффективность симвастатина для снижения риска СС-событий как для первичной, так и для вторичной профилактики (на 27 и 26% соответственно) [11].

Достижение целевого уровня ХС ЛПНП ниже 2,5 ммоль/л (для больных высокого СС-риска), а тем более ниже 1,8 ммоль/л (для больных очень высокого СС-риска) является достаточно сложной задачей, что диктует необходимость использования наиболее эффективных статинов в высоких дозах.

Так, в рекомендациях АНА/АСС 2013 г. по коррекции ГХС у взрослых пациенты с СД 2-го типа в возрасте 40–75 лет и уровнем ХС ЛПНП выше 1,8 ммоль/л отнесены к одной из четырех категорий больных, в лечении которых должны использоваться статины. В отсутствие других факторов риска терапия должна проводиться в режиме умеренной интенсивности, т.е. обеспечивать снижение уровня ХС ЛПНП на 30–50% от исходного уровня. Если же у больных СД выявлено любое атеросклеротическое заболевание или имеются факторы риска их развития и/или осложнения СД, терапия проводится в высокоинтенсивном режиме, при этом уро-

вень ХС ЛПНП снижается более чем на 50%. Такое интенсивное снижение ХС ЛПНП могут обеспечить только два препарата этого класса: аторвастатин в дозе 40, а лучше 80 мг, и розувастатин в дозе 20 мг, при необходимости доза может быть увеличена до 40 мг [12]. Действительно, как показало сравнительное исследование STELLAR, в которое был включен 2 431 пациент с ДЛП, наибольшей эффективностью обладает именно розувастатин. После 6 нед. терапии оказалось, что розувастатин во всех дозировках (от 10 до 40 мг) снижал уровень ХС ЛПНП на 8,2% ниже, чем аторвастатин (в дозах от 10 до 80 мг), на 18% ниже, чем симвастатин (в дозах от 10 до 80 мг), и на 26% ниже, чем правастатин (в дозах от 10 до 40 мг). Различия между подгруппами больных, получавших эти статины, были высокодостоверны ($p < 0,001$). При этом аторвастатин в дозе 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП на 48%, а розувастатин в дозе 20 мг – на 52% [13].

Возможно определение дополнительных показателей, характеризующих вторичную диабетическую ДЛП и служащих более точным и ранним критерием атерогенности сыворотки крови: содержание мелких плотных ЛПНП и белка апоВ

В целом рекомендации эндокринологического сообщества в отношении гиполипидемической терапии статинами у больных СД согласуются с рекомендациями кардиологов. Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным СД предписывают назна-

чение статинов пациентам с СД 1-го и 2-го типа при наличии очень высокого риска (при комбинации с подтвержденным ССЗ, тяжелой ХБП, при наличии одного или более факторов кардиоваскулярного риска и/или поражении органа-мишени) или если не достигнуты целевые уровни холестерина ЛПНП и ТГ. Терапия статинами рекомендуется также у больных с СД 2-го типа при высоком риске (без или с другими факторами кардиоваскулярного риска и без поражения органа) с целевым уровнем ХС ХЛНП < 2,5 ммоль/л [2]. Необходимо отметить, что при использовании показателя ХС-нЛПВП в качестве целевого можно ориентироваться на цифры 2,6 и 3,3 ммоль/л для пациентов очень высокого и высокого риска соответственно.

При недостаточной эффективности статинов в достижении целевого уровня ХС ЛПНП у больных СД 2-го типа возможно использование комбинированной терапии: добавление к терапии статином препарата эзетимиба. Последний относится к классу ингибиторов абсорбции холестерина. Механизм действия эзетимиба заключается в том, что он препятствует всасыванию ХС на уровне ворсинчатого эпителия тонкой кишки. В связи с уменьшением поступления входящего в состав желчных кислот и пищевого ХС из кишечника в печень увеличивается захват печеночными клетками ХС из сыворотки крови, за счет чего и снижается его содержание в крови [14]. В 2014 г. были опубликованы результаты исследования IMPROVE-IT, в котором было доказано, что дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП у больных высокого и очень высокого риска ниже уровня 1,4 ммоль/л при использовании эзетимиба приводит к небольшому, но все-таки статистически достоверному снижению риска СС событий и смертности. И хотя в исследовании IMPROVE-IT не были отдельно проанализированы результаты терапии для больных СД 2-го типа, полученные данные могут повлиять на будущее комбинированной терапии у этой категории больных [15].

По мнению экспертов, терапия статинами является наиболее обоснованным выбором при проведении гиполипидемической терапии у больных СД

Учитывая особенности диабетической ДЛП, т. е. высокий уровень ТГ и пониженное содержание ЛПВП, в гиполипидемической терапии больных СД весьма уместно использование и других классов препаратов, например фибратов. Фибраты обладают множественным фармакологическим действием. Гиполипидемические эффекты фибратов обусловлены влиянием на основные гены, регулирующие липидный обмен: ген, кодирующий выработку апо С III и апо А I и II, а также липопротеинлипазы. Кроме того, они влияют на β -окисление в митохондриях и ингибируют фермент ацетил-КоА-карбоксилазу, участвующую в биосинтезе желчных кислот, а также усиливают выведение ХС с желчью. Благодаря преимущественному действию фибратов на метаболизм ЛПОНП,

их основным эффектом является снижение уровня ТГ на 20–50%, содержание общего ХС и ХС ЛПНП снижается под действием фибратов на 10–25%. Необходимо отметить, что в результате терапии фибратами наблюдается достоверное повышение уровня ХС ЛПВП (на 10–25%). Помимо собственно гиполипидемического действия, фибраты, в частности фенофибрат, обладают дополнительным противовоспалительным действием и снижают уровень мочевой кислоты в плазме [14]. В одном из первых исследований препаратов класса фибратов – гемфиброзила, NHS участвовали 135 больных СД 2-го типа. В группе активного лечения количество СС-событий было на 60% меньше, чем в группе, получавшей плацебо, но в связи с малым размером выборки различие оказалось статистически недостоверным. В исследовании VA-HIT были включены пациенты, имеющие низкий уровень ХС ЛПНП, 769 пациентов имели СД 2-го типа, что составило примерно треть общего количества больных (2 531 человек). В этой группе различие по количеству СС-событий между получавшими гемфиброзил и плацебо оказалось 24% и было статистически значимым ($p = 0,05$).

Исследования FIELD и ACCORD с фенофибратом подтвердили тот факт, что достоверное снижение риска СС-осложнений можно ожидать лишь в группе лиц, имеющих выраженную ГТГ и низкий уровень ХС ЛПВП. У них наблюдали значимое уменьшение как макро-, так и микрососудистых осложнений СД. Например, в исследовании FIELD наблюдалось существенное (на 79%) уменьшение прогрессирования ретинопатии сетчатки в группе активного лечения, а потребность в лазерной коагуляции снизилась на 37%. Аналогичные изменения наблюдались в отношении диабетической нефропатии и нейропатии. Риск развития диабетической нефропатии снизился на 18%, а прогрессирования протеинурии – на 14%. Под влиянием терапии фенофибратом на 47% снизилась частота нетравматических ампутаций по причине диабетической стопы. Следует отметить, что снижение частоты всех микрососудистых осложнений диабета наблюдалось независимо от контроля гликемии, уровней АД или показателей липидного спектра. Механизм этого эффекта может быть обусловлен противовоспалительными и антиоксидантными свойствами фенофибрата [16] и требует дальнейшего изучения. Таким образом, использование фибратов, наряду с применением статинов, является оправданным в лечении ДЛП у больных СД 2-го типа.

При уровне ТГ, не превышающем 4,5 ммоль/л, препарат класса статинов назначается как препарат первого выбора, а при сохранении выраженной ГТГ (выше 2,3 ммоль/л) к терапии добавляется второй препарат – фенофибрат. Если же уровень ТГ превышает 4,5 ммоль/л, может быть оправданно одновременное назначение статина и фенофибрата [17, 18]. Естественно, использование комбинированной гиполипидемической терапии накладывает на врача определенные обязательства в отношении регулярного контроля безопасности проводимой терапии. При совместном использовании статина и фибрата контроль активности креатинфосфокиназы

(КФК) выполняется каждые 3 мес. первого года терапии, независимо от того, есть или нет у больного жалобы на мышечные боли и слабость. Также следует каждые 6 мес. мониторировать активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровень креатинина. В связи с этим хотелось было отметить, что активность АЛТ и КФК должны быть обязательно оценены также до начала гиполипидемической терапии, что, впрочем, справедливо в отношении любых пациентов, не только больных СД. Кроме того, необходимо помнить, что совместное использование гемфиброзила с любыми статинами запрещено из-за высокого риска развития побочных реакций в связи с особенностями фармакокинетики этого препарата [8, 9].

Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным СД предписывают назначение статинов пациентам с СД 1-го и 2-го типа при наличии очень высокого риска или если не достигнуты целевые уровни холестерина ЛПНП и ТГ

Учитывая безусловную значимость гиполипидемической терапии для снижения риска СС-событий у больных СД 2-го типа, хотелось бы отметить и тот факт, что крупные рандомизированные исследования доказали важ-

ность гликемического контроля в снижении риска прогрессирования сосудистых осложнений у этой категории больных [19, 20, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа в большинстве случаев должны быть отнесены к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Вторичная дислипидемия у больных с сахарным диабетом имеет свои характерные особенности: высокий уровень триглицеридов при низком уровне ХС ЛПВП, а также повышенное содержание малых плотных ЛПНП.

В качестве целевых показателей при лечении дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа, кроме уровня ХС ЛПНП, может использоваться показатель нелПВП-ХС.

Основной класс препаратов, рекомендованный к использованию у больных сахарным диабетом 2-го типа, – статины, преимущественно аторвастатин и розувастатин.

В дополнение к статинам может использоваться ингибитор абсорбции холестерина – эзетимиб, а для снижения уровня триглицеридов и профилактики микрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа возможно применение фенофибрата.



ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas, 7th Edition, 2015. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
2. Клинические рекомендации: «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 7-й выпуск, 2015, под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet*, 2004, 364(9438): 937-952.
4. Donahoe SM, Atewart GC, McCabe CY et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *LAMA*, 2007, 298(7): 765-775.
5. Красильникова Е.И., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. Роль инсулина в развитии атеросклероза. В кн. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии. СПб. 2006: 137-163.
6. Глинкина И.В. Лечение нарушений липидного обмена при сахарном диабете 2 типа. *Лечащий врач*, 2002, 6: 6-8.
7. Sniderman AD, Lamarche B, Tilley J et al. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25(3): 579-582.
8. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*, 2011, 217: S1-S44.
9. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). *Атеросклероз и дислипидемии*, 2012, 4.
10. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD). *Российский кардиологический журнал*, 2014, 3(107): 7-61.
11. Kwiterovich PO. Dyslipidemia in Special Groups. *Dyslipidemia*, 2010: 124.
12. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014, 129, 25(Suppl. 2): 1-45.
13. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Amer. J. Cardiol.*, 2003, 92(2): 152-160.
14. Уразгильдеева С.А. Гиполипидемическая терапия в практике терапевта в амбулаторных условиях. *Медицинский совет в поликлинике*, 2013, 6: 56-64.
15. Warraich HL, Wong ND, Rana JS. Role for combination therapy in diabetic dyslipidemia. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2015, 17(5): 32.
16. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366(9500): 1849-1861.
17. Home P, Mant, Diaz J, Turner C. Guideline Development Group. Management of type 2 diabetes: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 2008, 336(7656): 1306-1308.
18. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline Published: 2 December 2015. nice.org.uk/guidance/ng28.
19. 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). *Lancet*, 1998, 352(9178): 837-853.
20. Khaw KT, Wareham N et al. Association of hemoglobin A1C with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 141(6): 413-420.
21. Hardy DS, Hoelscher DM, Aragaki C et al., Association of glycemic index and glycemic load with risk of incident coronary heart disease among Whites and African Americans with and without type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann. Epidemiol.*, 2010, 20(8): 610-616.

С.В. ШАЛАЕВ, д.м.н., профессор, З.М. САФИУЛЛИНА, д.м.н., профессор
Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Центр сердца и сосудов ГБУЗ Тюменской области
«Областная клиническая больница №1»

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ НОВЫХ СЛУЧАЕВ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В последние годы в литературе появляются данные об увеличении риска возникновения новых случаев СД на фоне приема статинов. В обзоре рассматриваются исследования последних лет, посвященные данной проблеме, возможные механизмы нарушения метаболизма глюкозы на фоне терапии статинами. Анализируются целевые уровни атерогенных липидов у пациентов с СД и метаболическим синдромом.

Ключевые слова:

статины
сахарный диабет
сердечно-сосудистые осложнения
целевой уровень липидов и липопротеидов

О тношение риска и преимуществ каждого препарата нуждается в постоянном пересмотре по мере накопления новых данных. Все это, безусловно, касается вопросов применения ингибиторов 3-гидрокси-3 метилглутарил кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазы (статинов).

В последние годы обсуждается проблема, связанная с возможным увеличением риска развития сахарного диабета (СД) 2-го типа на фоне лечения статинами. Опубликованные недавно результаты метаанализа [1] 17 рандомизированных клинических исследований, в которые было включено 113 394 пациента, показали, что разные типы и дозы статинов проявляют различный потенциал к увеличению частоты возникновения новых случаев СД. Согласно данным метаанализа, низкий риск возникновения случаев СД в сравнении с плацебо ассоциировался с правастатином в дозе 40 мг в сутки (отношение рисков 1,07, 95% ДИ 0,86–1,30). Аторвастатин в дозе 80 мг в сутки ассоциировался с промежуточным риском возникновения СД (отношение шансов 1,15, 95% ДИ 0,90–1,50), причем подобные результаты воспроизводились и при умеренных дозах. Наиболее выраженным оказалось действие розувастатина, который в дозе 20 мг/сут ассоциировался с увеличением риска СД на 25% по сравнению с плацебо (отношение рисков 1,25, 95% ДИ 0,82–1,90).

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ СТАТИНОВ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ НОВЫХ СЛУЧАЕВ СД

В настоящее время не существует единого мнения относительно патогенетических механизмов влияния статинов на возникновение СД.

В работе L.H. Chamberlain (2001) показано, что инсулинорезистентность на фоне терапии статинами может возникать за счет влияния на процесс образования мембранного белка-транспортера глюкозы – SLC2A4 (ГЛЮТ-4), при этом эффект статинов устраняется под действием предшественника изопреноида – мевалоната [2].

Возникновению статин-индуцированной инсулинорезистентности способствует дисфункция инсулиновых рецепторов и/или рецепторов инсулиноподобного фактора роста в результате нарушения гликозилирования [3].

В работе О.М. Драпкиной [4] выделяются следующие основные механизмы влияния статинов на углеводный обмен:

■ Статины подавляют секрецию инсулина, осуществляемую в результате поступления глюкозы в β -клетки поджелудочной железы через транспортер глюкозы GLUT2, ее последующее фосфорилирование при участии глюкокиназы с образованием глюкозо-6-фосфата, что сопровождается закрытием АТФ-зависимых калиевых каналов, деполяризацией клеточной мембраны, а также поступлением кальция в β -клетки поджелудочной железы [5, 6].

■ Снижение синтеза холестерина de-novo приводит к избыточному поступлению в β -клетки ХС ЛНП, который угнетает активность глюкокиназы.

■ Подавление синтеза убихинона (CoQ10), эссенциального фактора, обеспечивающего транспорт электронов в митохондриях, может приводить к замедлению образования АТФ в β -клетках поджелудочной железы, способствуя задержке высвобождения инсулина из клеток [7].

■ Ингибируя активность ГМГ-КоА-редуктазы, статины подавляют синтез изопреноидов, что приводит к уменьшению экспрессии GLUT4 на поверхности адипоцитов и снижает поступление в них глюкозы.

■ Снижение уровня атерогенных липидов на фоне угнетения активности ГМГ-КоА-редуктазы сопровождается увеличением экспрессии рецепторов ХС ЛНП, что вызывает избыточное поступление ХС ЛНП в клетки.

■ Окисление ХС способствует активации цепи воспалительных реакций, что приводит к нарушению функции и повреждению β -клеток поджелудочной железы и последующему снижению секреции инсулина.

■ Избыточная продукция NO, индуцированная цитокинами, индуцирует апоптоз β -клеток поджелудочной железы посредством активации кальпаина [8].

ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТАТИНОВ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ, В КОТОРЫХ ОЦЕНИВАЛСЯ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ НОВЫХ СЛУЧАЕВ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В недавно опубликованном метаанализе более агрессивная терапия высокими дозами статинов в сравнении с терапией умеренными дозами ассоциировалась с большим риском возникновения СД за время наблюдения [9]. Исследование включало более 1 000 пациентов, наблюдение за которыми продолжалось более 1 года. Среди 32 752 пациентов без СД в исходном состоянии, участвовавших в 5 испытаниях статинов, СД развился у 1 449, распределенных к терапии интенсивными дозами, и у 1 300 – к терапии умеренными дозами. Всего было зарегистрировано 2 749 новых случаев СД, что означает 2 дополнительных случая в группе интенсивной дозы на 1 000 человеко-лет. Явное преобладание снижения риска ишемических событий существенно уменьшило клиническое значение выявленного повышения риска СД. Сердечно-сосудистые осложнения зарегистрированы у 6 684 пациентов – соответственно у 3 134 в группе интенсивной и у 3 550 в группе терапии умеренными дозами, то есть на 6,5 случаев на 1 000 человеко-лет меньше в группе интенсивной дозы на протяжении 4,9 (1,9) лет наблюдения (взвешенная средняя [СО стандартное отклонение]). Отношения шансов были равны 1,12 (95% ДИ 1,04–1,22) для впервые развившегося СД и 0,84 (95% ДИ 0,75–0,94) для сердечно-сосудистых событий среди участников, получавших интенсивную терапию в сравнении с получавшими терапию умеренными дозами. Число пациентов, которых необходимо лечить в течение года для нанесения вреда (number needed to harm) по сравнению с терапией статинами в умеренных дозах, было 498 для вновь возникшего СД. Число пациентов, которых необходимо лечить в течение года с применением терапии статинами в интенсивных дозах (number needed to treat per year) для предупреждения сердечно-сосудистого события, было равно 155. Таким образом, в данном исследовании было явно продемонстрировано, что польза от статинов в отношении сердечно-сосудистых осложнений перевешивает любое потенциально вредное действие на обмен глюкозы и риск диабета.

Использование статинов и риск диабета оценивался у женщин в постменопаузе в the Women's Health Initiative [10]. В исследование было включено 153 840 женщин без СД. Использование статинов ассоциировалось с увеличенным риском СД (отношение рисков [ОР], 1,71; 95% ДИ, 1,61–1,83). Важно, что эта ассоциация сохранялась после учета других потенциально воздействующих факторов (многофакторное скорректированное ОР 1,48; 95% ДИ, 1,38–1,59) и наблюдалась при всех типах статинов.

В метаанализе 5 исследований с участием 51 619 пациентов СД был диагностирован у 1 943 больных [11], риск развития СД составил 13% (ОР 1,13; 95% ДИ 1,03–1,23).

N. Sattar et al [12] в метаанализе 13 рандомизированных клинических исследований статинов, включивших 91 140 пациентов, изучали вероятность развития СД. Терапия статинами ассоциировалась с повышением риска развития СД на 9% (ОР 1,9; 95% ДИ, 1,02–1,17), что соответствовало развитию одного впервые выявленного случая СД на 255 пациентов, получавших лечение статинами в течение 4 лет, при этом абсолютный риск был низким – 1 случай на 1 000 пациентов-лет лечения.

Был сделан вывод о том, что небольшой абсолютный риск развития СД перевешивается пользой статинов в отношении уменьшения риска сердечно-сосудистых событий, поэтому потенциально повышенный риск СД должен приниматься во внимание, если терапия статинами рассматривается у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском.

Риск развития СД увеличивается при лечении современными статинами (аторвастатин, розувастатин) в более высокой дозе, повышается с возрастом. В данном метаанализе [12] наиболее высокий риск возникновения СД был отмечен среди 24 714 пациентов, принимающих розувастатин (ОР 1,18; 95% ДИ, 1,04–1,33).

Исследование JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [13] выявило увеличение частоты случаев впервые выявленного СД среди пациентов, принимающих розувастатин (ОР 1,25; 95% ДИ 1,05–1,49).

Опубликованные недавно результаты метаанализа 17 рандомизированных клинических исследований, в которые было включено 113 394 пациента, показали, что разные типы и дозы статинов проявляют различный потенциал к увеличению частоты возникновения новых случаев СД

В метаанализе DD. Waters (2011) [14] анализировался риск развития СД на фоне приема аторвастатина 80 мг в сутки по результатам исследований TNT (аторвастатин vs аторвастатин 10 мг в сутки у пациентов с ИБС), IDEAL (аторвастатин vs симвастатин 20 мг в сутки у пациентов, перенесших инфаркт миокарда) и SPARCL (аторвастатин vs плацебо у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда или транзиторной ишемической атакой). В исследовании SPARCL аторвастатин в дозе 80 мг в сутки ассоциировался с повышенным риском развития СД в сравнении с группой плацебо (ОР 1,37; 95% ДИ, 1,08–1,75; $p = 0,011$). В исследованиях TNT и IDEAL отмечалась стойкая тенденция к увеличению количества случаев впервые выявленного СД на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг в сутки в сравнении с приемом аторвастатина 10 мг в сутки (ОР 1,10; 95% ДИ, 0,94–1,29; $p = 0,226$) или симвастатина 20 мг в сутки (ОР 1,19; 95% ДИ, 0,98–1,43; $p = 0,072$). Риск возникновения СД по результатам данного исследования зависел от наличия у пациента таких факторов риска, как повышенный уровень глюкозы натощак, увеличение индекса массы тела и содержания

триглицеридов, наличие артериальной гипертензии. При одновременном существовании данных факторов риск возникновения СД увеличивался на 25%, а в случае отсутствия этих факторов риск возникновения СД составлял 2%. С другой стороны, проблема состоит в том, что именно пациенты с наличием множественных факторов риска развития СД нуждаются в терапии статинами для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, в последних метаанализах было показано увеличение риска возникновения СД на 9–13% у пациентов, принимавших статины [11–14], причем этот эффект был дозозависимым [9] и был связан с возрастом [12]. Напротив, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), включившем 5 974 пациента, было продемонстрировано, что лечение правастатином 40 мг в сутки ассоциировалось с уменьшением риска развития СД на 30% (ОР 0,7; 95% ДИ 0,5–0,99) [15].

В недавнем исследовании FIN-D2D [16] анализировалось влияние статинов на возникновение новых случаев СД и метаболизм глюкозы у пациентов с высоким риском СД. Исходно 484 пациента (17,3%) принимали статины, из них у 31 (7,5%) развился СД в процессе годового проспективного наблюдения в сравнении со 126 (6,5%) пациентами, не принимавшими статины (ОР 1,17, 95% ДИ 0,78–1,76, $p = 0,442$). Уровень глюкозы натощак увеличился на 0,08 ммоль/л в группе принимавших статины и остался на прежнем уровне в группе не принимавших статины. Таким образом, количество новых случаев СД в данном исследовании достоверно не отличалось в группах принимавших и не принимавших статины. Наблюдение, касающееся незначительного увеличения уровня глюкозы натощак в группе принимавших статины, позволило предположить, что прием статинов может оказывать неблагоприятное воздействие на метаболизм глюкозы у пациентов с высоким риском возникновения СД.

Терапия статинами эффективна в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [17–19].

В ранее выполненных исследованиях было показано, что возникновение новых случаев СД 2-го типа может быть отсрочено профилактическими мероприятиями, включающими снижение веса, здоровое питание и увеличение физической активности [20–24]. Небольшое увеличение уровня глюкозы натощак у пациентов с СД, принимающих статины и не занимающихся активно профилактическими мероприятиями по коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, было выявлено в исследованиях [8, 25] в сравнении с пациентами без СД.

Статины могут оказывать влияние как на секрецию [26], так и на чувствительность к инсулину [27]. В исследовании [28] средиземноморская диета, обогащенная омега-3 жирными кислотами, потенцировала гипохолестеринемическое действие симvastатина, противодействовала его эффекту в отношении повышения уровня инсулина натощак и не снижала содержание антиоксидантов. В данной работе оценивался эффект средиземноморской диеты и симvastатина 20 мг в сутки на содержа-

ние липидов, инсулина, антиоксидантов у 120 пациентов с гиперхолестеринемией в процессе 12-недельной терапии. Средиземноморская диета, обогащенная омега-3 жирными кислотами, способствовала снижению общего ХС на 7,6% ($p < 0,001$), ХС ЛНП на 10,8% ($p < 0,001$), ХС ЛВП на 4,9% ($p = 0,01$), аполипопротеина В на 5,7% ($p = 0,003$), инсулина в плазме крови на 14,0% ($p = 0,02$), и альфа-токоферола на 3,5% ($p = 0,04$). Симvastатин снижал общий ХС на 20,8%, ЛНП на 29,7%, триглицериды на 13,6%, аполипопротеин В на 22,4%, альфа-токоферола на 16,2%, бета-каротин на 19,5% и содержание ибихинона на 10–22,0% ($p < 0,001$), увеличивал уровень ХС ЛВП на 7,0% ($p < 0,001$) и содержание инсулина на 13,2% ($p = 0,005$). Уровень глюкозы в группах не изменялся.

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов со 2-м типом СД оценивался эффект симvastатина на уровень инсулина натощак и чувствительность к инсулину [29–32]. При этом были получены противоречивые результаты. Ohrval и соавт. [29] выявили повышение уровня инсулина на 21% и снижение чувствительности к инсулину на 28% без изменений содержания триглицеридов натощак на фоне терапии симvastатином 10 мг в сутки на протяжении 4 мес. В двух небольших плацебо-контролируемых исследованиях симvastатин вызывал статистически незначимые изменения показателей чувствительности к инсулину [30, 31]. В другой работе [32] 61 пациент был рандомизирован к приему симvastатина и 67 пациентов – к приему плацебо, при этом симvastатин достоверно снижал инсулинорезистентность на 9%, уровень инсулина в группах достоверно не изменялся.

Согласно последним национальным и европейским рекомендациям ХС не-ЛВП или уровень apo В являются хорошими маркерами содержания ХС в липопротеидах и их ремнантах и дополнительными мишенями терапии

О.М. Драпкина [3] отмечает, что эффекты статинов на метаболизм глюкозы зависят от их свойств. Водорастворимые статины – розувастатин, правастатин являются гепатоспецифичными, образуют слабые связи с ГМК-КоА редуктазой и обладают ограниченной способностью блокировать путь мевалоната вне клеток печени. Жирорастворимые статины – симvastатин и аторвастатин проникают во внепеченочные клетки, ингибируют синтез изопреноида, снижая уровень секреции инсулина и усиливая инсулинорезистентность [33–34].

Данные ретроспективного исследования [35], анализировавшего национальную базу данных здоровья тайваньского населения на протяжении более 7 лет, выявили достоверное повышение выявления новых случаев диабета на фоне приема статинов – ОР 1,15 (95% ДИ 1,08–1,22, $p < 0,001$). Как и в предыдущих исследованиях, польза от снижения сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема статинов превысила риск возникновения новых случаев СД в популяции пациентов с умеренным и высоким риском.

СОВРЕМЕННЫЕ ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Многоцентровые рандомизированные исследования показали несомненную эффективность статинов в коррекции дислипидемий и существенном снижении числа кардиоваскулярных осложнений у больных с СД (4S, CARDS). СД и метаболический синдром сопровождаются выраженными нарушениями липидного обмена, проявляющимися повышенными уровнями триглицеридов, апо В, мелких, плотных, легко окисляющихся частиц ЛНП, а также низким уровнем ХС-ЛВП и апо А1. Согласно последним национальным и европейским рекомендациям [35–36] ХС не-ЛВП или уровень апо В являются хорошими маркерами содержания ХС в липопротеидах и их ремнантах и дополнительными мишенями терапии. Увеличение окружности талии и повышенный уровень триглицеридов является простым маркером, позволяющим выявить пациентов с метаболическим синдромом из группы высокого риска.

Всем больным СД 1-го типа с наличием микроальбуминурии и заболеванием почек рекомендуется снизить уровень ХС ЛНП, независимо от исходной концентрации, как минимум на 30% перед назначением статинов (в некоторых случаях показана комбинированная терапия I C).

У пациентов с СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями или хроническими заболеваниями почек, а также у пациентов в возрасте > 40 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, но с наличием одного и более факторов риска или с признаками поражения органов-мишеней, рекомендуемый уровень ХС ЛНП составляет < 1,8 ммоль/л (менее ~ 70 мг/дл); дополнительными целями терапии является уровни ХС не-ЛВП < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) и апо В-100 < 80 мг/дл (I B).

У пациентов с СД 2-го типа без других факторов риска основной целью терапии является достижение уровня ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л (менее ~ 100 мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня ХС не-ЛВП < 3,3 ммоль/л (130 мг/дл) и уровня апо В < 100 мг/дл (I B).

Достижение указанных уровней ХСЛНП в условиях монотерапии статинами становится более реальным при применении аторвастатина и розувастатина, как правило, в средних или максимально рекомендуемых суточных дозах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, риск возникновения новых случаев СД на фоне терапии статинами зависит от характеристики используемого статина, продолжительности терапии, дозы препарата. Статины снижают сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с СД при незначительном риске увеличения новых случаев СД, что обуславливает их применение у пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Пациенты с избыточной массой тела или ожирением, повышенным уровнем глюкозы натощак, дислипидемией, наличием артериальной гипертензии имеют наибольший риск возникновения СД при назначении статинов. При этом именно в этой группе пациентов терапия статинами наиболее эффективна в снижении сердечно-сосудистых осложнений. Следует учитывать, что при назначении статинов в качестве элемента многофакторного подхода к лечению сердечно-сосудистой патологии у пациентов с множественными факторами риска развития сахарного диабета необходимо обеспечить мониторинг уровня глюкозы или гликированного гемоглобина.



ЛИТЕРАТУРА

- Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, Caputo S, Grzesek G, Kubica A, Swiatkiewicz I, Sukiennik A, Kelm M, De Servi S, Kubica J. Meta-Analysis of Impact of Different Types and Doses of Statins on New-Onset Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*, 2013 Jan 24; pii: S0002-9149(12)02640-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037. [Epub ahead of print].
- Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*, 2001, 507(3): 357-61.
- Драпкина О.М. Статины и риск развития сахарного диабета. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*, 2013, 9(4): 444-447.
- Драпкина О.М. Статины и сахарный диабет: риск и польза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012, 11(6): 85-90.
- Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 368: 1155-63.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 1623-30.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149-58.
- Sukhija R, Prayaga S, Marashdeh M, et al. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *J Investig Med*, 2009, 57: 495-499.
- Preiss D, Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter Ph, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ P, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy A Meta-analysis. *JAMA*, 2011, 305(24): 2556-2564.
- Culver A, Ockene I, Balasubramanian R, Olendzki B, Sepavich D, Wactawski-Wende J et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*, 2012, 172: 144-152.
- Swapnil N. Rajpathak, Dharam J. Kumbhani, Jill Crandall et al. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*, 2009, 32(10): 1924-9.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*, 2010, 375(9716): 735-42.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195-2207.
- Waters DD. Predictors of New-Onset Diabetes in Patients Treated With Atorvastatin. Results From 3 Large Randomized Clinical Trials. *JACC*, 2011, 57: 1535-1545.
- Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2001, 103: 357-62.
- Rautio N, Jokelainen J, Oksa H, et al. Do statins interfere with lifestyle intervention in the prevention of diabetes in primary healthcare? One-year follow-up of the FIN-D2D project. *BMJ Open*, 2012, 2: e001472. doi:10.1136/bmjopen-2012-001472.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005, 366: 1267-78.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

А.С. АМЕТОВ, д.м.н., профессор, Е.В. ДОСКИНА, к.м.н.
Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ОБОБЩЕННЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ

В статье рассматривается обобщенный российский опыт лечения пациентов с сахарным диабетом и сердечной недостаточностью. Показана роль препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза сахарного диабета в лечении пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Указана роль таурина как оптимального дополнения к сахароснижающей терапии у данной группы пациентов.

Ключевые слова:
сахарный диабет
сердечная недостаточность
лечение
таурин

Согласно данным International Diabetes Federation (IDF atlas 7th edition) [1], количество зарегистрированных больных сахарным диабетом (СД) составляет 415 млн человек, а, по прогнозам медицинских аналитиков, к 2040 г. эта цифра увеличится до 642 млн. Сахарный диабет – это одна из важных социально-экономических проблем во всем мире из-за его распространенности и тяжелых последствий. СД является одной из десяти главных причин смертности (рис. 1).

Пациенты с верифицированным диагнозом *сахарный диабет* умирают на 5–10 лет раньше, чем люди без СД. Это в большей степени связано с сосудистыми осложнениями. Они встречаются в 70–80% случаев, а при длительном стаже СД – даже в 100% [2].

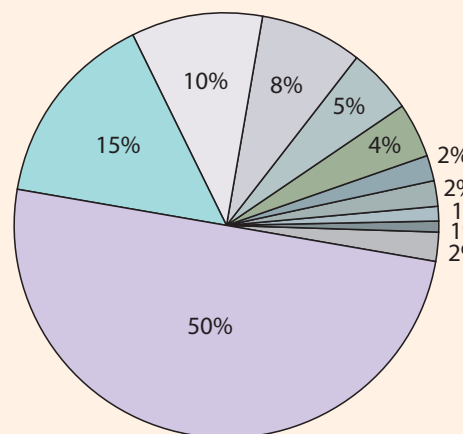
В клинической практике сочетание СД и сердечной недостаточности (СН) наблюдается достаточно часто. Это было подтверждено данными Фремингемского исследования. Риск развития сердечной недостаточности при сахарном диабете у мужчин 45–74 лет увеличивался в 2 раза, а у женщин той же возрастной группы – в 5 раз по сравнению с лицами без диабета. Более выраженное негативное влияние гипергликемии отмечается при манифестации СД 2 в молодом возрасте. Так, у мужчин моложе 65 лет сердечная недостаточность развивалась в 4 раза, а у женщин той же возрастной группы в 8 раз чаще, чем у мужчин и женщин без диабета [3]. Если у людей без сопутствующего сахарного диабета сердечная недостаточность выявляется в 3% случаев, то у больных СД распространенность СН увеличивается до 10–15% [4]. Анализ больших клинических исследований, посвящен-

ных применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у больных с застойной сердечной недостаточностью, свидетельствует о частом сочетании сахарного диабета и недостаточности кровообращения. Пропорция больных сахарным диабетом среди лиц с застойной сердечной недостаточностью в исследовании CONSENSUS составляла 23% [5], в исследовании SOLVD – 25% [6], а в исследовании V-HeFT II – 20% [7]. Аналогичная ситуация наблюдалась в исследовании ATLAS [8] – 20% от всех обследованных больных с застойной сердечной недостаточностью.

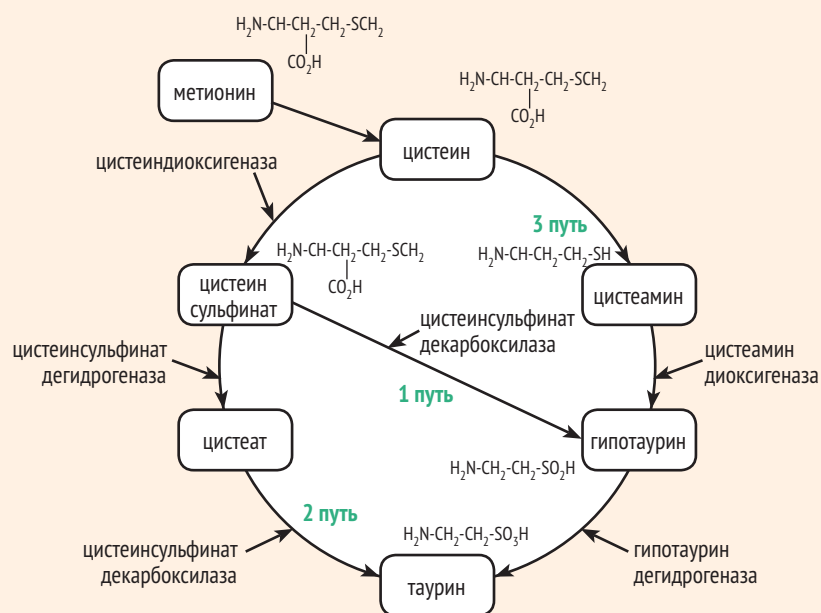
Сахарный диабет не только является независимым фактором риска возникновения сердечной недостаточности, но и существенно ухудшает прогноз. Как свидетельствуют результаты метаанализов рандомизированных клинических исследований SOLVD, RESOLVD, BEST, ALLHAT и др., у больных СД по сравнению с пациентами без него резко увеличиваются частота повторных госпитализаций и летальность как при клинически явной, так и при бессимптомной сердечной недостаточности [9–11]. С другой стороны, сердечная недостаточность приводит к значительному повышению летальности больных СД. По результатам исследования DIABHYCAR ежегодная смертность пациентов с СД, у которых развилась СН, была в 12 раз выше, чем у больных СД без сердечной недостаточности (соответственно 36,4 и 3,2%) [12]. В Американском когортном исследовании, включавшем 151 738 больных диабетом старше 65 лет, при развитии сердечной недостаточности 5-летняя выживаемость пациентов с сочетанием патологий СД и СН составила 12,5%, тогда как у пациентов с СД без сердечной недостаточности – 80% [13]. Таким образом, актуальным является поиск не только новых средств, но и комбинаций лекарственных препаратов для лечения пациентов с данными сочетаниями патологических состояний, находящихся на разных этапах развития заболеваний. Мы проанализировали результаты нескольких работ, проведенных в России (табл. 1); помимо груп-

Рисунок 1. Причины смертности населения РФ в 2014 г.

1	Болезни системы кровообращения (в т. ч. инфаркт)	963 440	50%
2	Новообразования, опухоли (в т. ч. рак)	295 361	15%
3	Внешние причины смертности (в т. ч. убийства, самоубийства, ДТП, несчастные случаи)	188 983	10%
4	Симптомы, признаки, отклонения от нормы, выявленные при лабораторных и клинических исследованиях, не классифицированные в других рубриках (в т. ч. старость)	150 764	8%
5	Болезни органов пищеварения (в т. ч. язвы)	98 237	5%
6	Болезни органов дыхания (в т. ч. пневмония)	79 007	4%
7	Болезни нервной системы	38 923	2%
8	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (в т. ч. туберкулез, гепатит, ВИЧ)	32 930	2%
9	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (в т. ч. сахарный диабет)	21 471	1%
10	Болезни мочеполовой системы	14 116	1%
11	Психические расстройства и расстройства поведения (в т. ч. алкоголизм, наркомания, психозы)	10 059	
12	Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	7 611	
13	Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	4 881	
14	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	2 390	
15	Болезни кожи и подкожной клетчатки	2 270	
16	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма	1 515	
17	Осложнения беременности, родов и послеродового периода	212	
18	Болезни уха и сосцевидного отростка	169	
19	Болезни глаза и его придаточного аппарата	8	
	Всего умерших	1 912 347	

**Таблица 1. Результаты исследований пациентов с СД и СН (русские данные)**

№ п/п	Авторский коллектив	Место проведения	Цель работы	Библиографическая ссылка
1	Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Винникова А.А.	Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО	Изучение влияния таурина в составе базисной терапии ХСН и СД 2 на тяжесть СН, структурно-функциональные параметры сердца, показатели микроциркуляции, функциональное состояние печени, инсулинорезистентность, углеводный и липидный обмены	Медицинский алфавит. 2015, 4, 1: 5–10
2	Покровская Е.М., Волков Н.А., Васильева И.С., Гордеев И.Г., Павликова Е.П.	ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета и ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова» ДЗ г. Москвы	Изучение влияния терапии таурином на клиническое течение, сократимость миокарда левого желудочка, встречаемость нарушений сердечного ритма, депрессию интервала QT у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза	Поликлиника. 2014, 3: 1–4
3	Нечаева Г.И., Друк И.В., Ряполова Е.А.	ОмГМА, Омск	Оценка эффективности и переносимости таурина у пациентов с СД 2 и диастолической дисфункцией левого желудочка	Поликлиника. 2015, 1: 58–62
4	Аверин Е.Е.	ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России	Оценка влияния таурина на основные клинические, инструментальные, лабораторные и психологические показатели у пациентов после кардиохирургических вмешательств на этапе реабилитации	Сердечная недостаточность. 2014, 4(85), 15
5	Стаценко М.Е., Винникова А.А., Шилина Н.Н., Ронская А.М.	Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО и ГУЗ «Клиническая поликлиника №3», Волгоград	Изучение возможности Дибикора в коррекции метаболических и сосудистых нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью и СД 2	Фарматека. 2014, 5: 33–40

Рисунок 2. Биологические пути синтеза таурина

Примечание. 1 – цистеинсульфинат-декарбоксилазный, 2 – цистеат-декарбоксилазный, 3 – цистеамин-декарбоксилазный

пы пациентов с верифицированным сахарным диабетом и/или сердечной недостаточностью, объединяющим фактором был выбор препарата, действующим веществом которого является таурин (лекарственный препарат Дибикор). Таурин – естественный внутриклеточный метаболит. Он присутствует в организме всех животных и человека. Незначительное количество этого вещества человек может получить с пищей – продуктами животного происхождения (морепродуктами и в меньшей степе-

ни молоком, мясом и т. д.). Наивысшие концентрации таурина выявлены в мясе морских животных. В растительном мире таурин не встречается, исключением являются красные водоросли. Однако полностью восполнить дефицит таурина при помощи продуктов питания невозможно. В настоящее время во всех странах, в т. ч. и в России, применяется синтетический таурин. Он является жизненно необходимой сульфаминокислотой, являющейся продуктом обмена незаменимой аминокислоты метионина. Существуют три пути синтеза таурина из цистеина (рис. 2) Все три пути требуют участия пиридоксаль-5'-фосфата (П5Ф), коферментной формы витамина В₆. Недостаточность витамина В₆ ослабляет синтез сульфокислоты. У пациентов с сахарным диабетом под действием ряда факторов отмечается дефицит витамина В₆. Активность цистеинсульфинат декарбоксилазы (ДК), фермента, который превращает цистеинсульфиновую кислоту в гипотаурин и цистеиновую кислоту в таурин, отражает возможность синтеза таурина у животных. По сравнению с другими животными человек имеет низкую активность цистеинсульфинат ДК.

Таурин находится в организме животных в разных состояниях. В соединении с желчными кислотами он влияет на желчевыделение, участвует в обмене холестерина, во всасывании жирорастворимых соединений и витаминов. Остальной таурин представлен в свободном, несвязан-

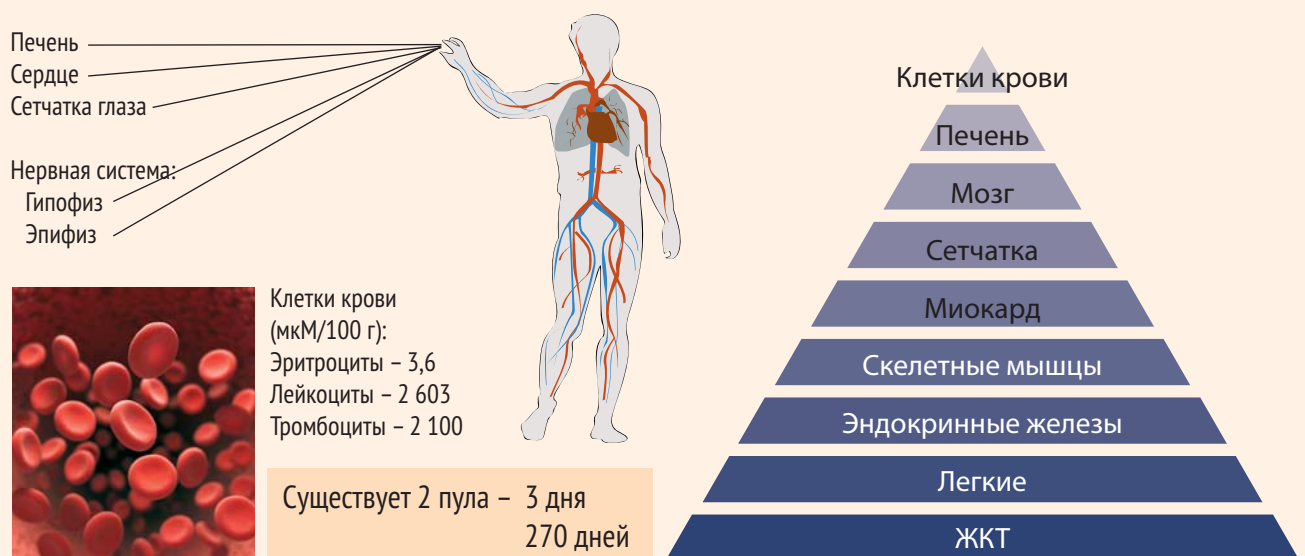
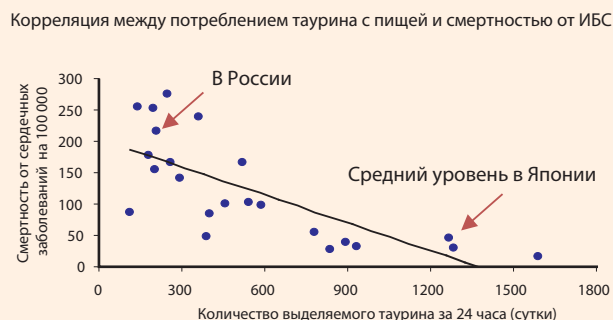
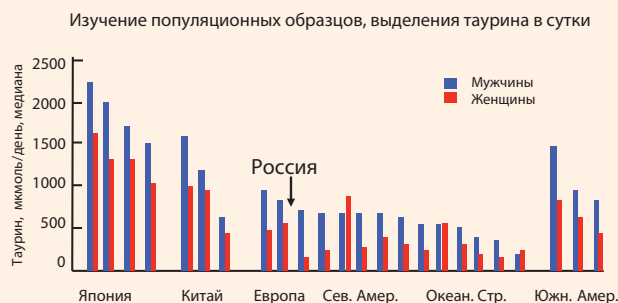
Рисунок 3. Содержание таурина в органах и тканях человека

Рисунок 4. Изучение популяционных образцов, выделения таурина в сутки и корреляция между потреблением таурина с пищей и смертностью от ИБС



ном виде. Этот таурин участвует во внутриклеточной регуляции осмотического давления, влияет на фосфолипидный состав мембраны и регулирует внутриклеточную концентрацию ионов кальция. Но оказывается, что не весь таурин, не соединенный с холевыми кислотами, пребывает несвязанным. Некоторое его количество может соединяться с хлором (по происхождению от гипохлорной кислоты, выделяемой нейтрофилами). В этом виде таурин участвует в окислительных реакциях, подобных тем, которые свойственны самой гипохлорной кислоте. Хлортаурин также является окислителем, но не столь агрессивным. Основная функция таурина в соединении с хлором – борьба с инфекцией. Кроме того, хлортаурин уменьшает воспалительный ответ цитокинов через ингибирование ИКараВ-киназы. В норме во многих клетках организма (в лейкоцитах, эритроцитах, печени, сердце, в некоторых отделах мозга, в сетчатке глаз) обнаруживаются высокие внутриклеточные концентрации таурина (рис. 3). В печени таурин присутствует не только в свободном состоянии, но и в соединении с холевыми кислотами. На слайде продемонстрировано, что потеря таурина в любом органе чревата осложнениями. Так, дефицит таурина в сетчатке на 50% ведет к необратимой слепоте, в сердце – к кардиопатии. Известно, что в печени существуют не только таурохолевые кислоты, но и гликохолевые. Но как показывает практика, они не совсем взаимозаменяемые. Именно таурохолевые кислоты увеличивают скорость и объем выделения желчи и уменьшают застойные явления и, соответственно, вероятность образования холестериновых камней.

Дефицит таурина способствует:

- на уровне клеток крови – нарушению реологических свойств; агрегации форменных элементов; снижению иммунитета; нарушению взаимодействия клеток крови с эндотелием;
- в сердце – развитию кардиопатии;
- в сетчатке – прогрессированию ретинопатии;
- в печени – снижению скорости и объема выделения желчи; увеличению холестерина.

Интересны результаты многоцентрового исследования CARDIAC, в котором методом случайной выборки из представителей 61 популяции было выбрано 200 человек (100

мужчин и 100 женщин в возрасте 48–56 лет), продолжительность исследования составила 20 лет (1985–2005).

Помимо антропометрических, общеклинических показателей, исследовалась экскреция натрия, калия, магния, таурина с мочой. Было выявлено, что россияне потребляют таурина в 4–20 раз меньше, чем японцы (рис. 4). Было определено среднее содержание таурина, равное 639,4 ммоль/кр, если человек выделял $\leq 639,4$ ммоль/кр, это свидетельствовало о малом поступлении таурина и возможном его дефиците. Также оценивалась взаимосвязь между потреблением таурина и смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) (рис. 4).

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья

Реклама

н о р м а

- улучшает функцию миокарда
- улучшает липидный и углеводный обмены
- оптимизирует артериальное давление

www.dibikor.ru

Доказано, что снижение потребления таурина с пищей увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от ИБС [14]. Вышесказанное подтверждает актуальность и целесообразность включения таурина в комплексную терапию у пациентов, больных СД и ИБС. Однако крайне мало исследований, посвященных проблеме

сочетания СД и других заболеваний сердечно-сосудистой системы, в т. ч. хронической сердечной недостаточности. Таким образом, результаты, полученные в исследованиях Г.И. Нечаевой и соавт., М.Е. Стаценко и соавт., Е.Е. Аверина, Е.М. Покровской и соавт. и суммированные в *таблице 2*, представляют большой интерес и актуальность.

Таблица 2. Основные результаты исследований (роль таурина в терапии СД и заболеваний сердечно-сосудистой системы)

Авторы	Основные результаты	Выводы
Нечаева Г.И., Друк И.В., Ряполова Е.А.	Отмечены: • положительная динамика показателей субъективного статуса пациентов; • снижение маркеров углеводного обмена и атерогенных фракций липидов; • положительная динамика показателей диастолической функции; • улучшение качества жизни пациентов	Применение препарата Дибикор на фоне приема сахароснижающих, гиполипидемических, гипотензивных препаратов, соблюдения рекомендаций, касающихся образа жизни (диета, физическая активность), способствует значимому улучшению субъективно оцениваемого клинического статуса пациентов, снижению МТ, улучшению показателей углеводного и липидного обменов, умеренному снижению АД и ЧСС, улучшению процесса реполяризации миокарда и диастолической функции левого желудочка с достоверным позитивным влиянием на показатели качества жизни пациентов при хорошей переносимости препарата. В группе пациентов с СД 2 и ДД левого желудочка предпочтительно курсовое (16 недель) применение препарата Дибикор с целью позитивного влияния на клинический статус, показатели углеводного и липидного обменов, уровень АД, диастолическую функцию сердца. Ограничения исследования: анализ данных проводился исходя из допущения, что все больные получали предписанное лечение (контроль выполнения рекомендаций – во время устного собеседования при каждом визите); небольшая численность групп; указанные ограничения могут служить основанием для продолжения исследований в данном направлении
Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Винникова А.А.	Результаты исследований согласуются с данными Лосевой Н.В. и Моисеенко Е.Е., в которых таурин продемонстрировал гепатопротекторное действие у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, ассоциированным с ожирением и СД, в виде положительного влияния на динамику печеночных проб. У пациентов, получавших комбинированную терапию (сахароснижающие препараты и таурин), выявлено статистически значимое улучшение показателей углеводного обмена: снижение уровня глюкозы крови натощак и HbA1c, а достоверное снижение индекса НОМА свидетельствует о клинически значимом уменьшении ИР. При изучении липидного обмена обнаружено статистически значимое снижение уровня ХСЛПНП и триглицеридов. Благоприятное влияние таурина на функциональное состояние печени и уровень триглицеридов и ХСЛПНП являются патогенетически важными	Таурин в составе 4-месячной базисной терапии ХСН и СД 2 достоверно увеличивает толерантность к физическим нагрузкам и уменьшает ФК ХСН, способствует снижению уровня Nt-proBNP и значимо увеличивает ФВЛЖ. На фоне приема таурина происходит статистически значимое увеличение доли нормоциркулярного ГТМ у больных ХСН и СД 2 за счет уменьшения встречаемости спастического типа. Включение таурина в комплексную терапию больных ХСН и СД 2 оказывает гепатопротективное действие, значимо снижая повышенную активность АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТП. 16-недельная терапия таурином пациентов ХСН и СД 2 оказывает благоприятные эффекты на углеводный и липидные обмены
Аверин Е.Е.	В группе пациентов с ХСН после КШ, принимавших таурин, прирост показателя «Активность» составил 7,8%, а в группе плацебо – 3,9%. Установлено, что у пациентов с пороками сердца показатель «Активность» как до лечения таурином, так и после был выше на 3,9%, чем в группе больных ИБС. В среднем по группе произошел достоверный рост всех показателей теста САН. У пациентов с ХСН, перенесших КШ, после курса терапии таурином в большей степени происходит прирост показателя «Самочувствие», чем у пациентов после операций по поводу пороков сердца. Также у мужчин наблюдался больший прирост показателя «Самочувствие», чем у женщин. Показатель «Активность» у женщин был выше, чем у мужчин. У пациентов с пороками сердца показатели «Активность» и «Настроение» как до лечения таурином, так и после были выше, чем в группе пациентов с ИБС	В группах пациентов после протезирования клапанов сердца и после КШ, принимавших таурин, достоверно выросла ФВ ЛЖ и уменьшились ИММЛЖ и уровень ТГ. В обеих группах пациентов, принимавших таурин, произошло достоверное улучшение КЖ. По результатам теста САН в группах больных, использовавших в терапии таурин, возрастали показатели самочувствия, активности и настроения

Таблица 2. (окончание)

Авторы	Основные результаты	Выводы
Стаценко М.Е., Винникова А.А., Шилина Н.Н., Ронская А.М.	Включение таурина в базисную терапию ХСН у больных СД 2 оказало позитивное влияние на выраженность ДД. Частота выявления ДД II типа у больных ХСН и МС в основной группе снизилась на 28,6% против 25,0% ($p > 0,05$). Число пациентов с нормальной диастолической функцией увеличилось на 10% в 1-й и на 6,7% во 2-й группах. ДД III типа, выявленная при первичном обследовании, не встретилась в обеих группах по окончании 16-недельной терапии. Различия между группами по данному признаку недостоверны. Четырехмесячное лечение таурином пациентов с ХСН и СД 2 сопровождалось более выраженными позитивными изменениями показателей ВРС. В обеих группах у всех больных в начале наблюдения выявлено снижение SDNN менее 50 мс, что является независимым предиктором смерти от прогрессирующей ХСН. На фоне терапии таурином больных ХСН и СД 2 к 16-й неделе наблюдения значение SDNN достоверно увеличилось на 36,8% ($p < 0,05$) против 17,5% в контрольной группе. Различия по конечному результату между группами достоверно. Включение таурина в схему лечения ХСН у больных СД 2 сопровождалось более выраженным снижением процента больных с SDNN < 50 мс: на 7,1% по сравнению с исходными показателями против 5,2% в группе базисной терапии по завершении исследования	Включение таурина в комплексную терапию больным ХСН и СД 2 увеличивает ФВ ЛЖ и на уровне статистической тенденции снижает уровень Nt-proBNP по сравнению с контрольной группой. Терапия таурином у больных ХСН и СД 2 приводит к росту значений SDNN, снижает напряжение регуляторных систем, также достоверно снижает число пациентов с гиперсимптоматикой. Включение таурина в базисную терапию больных ХСН и сопутствующим СД способствует клинически значимому снижению жесткости сосудистой стенки магистральных артерий и достоверно улучшает ее эндотелиальную функцию. На фоне применения таурина происходит статистически значимое увеличение доли нормоциркулярного ГТМ у больных ХСН и СД 2 за счет уменьшения встречаемости спастического типа
Покровская Е.М., Волков Н.А., Васильева И.С., Гордеев И.Г., Павликова Е.П.	По окончании периода наблюдения отмечена тенденция к уменьшению количества наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза на 27,3% в группе таурина, к увеличению данного показателя на 7,8% – в группе стандартной терапии. В группе больных, получавших препарат таурин, отмечено достоверное снижение количества желудочковых экстрасистол (ЖЭС) на 70,5% в сравнении с пациентами контрольной группы, у которых была выявлена тенденция к их уменьшению на 18,3%. Применение таурина у пациентов с ХСН и постинфарктным кардиосклерозом приводит к достоверному уменьшению показателя dQT на 20,5% ($p = 0,009$) в сравнении с группой пациентов базисной терапии	1. На фоне 3-месячной терапии таурином в дозе 750 мг/сут у пациентов с ХСН II и III ФК NYHA, обусловленной постинфарктным кардиосклерозом, отмечается достоверное снижение функционального класса ХСН на 45%, а также достоверное улучшение глобальной сократимости миокарда ЛЖ. 2. Применение таурина у пациентов с ХСН II, III ФК NYHA и постинфарктным кардиосклерозом приводит к достоверному уменьшению показателя dQT на 20,5%. 3. Применение таурина у больных с ХСН II–III ФК NYHA, обусловленной постинфарктным кардиосклерозом, позволяет достоверно снизить количество ЖЭС на 70,5%. 4. У пациентов с ХСН II–III ФК NYHA и постинфарктным кардиосклерозом, получавших таурин, зафиксирована тенденция к уменьшению количества наджелудочковых нарушений ритма сердца в отличие от увеличения данного показателя в группе базисной терапии

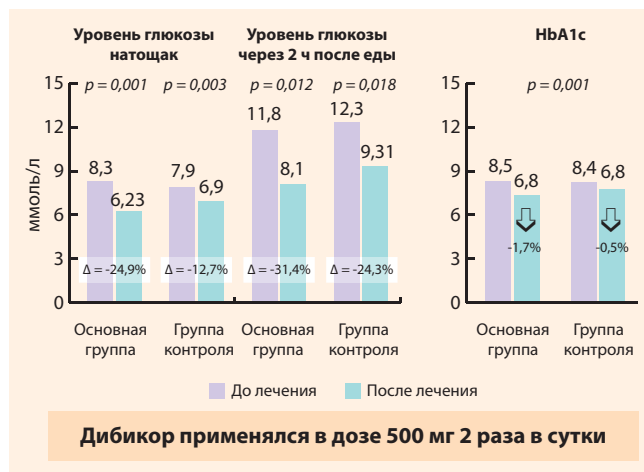
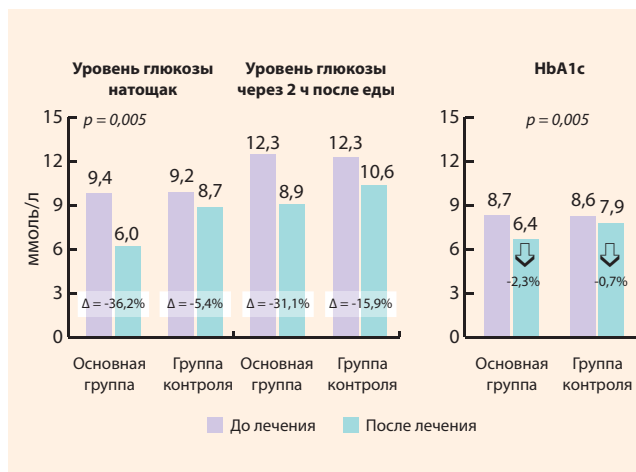
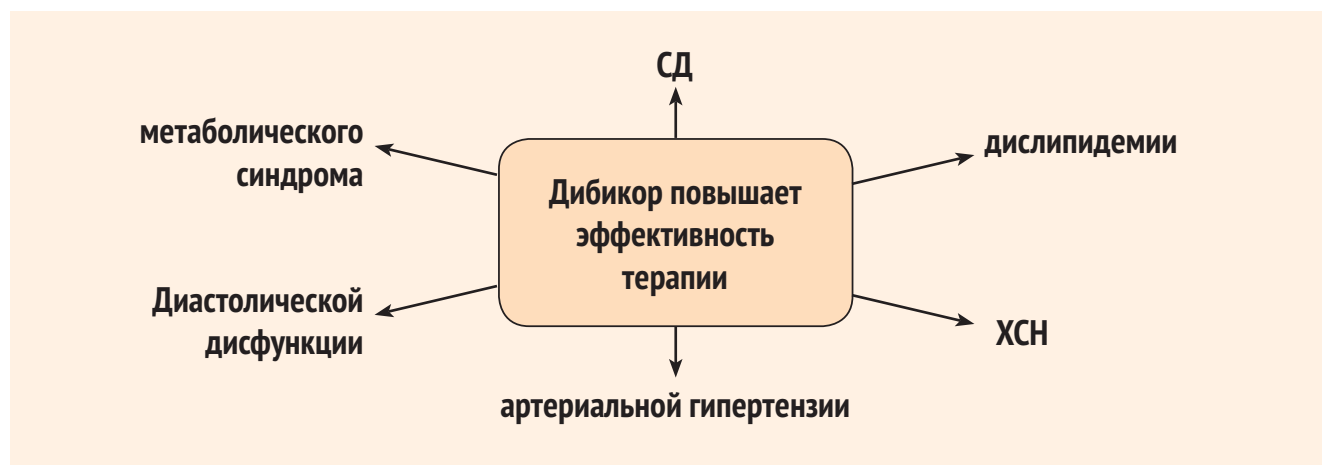
Рисунок 5. Влияние таурина на показатели углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа, принимающих метформин, глимеипирид**Рисунок 6.** Влияние таурина на показатели углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа, принимающих ПССП: метформин, глибенкламид

Рисунок 7. Роль таурина в лечении пациентов с СД и поражением сердечно-сосудистой системы

Влияние таурина на основные показатели углеводного обмена хорошо изучены. Так, в проведенном исследовании по изучению влияния таурина на основные показатели углеводного обмена отмечена положительная динамика гликемии натощак и постпрандиально, а также HbA1c (рис. 5). Эти данные сопоставимы с результатами других исследований [15] (рис. 6). Таким образом, таурин является оптимальным дополнением в

лечении больных сахарным диабетом с сочетанной сердечно-сосудистой патологией (рис. 7).

Так, к преимуществам применения таурина относятся:

- возможность комбинировать с другими лекарственными препаратами, применяемыми для лечения СД и сочетанной ССП;
- в некоторых случаях возможность снизить дозы сахароснижающих препаратов;
- высокий профиль безопасности.

Таким образом, ведение пациента с сахарным диабетом и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями должно быть, с одной стороны, индивидуализированным, с другой – комплексным, включающим применение препаратов, обладающих сочетанным влиянием на различные патологические проявления.



В проведенном исследовании по изучению влияния таурина на основные показатели углеводного обмена отмечена положительная динамика гликемии натощак и постпрандиально, а также HbA1c

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.diabetesatlas.org/>.
2. Литвинова Л.О., Тонковид О.Б. Сучасний стан поширеності цукрового діабету серед населення країн світу та Європейського регіону (до Всесвітнього дня боротьби з цукровим діабетом 14 листопада 2008). *Східноєвропейський журн. громадського здоров'я*, 2008, 3: 93-96.
3. Clark CM, Perry RC. Type 2 diabetes and macrovascular disease: epidemiology and etiology. *Am. Heart J.*, 1999, 138(5), Pt. 1: S330-S333.
4. Fichtenbusch M, Standl E, Otter W, Hummel M. Diabetes mellitus and heart failure. *MMW. Fortschr. Med.*, 2007, 149(37): 41-44.
5. The CONSENSUS trial study group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med.*, 1987, 316: 1429-1435.
6. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med.*, 1991, 325: 293-302.
7. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.*, 1991, 325: 303-310.
8. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PM et al. on behalf of the ATLAS Study Group. Comparative effects of low doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure. Submitted, 1998.
9. From AM, Leibson CL, Bursi F et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am. J. Med.*, 2006, 119(7): 591-599.
10. Kamalesh M, Cleophas TJ. Heart failure due to systolic dysfunction and mortality in diabetes: pooled analysis of 39,505 subjects. *J. Card. Fail.*, 2009, 15(4): 305-309.
11. Masoudi F.A., Inzucchi S.E. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy. *Am. J. Cardiol.*, 2007, 99(4A): 113B-132B.
12. Vaur L, Guert P, Lieve M et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 855-860.
13. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27(3): 699-703.
14. Yamory et al. Taurine and Cardiac study, 2006.
15. Мановицкая А.В. Метаболическая терапия у пациентов с метаболическим синдромом. *Поликлиника*, 2012, 2/1: 25-28.

ПОДПИСКА НА 2016 ГОД

РЕМЕДИУМ

ЖУРНАЛ О РЫНКЕ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Через редакцию вы можете оформить подписку с любого номера,
в т. ч. на электронную версию

Стоимость подписки на I полугодие — 6 360 руб.

Стоимость годовой подписки — 12 000 руб.

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки
ООО «Ремедиум». Наш адрес: 105082, Москва, Бакунинская ул., 71, стр. 10.

Для корреспонденции: 105082, г. Москва, а/я 8.

Телефон: (495) 780-34-25. Факс: (495) 780-34-26.

E-mail: podpiska@remedium.ru, www.remedium.ru



СЧЕТ № РМ/900-16

Наименование заказчика:

ИНН:

Адрес:

Тел./факс:

Платательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Подписка на журнал «Ремедиум» № 1—12 (январь — декабрь) 2016 г.	комплект	1	12 000,00	12 000,00
Итого:					12 000,00
Без налога (НДС)					—
Всего к оплате:					12 000,00



К оплате: двенадцать тысяч рублей 00 коп.

Т.В. Косарева

Руководитель предприятия _____ (Косарева Т.В.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН 7718825272\771801001 000 «Ремедиум»	Сч. №	40702810938290019569
Банк получателя:	БИК	044525225
ПАО «Сбербанк России» г. Москва	Сч. №	30101810400000000225

А.С. АМЕТОВ¹, д.м.н., профессор, Л.Л. КАМИНИНА¹, к.м.н., О.А. РОЖДЕСТВЕНСКАЯ¹, Е.Ю. ПАШКОВА², к.м.н.

¹ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

² Научный клинический центр ОАО «РЖД», Москва

МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА

ФОКУС НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ТЕСТОСТЕРОНА

Окислительный стресс является патогенетической основой прогрессирования СД2. Актуальной проблемой при СД2 является оценка антиоксидантных свойств препаратов тестостерона, используемых для коррекции мужского гипогонадизма (СД2-коморбидного заболевания). Цель: оценить антиоксидантные свойства заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона (ЗГТПТ) у пациентов с СД2. Материалы и методы: в рандомизированное (1:1) клиническое исследование включено 108 пациентов с СД2, висцеральным ожирением и гипогонадизмом. В основной группе в течение 12 мес. проводилась ЗГТПТ. Оценивалась динамика метаболических (гликемических и внегликемических) показателей и активности ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). Для характеристики динамики окислительного стресса предложен расчетный индекс ΔOxS . Результаты: на фоне ЗГТПТ установлено улучшение метаболического и антиоксидантного статуса. Повышение активности СОД и ГПО на фоне ЗГТПТ составило $32,4 \pm 5,6$ Ед/л и 580 ± 68 Ед/мл соответственно ($p < 0,05$). Положительная динамика индекса ΔOxS отмечена только в основной группе, что свидетельствует о снижении окислительного стресса при проведении ЗГТПТ. Выводы: у пациентов с СД2 и висцеральным ожирением проведение ЗГТПТ способствует не только улучшению метаболических параметров, но и элиминации окислительного стресса и глюкозолипотоксичности, и это может потенциально снизить риск прогрессирования СД2 и его осложнений.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа
окислительный стресс
супероксиддисмутаза
глутатионпероксидаза
тестостерон
мужское здоровье

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) характеризуется синдромом гипергликемии, обусловленным нарушением действия инсулина и/или его секреции. Высокая гипергликемия и вариабельность гликемии, а также плохое качество гликемического контроля ассоциируется с развитием инвалидизирующих и фатальных осложнений СД2. В последнее время установлено, что ключевым звеном в цепи патофизиологических нарушений при СД2 является развитие окислительного стресса, ассоциирующегося с образованием избыточного количества свободных радикалов, и прежде всего активных форм кислорода.

Висцеральное ожирение, ассоциированное с развитием СД2, отягощает достижение терапевтического эффекта вследствие развития глюкозолипотоксичности [1]. Увеличение депо висцерального жира изменяет нормальную

секрецию адипокинов и сопровождается развитием состояний лептинорезистентности и гипoadипонектинемии. Кроме того, акцентируется внимание на «диабетической дислипидемии», компонентами которой являются гипертриглицеридемия, повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Характеризуя гендерные особенности СД2, следует отметить, что у мужчин отмечается снижение уровня тестостерона и развитие гипогонадизма. Между тем установлено, что проведение заместительной андрогенотерапии у пациентов с СД2 статистически достоверно значимо ассоциируется со снижением смертности [2]. Мужской гипогонадизм определяется как клинический синдром, обусловленный дефицитом андрогенов, который может негативно влиять на функции органов и качество жизни [3]. Необходимо обратить внимание на смешанный генез гипогонадизма при СД2. В его развитие вносят вклад возрастная андрогенодефицит (ВАД), висцеральное ожирение, нарушение углеводного и липидного метаболизма, дефицит витамина Д, скомпрометированная система антиоксидантной защиты.

СД2 и ВАД являются возраст-ассоциированными заболеваниями [4]. Вместе с тем даже физиологически протекающему процессу старения имплицитно снижение антиоксидантной защиты и повышение интенсив-

ности окислительного стресса. Исходя из свободнорадикальной теории, старение наступает вследствие нефизиологического образования избыточного количества активных частиц кислорода, являющихся промежуточными продуктами нормального аэробного метаболизма дыхательной цепи митохондрий. Детальный механизм процесса старения еще недостаточно изучен, однако неоспоримым является тот факт, что окислительный стресс в тестикулярных клетках запускает на клеточном уровне процесс апоптоза, что и обуславливает возрастное снижение качества мужского здоровья. Окислительный стресс вносит вклад в многофакторный патогенез эректильной дисфункции, т. к. свободные радикалы кислорода влияют на развитие как глюкозолипотоксичности, так и окислительного стресса в системе оксида азота [5].

Тестостерон – гормон, оказывающий непосредственное влияние на качество мужского и метаболического здоровья. Гормон не только влияет на формирование первичных и вторичных мужских половых признаков и репродуктивную функцию, но и характеризуется анаболическим, липолитическим эффектом, а также участвует в эритропоэзе, формировании мужского поведения и обладает антидепрессивным действием.

Метаболический эффект тестостерона характеризуется влиянием на инсулинорезистентность, гомеостаз глюкозы и липидный обмен (рис. 1). Действие тестостерона ассоциируется с повышением экспрессии инсулинового рецептора, мембранного транспортера глюкозы GLUT4, субстрата инсулинового рецептора IRS и повышает интенсивность процесса фосфорилирования [6]. Характеризуя влияние тестостерона на липидный обмен, следует отметить обнаружение статистически достоверно значимой корреляции между уровнем тестостерона и составом

тела. При этом гипогонадизм ассоциируется с увеличением депо абдоминального жира и развитием висцерального ожирения [7]. Установлено взаимодействие между гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной осью, гипоталамическими центрами аппетита-насыщения и жировой тканью.

Трендом исследований последних лет является рассмотрение антиоксидантных свойств тестостерона и уточнение его антиоксидантного профиля. За последние 2 года число публикаций, рассматривающих проблему антиоксидантного эффекта тестостерона, удвоилось. Основными направлениями таких исследований являются следующие: уточнение взаимосвязи между коррекцией гипогонадизма и улучшением метаболических гликемических и внегликемических параметров у пациентов с СД2, изучение еще неуточненных патогенетических звеньев механизма развития окислительного стресса и функционирования антиоксидантной защиты, в т. ч. генетических аспектов, а также изучение влияния терапии СД2 и его осложнений на тестостероновый статус и антиоксидантный профиль. При этом в раскрытии антиоксидантных свойств тестостерона следует отметить важную роль экспериментальных исследований, не имеющих по этическим соображениям аналогов у человека. Однако внедрение в лабораторную практику определения активности ферментов системы антиоксидантной защиты предопределяет возможность лабораторной оценки антиоксидантных свойств плазмы крови у пациентов с СД2, висцеральным ожирением и гипогонадизмом.

Окислительный стресс является защитным механизмом, предохраняющим клетки от повреждения. В дыхательной цепи митохондрий в физиологическом количестве образуются частицы активного кислорода. При этом в клетках имеется система антиоксидантной защиты, опосредуемая антиоксидантными ферментами. Глюкозотоксичность вызывает избыточное образование свободных радикалов кислорода, вследствие чего создается дисбаланс между их повреждающим эффектом и положительным воздействием эндогенных и экзогенных антиоксидантов, а также ферментной системой антиоксидантной защиты [9]. Установлено, что при СД2 интенсивность окислительного стресса усиливается вследствие снижения антиоксидантной защиты.

Ферментом, нейтрализующим свободнорадикальные частицы активного кислорода, является **супероксиддисмутаза (СОД)**, ключевой антиоксидантный фермент класса оксидоредуктаз, защищающий клетки от повреждающего воздействия активного кислорода. СОД находится на первой линии взаимодействия с частицами активного кислорода, снижает их токсичность посредством катализа (ускорения) дисмутазной реакции распада супероксидных радикалов на перекись водорода и молекулярный кислород. Впоследствии перекись водорода, образовавшаяся в реакциях окисления с участием СОД, разлагается под действием фермента каталазы.

Селенсодержащий фермент **глутатионпероксидаза (ГПО)** посредством GSH катализирует восстановление гидроперекисей липидов до спиртов, а также перекиси

Рисунок 1. Положительный эффект тестостерона на метаболизм углеводов, липидов и окислительный стресс
Адаптировано согласно Grossmann M. [8]



водорода до воды (H_2O_2 , ROOH). При этом восстановленный мономерный глутатион GSH переходит в дисульфид глутатиона GSSG с образованием соответствующего спирта и воды. Активность ГПО характеризует интенсивность функционирования глутатионного звена антиоксидантной системы. ГПО опосредует целостность мембран клеток и митохондрий [10].

Так, в экспериментальной модели при проведении биопсии яичек показано, что фармакологическая коррекция антиоксидантного статуса с использованием аминокислотной опции способствует улучшению тестикулярной функции у стареющих особей крыс мужского пола. Предполагаемый механизм заключается в усилении синтеза тестостерона и увеличении количества спермы [11]. Кроме того, предполагается, что действие аминокислотного антиоксиданта таурина способствует улучшению сперматогенеза путем элиминации окислительного стресса в сперматогониях при модулировании активности Cu/Zn СОД на трансляционном уровне [12]. В настоящее время СОД1 рассматривается в качестве транскрипционного фактора [13]. Более того, антиоксидантное действие экзогенных антиоксидантов, оказываемое на тестикулярную ткань, ассоциируется с повышением уровня тестостерона и антиоксидантным действием тестостерона [14].

Андрогенный дефицит способствует ухудшению качества мужского здоровья. Андрогенный дефицит и висцеральное ожирение являются взаимоотягощающими состояниями. При этом гипогонадизм вызывает изменение параметров липидограммы и, соответственно, нежелательное повышение интенсивности перекисного окисления липидов под действием их свободнорадикального окисления [7].

Тестостерон оказывает метаболический и антиоксидантный эффект не только на гонады. Гормон влияет на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и окислительно-восстановительный баланс миокарда. Так, снижение уровня тестостерона вызывает развитие окислительного стресса в кардиомиоцитах и повышение уровня СОД и ГП. При этом заместительная терапия тестостероном снижает интенсивность окислительного стресса в кардиомиоцитах посредством патогенетического пути, независимого от андрогенного рецептора, что подтверждается повышением активности СОД и ГП. Исследователи полагают, что возможна экстраполяция полученных в экспериментальной мышинной модели результатов на человека, и ожидают подтверждение антиоксидантных свойств тестостерона у мужчин [15].

В ставшем классическим исследовании Moscow Study, включившем мужчин с метаболическим синдромом русской популяции, продемонстрирована положительная динамика тестостеронового статуса, гликемических и внегликемических метаболических параметров, изменение маркеров цитокинового противовоспалительного ответа. Однако при этом следует отметить отсутствие данных, касающихся изменения антиоксидантной активности в ответ на введение препаратов тестостерона [16].

Оценка системного окислительного стресса в последнее десятилетие претерпела трансляционный переход из области сугубо научных исследований в клиническую эндокринологическую практику. В настоящее время, учитывая доступность данного исследования, клиницистам предоставляется возможность оценки интенсивности окислительного стресса для своевременного принятия терапевтического решения, способствующего устранению его негативных последствий. Представляет интерес возможность исследования наряду с метаболическими также и антиоксидантными свойствами препаратов тестостерона при коррекции мужского гипогонадизма у пациентов с СД2 и висцеральным ожирением.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить антиоксидантные свойства заместительной терапии препаратами тестостерона у пациентов с СД2, висцеральным ожирением и гипогонадизмом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

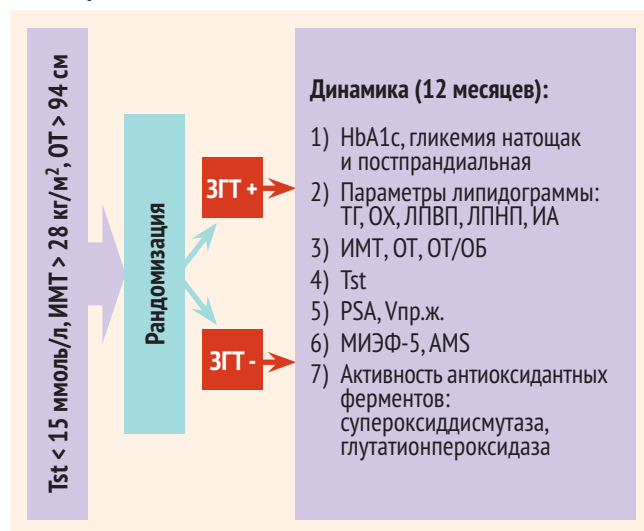
В клиническое наблюдательное исследование включено 108 пациентов с СД2 и андрогенным дефицитом, обратившихся на амбулаторный прием в КДЦ ГКБ №81 г. Москвы и медицинский центр «ПОЛИКЛИНИК.РУ». Медиана возраста пациентов – $56,7 \pm 8,5$ года, длительность установления диагноза – $6,5 \pm 3,5$ года. Пациенты

Таблица. Основные метаболические характеристики пациентов основной и контрольной групп на момент включения в исследование

Показатель	Основная группа ЗГТ(+) n = 54	Контрольная группа ЗГТ(-) n = 54	p
Возраст, годы	$62,5 \pm 8,1$	$59,6 \pm 8,1$	0,58
Длительность заболевания, годы	$5,1 \pm 4,4$	$4,6 \pm 3,4$	0,24
Прием метформина, %	74,2	72,3	0,97
Общий холестерин, ммоль/л	$6,0 \pm 1,1$	$6,3 \pm 0,6$	0,46
Триглицериды, ммоль/л	$2,6 \pm 1,4$	$2,4 \pm 1,3$	0,41
Индекс атерогенности	$5,7 \pm 2,1$	$6,1 \pm 2,0$	0,64
HbA1c, %	$7,9 \pm 1,8$	$7,8 \pm 1,5$	0,75
Тестостерон общий, ммоль/л	$10,3 \pm 3,8$	$10,1 \pm 2,1$	0,72
ИМТ, кг/м ²	$32,2 \pm 4,2$	$32,8 \pm 4,4$	0,69
Окружность талии, см	$104,7 \pm 9,4$	$106,5 \pm 10,2$	0,87
Объем простаты, мл	$24,4 \pm 7,5$	$25,4 \pm 8,1$	0,81
Супероксиддисмутаза, Ед/мл	$218,6 \pm 55,7$	$208,5 \pm 56,4$	0,87
Глутатионпероксидаза, Ед/л	$6\,556,6 \pm 1\,516,7$	$6\,010,8 \pm 957,6$	0,74

имели избыточную массу тела или висцеральное ожирение ($ИМТ = 32,5 \pm 3,4 \text{ кг/м}^2$). Схема сахароснижающей, гиполипидемической и антиагрегантной терапии оставалась стабильной в течение исследования. Основную группу составили 62 пациента, получающих препараты тестостерона в виде геля тестостерона наочно 1 пакет в сутки (5 г геля = 50 мг тестостерона; дата регистрации: 29.12.06/р; регистрационный номер: ЛС-000869). В контрольной группе пациентов андрогенотерапия не проводилась. Метаболические и антропометрические характеристики пациентов основной и контрольной подгрупп были сопоставимыми (табл.). Продолжительность исследования составила 12 мес., что исключало влияние вклада сезонного фактора в системный антиоксидантный ответ. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Рисунок 2. Дизайн исследования по оценке антиоксидантных свойств андрогенной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа



В ходе исследования определена динамика антиоксидантных, метаболических и антропометрических показателей. Интенсивность окислительного стресса оценивалась в соответствии с динамикой активности ферментов антиоксидантной защиты – СОД и ГПО. Для оценки активности антиоксидантных ферментов и параметров липидограммы использован биохимический анализатор Vital Flexor Jounior (Vital Scientific N.V., Нидерланды). Активность ферментов оценена спектрометрически: СОД – в процессе ингибирования реакции восстановления формазанов из солей тетразолия, ГПО – по интенсивности реакции уменьшения окисления НАДФ в НАДФ+ в присутствии данного фермента. Уровень окислительного стресса в периферических органах-мишенях не исследовался, т. к. это предполагало биопсийный забор материала.

В качестве оценочного показателя степени снижения повреждающего действия свободнорадикального окисления в условиях глюкозолипотоксичности предложен показатель динамики интенсивности окислительного стресса ΔOXS . Показатель ΔOXS является полуколиче-

ственным и свидетельствует о динамике выраженности окислительного стресса в условиях глюкозолипотоксичности. Показатель отражает динамику интенсивности окислительного стресса, обусловленную изменением нескольких составляющих, предопределяющих его интенсивность $\Delta OXS = (\text{отношение снижения липидов}) \times (\text{отношение снижения HbA1c}) \times (\text{отношение снижения СОД}) \times (\text{отношение снижения ГПО})$, доли (рис. 3). Смещение ΔOXS в интервале от 0 до 1 свидетельствует о снижении выраженности окислительного стресса. Показатель ΔOXS предусматривает динамическую оценку четырех основных параметров, усиливающих интенсивность окислительного стресса, к которым относятся:

- гипергликемия, запуская каскад избыточного образования свободных радикалов кислорода,
- гиперлипидемия, определяющая количество метаболического субстрата, вступающего в реакцию перекисного окисления липидов,
- снижение антиоксидантной активности СОД (первичного сквеллера свободных радикалов),
- снижение активности ГПО, антиоксидантного фермента глутатионового цикла (сквеллера свободных радикалов на второй линии антиоксидантной защиты).

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в соответствии со стандартом NGSP оценена динамика интегрального показателя гликемического контроля – уровня гликированного гемоглобина HbA1c (анализатор гемоглобина DS5 VARIANT®II TURBO, BIO-RAD, США). С помощью иммунотурбиметрического метода определены параметры липидограммы – триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХ), холестерин в составе липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности с использованием автоматического биохимического анализатора Vitros 5,1FS (Ortho Clinical Diagnostics Johnson & Johnson, США). Рассчитан индекс атерогенности (ИА). Концентрация общего тестостерона определена методом усиленной хемилюминесценции (автоматический иммуно-

Рисунок 3. Показатель динамики окислительного стресса – индекс ΔOXS



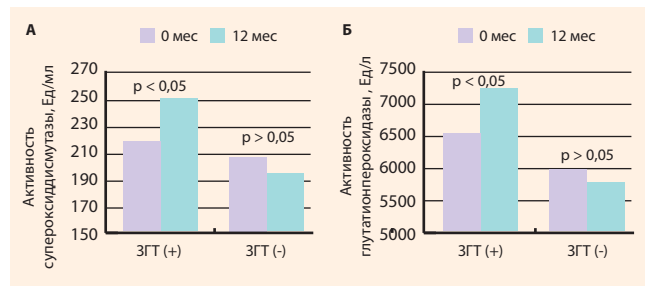
диагностический анализатор Vitros 3600, Ortho Clinical Diagnostics Johnson & Johnson). Методом УЗИ оценен объем предстательной железы Упр.ж. Определен уровень общего простат-специфического антигена ПСА. Методом письменного опроса определен уровень балльной оценки по опросникам МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной дисфункции – IIEF-5 International index of erectile function) и шкалы AMS (Aging Males' Symptoms – шкалы старения мужчины).

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета статистических программ Statistica6.0 for Windows. Использованы методы параметрической и непараметрической статистики. Различия рассматривались как достоверно статистически значимые при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

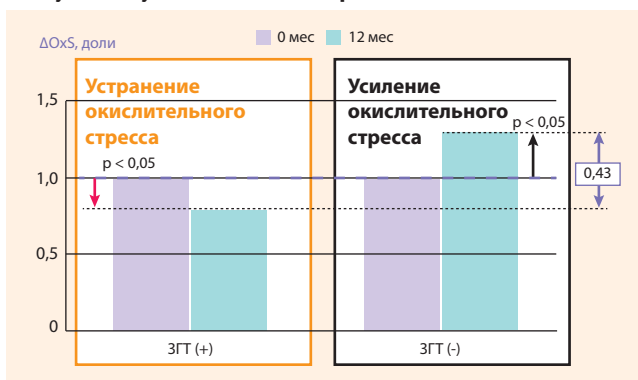
В проведенном на кафедре эндокринологии и диabetологии РМАПО исследовании зарегистрировано повышение активности ферментов антиоксидантной защиты в основной группе пациентов, применявших заместительную гормональную терапию препаратами тестостерона. При этом в контрольной группе пациентов отмечена недостоверно статистическая значимая тенденция к снижению уровня антиоксидантных ферментов, что объяснимо с точки зрения прогрессирования течения СД2 и ВАД, а также закономерно обусловлено процессом старения в рамках истощения системы anti-aging. Динамика межгруппового различия в течение 12 мес. составила 1 384 Ед/мл и 52,3 Ед/л для СОД и ГПО соответственно (рис. 4). Сопоставимые данные о состоянии углеводного и липидного обмена у пациентов контрольной и основной групп (табл.) исключали различный вклад глюкозолипотоксичности в функционирование про- и антиоксидантных систем. Отсюда следует, что использование заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона у пациентов с СД2 и гипогонадизмом смешанного генеза способствует улучшению качества антиоксидантной защиты и подтверждает значимость антиоксидантных свойств андрогенотерапии при ее включении в комплексную терапию СД2 у пациентов с висцеральным ожирением и гипогонадизмом.

Рисунок 4. Динамика уровня супероксиддисмутазы (а) и глутатионпероксидазы (б) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при использовании андрогенотерапии и в ее отсутствие



В проведенном исследовании продемонстрировано, что использование заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона сопровождалось снижением показателя ΔOxS и снижением выраженности окислительного стресса. При этом в основной группе пациентов отмечено повышение уровня общего тестостерона с $10,2 \pm 3,7$ до $14,3 \pm 4,4$ нмоль/л ($p < 0,0001$) и снижение данного показателя в контрольной группе с $10,0 \pm 1,8$ до $9,7 \pm 1,5$ нмоль/л ($p = 0,0004$). При этом в контрольной группе пациентов выявлено возрастание показателя ΔOxS , что свидетельствовало об усилении окислительного стресса и его негативных метаболических последствий. Уровень общего тестостерона на момент выхода из исследования не превышал 12 нмоль/л, свободного тестостерона – 225 пмоль/л, что явилось лабораторным подтверждением гипогонадизма. (рис. 5). Межгрупповое различие уровня общего тестостерона составило 4,6 нмоль/л ($p < 0,0001$) и свидетельствовало о преимуществе использования андрогенотерапии.

Рисунок 5. Динамика интенсивности окислительного стресса (индекса ΔOxS) на фоне андрогенотерапии и в ее отсутствие у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа



Использование андрогенотерапии способствует улучшению «традиционных» метаболических показателей гликемического и метаболического контроля. Так, межгрупповое различие динамики HbA1c составило 0,9%, ТГ – 0,4 ммоль/л, ОХ – 0,4 ммоль/л, ЛПНП – 0,9 ммоль/л, ЛПВП – 0,3 ммоль/л. Все различия оценивались как статистически значимые $p < 0,05$. Необходимо отметить и улучшение качества мужского здоровья, оцениваемого по балльным шкалам МИЭФ-5 и AMS. Так, показатель МИЭФ-5 в ходе исследования изменился с $14,8 \pm 4,6$ до $18,5 \pm 5,1$ балла ($p < 0,05$), что свидетельствовало о клиническом устранении андрогенодефицита и эректильной дисфункции. При этом отмечена также и положительная динамика балльной оценки по шкале AMS с $37,4 \pm 8,7$ до $30,4 \pm 7,8$ балла ($p < 0,05$), подтверждающей положительную динамику (от средней до слабой степени выраженности) клинической симптоматики, ассоциированной со старением мужчины.

Важно отметить, что в ходе представляемого исследования подтверждена безопасность использования пре-

паратов тестостерона для коррекции мужского гипогонадизма у пациентов с СД2. В основной группе динамика уровня ПСА составила $0,14 \pm 0,07$ нг/мл ($p > 0,05$), при этом не было зарегистрировано достоверно значимого увеличения объема предстательной железы ($+0,23 \pm 0,07$ мл, $p > 0,05$). При проведении андрогенотерапии не было выявлено случаев развития новообразований мужской половой системы.

Использование андрогенотерапии способствует улучшению «традиционных» метаболических показателей гликемического и метаболического контроля

В основной группе пациентов с СД2, использующих в дополнение к основной сахароснижающей и гиполипидемической терапии препараты тестостерона, продемонстрировано повышение активности антиоксидантных ферментов – СОД и ГПО, рассматриваемых в качестве основных показателей интенсивности окислительного стресса (рис. 5). Таким образом, повышение активности ферментов на фоне проведения андрогенотерапии свидетельствует об уменьшении интенсивности окислительного стресса и его отрицательных метаболических последствий. При этом уменьшение количества свободных радикалов кислорода устраняет метаболические предпосылки формирования отрицательной метаболической памяти. Устранение образования избыточного количества свободных радикалов кислорода при коррекции гипогонадизма способствует устранению отмечаемой при СД2 глюкозолипотоксичности [1].

Результаты проведенного исследования не только подтвердили метаболическую эффективность и безопасность использования андрогенотерапии в реальной клинической практике, но и свидетельствуют о ее положительных антиоксидантных свойствах. Таким образом, применение заместительной терапии препаратами тестостерона ассоциируется с повышением активности ферментов СОД и ГПО, маркеров антиоксидантной защиты, прерывающих каскад свободнорадикального окисления. Устранение окислительного стресса на фоне использования препаратов тестостерона может способствовать предотвращению прогрессирования и развития осложнений СД2.

ВЫВОДЫ

1. Использование в комплексной терапии СД2 заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона с целью коррекции уровня тестостерона способствует снижению отрицательных последствий окислительного стресса.
2. Коррекция андрогенного дефицита сопровождается положительной динамикой показателей антиоксидантного профиля, что также ассоциируется и с положительной динамикой метаболического статуса у пациентов с СД2.
3. Антиоксидантные свойства тестостерона могут способствовать формированию положительной метаболической памяти и предотвращению прогрессирования СД2 и его осложнений. Вследствие этого при сочетании СД2 с висцеральным ожирением у пациентов с гипогонадизмом при отсутствии противопоказаний должна быть использована заместительная гормональная терапия препаратами тестостерона. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Глюкозо- и липотоксичность – взаимоотягивающие факторы при сочетании сахарного диабета типа 2 и ожирения. *Врач*, 2014, 4: 21-23.
2. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(6): 725-33.
3. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. Andrology. Male reproductive health and dysfunction. *Internistische Praxis*, 2011, 51(4): 751.
4. Пашкова Е.Ю., Рождественская О.А. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Андрология и генитальная хирургия*, 2015, 1: 95-101.
5. Гусакова Д.А., Ефремов Е.А., Мельник Я.И., Симаков В.В. Роль окислительного стресса в патофизиологическом механизме эректильной дисфункции. *Consilium Medicum*, 2013, 15(7): 28-31.
6. Rao PM, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(8): 479-93.
7. De Maddalena C, Vodo S, Petroni A, Aloisi AM. Impact of testosterone on body fat composition. *J Cell Physiol*, 2012, 227(12): 3744-8.
8. Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *J Endocrinol*, 2014 Jan 27, 220(3): R37-55.
9. Araki E, Nishikawa T. Oxidative stress: A cause and therapeutic target of diabetic complications. *J Diabetes Investig*, 2010, 1(3): 90-6.
10. Aprioku JS. Pharmacology of free radicals and the impact of reactive oxygen species on the testis. *J Reprod Infertil*, 2013, 14(4): 158-72.
11. Yang J, Zong X, Wu G, Lin S, Feng Y, Hu J. Taurine increases testicular function in aged rats by inhibiting oxidative stress and apoptosis. *Amino Acids*, 2015 Aug, 47(8): 1549-58.
12. Higuchi M, Celino FT, Shimizu-Yamaguchi S, Miura C, Miura T. Taurine plays an important role in the protection of spermatogonia from oxidative stress. *Amino Acids*, 2012, 43(6): 2359-69.
13. Fatani AJ, Al-Rejaie SS, Abuhashish HM, Al-Assaf A, Parmar MY, Ahmed MM. Lutein dietary supplementation attenuates streptozotocin-induced testicular damage and oxidative stress in diabetic rats. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 204.
14. Tsang CK, Liu Y, Thomas J, Zhang Y, Zheng XF. Superoxide dismutase 1 acts as a nuclear transcription factor to regulate oxidative stress resistance. *Nat Commun*, 2014 Mar 19, 5: 3446.
15. Zhang L, Wu S, Ruan Y, Hong L, Xing X, Lai W. Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes. *Mol Med Rep*, 2011, 4(6): 1183-8.
16. Тишова Ю.А., Калинин С.Ю. Роль коррекции гипогонадизма в лечении метаболического синдрома у мужчин и аспекты безопасности терапии препаратом тестостерона пролонгированного действия (результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). *Ожирение и метаболизм*, 2010, 26: 36-43.

ОЖИРЕНИЕ:

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Высокая распространенность ожирения представляет серьезную медико-социальную проблему и обусловлена урбанизацией, снижением физической активности и доступностью калорийной пищи. Во всем мире распространенность ожирения неуклонно растет на протяжении нескольких последних десятилетий: индекс массы тела увеличился на 0,4–0,5 за десятилетие во всем мире [1–3]. Данные выборочных исследований, проведенных в России, свидетельствуют, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеют избыточную массу тела и 25% – ожирение. Это позволило ВОЗ определить ожирение как неинфекционную эпидемию XX и XXI вв. [4–8].

Ключевые слова:

ожирение
сахарный диабет
метаболический синдром
сердечно-сосудистые заболевания
лечение
орлистат

Ожирение ассоциировано с повышенной заболеваемостью, инвалидизацией и преждевременной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), диабета, рака, и заболеваний опорно-двигательного аппарата. В зависимости от тяжести ожирения продолжительность жизни пациента с избыточным весом и ожирением сокращается от 4 до 10 лет [9–11]. Многочисленные исследования последних лет идентифицировали ожирение как ключевую причину развития сахарного диабета 2-го типа (СД2), метаболического синдрома (МС) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые относятся к наиболее значимым проблемам здравоохранения большинства стран мира [2, 4, 6, 12]. ССЗ и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него. Пациенты с МС подвержены двукратно-му риску ССЗ и пятикратному риску развития СД2 [12–15]. Очевидно, что комплексное медикаментозное и немедикаментозное лечение метаболических нарушений, ожирения и коррекции избыточной массы тела является актуальнейшей задачей как для пациента, так и для врача.

Метаболический синдром (МС) – это сочетание гормональных и метаболических нарушений, патогенетически тесно связанных между собой. МС определяется как совокупность факторов риска ССЗ и СД2, характеризуется ожирением (увеличением массы висцерального жира), снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и ГИ, которые вызывают нарушения углеводного, липидного (высокие триглицериды и низкий холестерин ЛВП), пуринового обменов и артериальную гипертензию (АГ). АГ наблюдается у большинства пациентов с ожирением, примерно у

80% мужчин и около 60% женщин, ее распространенность коррелирует со степенью ожирения и значительно повышает риск развития инсульта, инфаркта и заболеваний периферических артерий. Несмотря на всеобщее согласие с необходимостью уделять внимание МС, существует ряд разночтений в критериях его диагностики [12, 13, 16–19].

Течение МС ассоциируется со снижением фильтрационной функции почек, микроальбуминурией [20], повышается жесткость артерий [21], выявляется диастолическая дисфункция, гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), увеличение размеров полости ЛЖ [22], утолщение стенки сонной артерии [23], причем многие из этих нарушений проявляются независимо от величины АД и наличия АГ [24].

МС – это обратимое состояние, и при соответствующем лечении возможно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений. Снижение массы тела, и особенно массы висцерального жира, способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД, значительно уменьшая и отдаляя риск осложнений [25]. В международной практике отмечено, что в 90–95% случаев не удается на длительное время снизить массу тела [26], и пациентам необходимо добавлять к немедикаментозному лечению фармакотерапию. В отчете NIH/NHLBI (National Institutes of Health National Heart, Lung, Blood Institute) эксперты пришли к выводу, что наилучшие результаты дает комбинированное применение лекарственных средств, диеты, поведенческой терапии и физической нагрузки [26, 27].

Выделяют 7 основных целей лечения больных с МС:

- 1) снижение массы тела,
- 2) достижение хорошего метаболического контроля,
- 3) достижение оптимального уровня АД,
- 4) предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений,
- 5) увеличение продолжительности жизни,
- 6) улучшение гликемического контроля (у пациентов с НТГ и СД 2-го типа),
- 7) нормализацию ночного дыхания.

На начальных этапах целью терапии ожирения является снижение массы тела на 5–10% от исходного веса, чтобы оценить положительное влияние потери веса на заболевания, связанные с ожирением. Более интенсивное снижение массы тела может быть рекомендовано больным с морбидным ожирением ($ИМТ > 40,0$), с синдромом обструктивного апноэ, перед проведением плановых хирургических операций. Снижение веса на 1 кг приводит к снижению систолического АД на 1,1 мм рт. ст. (95% ДИ 0,7–1,4) и диастолического АД на 0,9 мм рт. ст. (95% ДИ 0,6–1,3). Снижение веса на 5 кг снижает уровень глюкозы у пациентов с СД на 1 ммоль/л, или на 18 мг%, что соответствует эффекту некоторых гипогликемических препаратов, при этом улучшение контроля над углеводным обменом не зависит от способа, каким оно было достигнуто [28, 29].

Основа мероприятий по коррекции массы тела – изменение образа жизни, повышение физической активности и изменение диеты с целью достижения баланса между потреблением и расходом энергии. Была проанализирована длительная эффективность от 3 до 14 лет диет в 17 исследованиях, включавших 3 030 пациентов. Сохранение сниженного с помощью диеты веса, максимально 9–11 кг, наблюдалось у 2 131 пациента (что составило 70%) [30]. Наиболее эффективной и физиологичной следует считать диету со сниженным содержанием насыщенных жиров, с повышением доли сложных углеводов, обеспечивающую умеренный дефицит калорийности в 500–600 ккал. Тем не менее не ясно, насколько разнообразные диеты с различным по составу набором макроэлементов сопоставимы друг с другом в достижении как немедленного, так и «отсроченного» похудения. Использование заменителей пищи (пищевые волокна, клетчатка) усиливает снижение веса в рандомизированных исследованиях, однако не приводит к долговременному результату. Физическая нагрузка рекомендована как средство снижения веса, особенно в сочетании с диетическими изменениями, и связана с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, даже если нет снижения веса. Сочетание повышенной физической нагрузки с калорийными ограничениями приводит к более выраженному снижению веса и изменениям конфигурации тела (жир по сравнению с мышцами), чем только диета или только физическая активность [31]. Во многих программах похудения применяются методы психотерапии, основанные на принципах оперантного обусловливания и логической переоценки. Использование методов психотерапии позволяет за период в 6 мес. добиться похудения в среднем на 10% от исходного веса. В большинстве случаев прекращение использования методов психотерапии приводит к возврату к исходному весу [32].

При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или наличии определенных показаний возникает необходимость медикаментозной или даже хирургической коррекции веса тела, но эти мероприятия должны осуществляться только на фоне продолжающихся немедикаментозных вмешательств. Пока-

занием к применению лекарственных препаратов, снижающих вес, является наличие $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ или $ИМТ \geq 27 \text{ кг/м}^2$ в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2-го типа и наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ и СД 2-го типа) [33].

Определяя медикаментозную тактику лечения ожирения, следует помнить о высокой степени сердечно-сосудистого риска у больных с ожирением и учитывать влияние на него лекарственных средств, особенно препаратов центрального действия, таких как бенфлуорекс, римонабант, сибутрамин, которые были образно названы медицинским сообществом «катастрофами общественно-го здоровья, вызванными лекарствами» [34, 35].

Фармакотерапия должна быть максимально безопасной и помогать пациентам придерживаться комплаенса, уменьшить связанные с ожирением риски для здоровья и улучшить качество жизни. Она также призвана помогать предупредить развитие сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением (например, атеросклероз, АГ, СД2 и пр.). Эффективность фармакотерапии следует оценивать после 3 мес. терапии. Если достигнуто удовлетворительное снижение массы тела ($> 5\%$ у лиц, не страдающих диабетом, и $> 3\%$ у лиц с диабетом), то лечение продолжают; в противном случае (отсутствие ответа на лечение) препараты отменяют, возможна смена терапии, назначение хирургического лечения [36, 37].

Показанием к применению лекарственных препаратов, снижающих вес, является наличие $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ или $ИМТ \geq 27 \text{ кг/м}^2$ в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2-го типа и наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ и СД 2-го типа)

Лекарственные средства для снижения веса подразделяются на группы препаратов центрального, периферического и комбинированного действия (табл. 1).

Отмечаются участвовавшие случаи приема гормонов щитовидной железы для уменьшения массы тела. Врачи все чаще имеют дело с лекарственной зависимостью по отношению к большой группе других препаратов, содержащих гормоны коры надпочечников и различные их модификации. Навязчивая идея самосовершенствования и лепки идеальной фигуры примерно в половине случаев приводит к развитию анорексии (отсутствие желания есть).

Стратегия воздействия на метаболические процессы может быть направлена на абсорбционные механизмы, оказывающие влияние на процессы пищеварения и усвоения питательных веществ. Подобный механизм лежит в основе действия орлистата – лекарственного препарата, действующего не системно, а только в пределах желудочно-кишечного тракта. В современных международных и национальных источниках рекомендован единственный достаточно эффективный и безопасный лекарственный

препарат периферического действия для лечения ожирения. В настоящее время орлистат является единственным препаратом, одобренным в качестве долгосрочной терапии ожирения.

Оригинальный препарат орлистат имеет торговое название Ксеникал (XENICAL®), разработан в Швейцарии фармацевтической компанией «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.». Ксеникал (орлистат) много лет применяется в лечении ожирения и прочно зарекомендовал себя как достаточно эффективный препарат с низким количеством нежелательных лекарственных реакций. Орлистат

Таблица 1. Препараты, использующиеся для коррекции массы тела [38, 39 с доп.]

1. Периферического действия:

- Орлистат

2. Центрального действия:

- Сибутрамин – селективный ингибитор обратного захвата нейромедиаторов. На основании исследования SCOUT Европейский комитет по лекарственным препаратам (CHMP) в 2010 г. пришел к заключению, что риск, связанный с использованием препаратов, содержащих сибутрамин (отмечалось увеличение риска нефатального ИМ и нефатального инсульта), превышает пользу, и рекомендовал приостановить действие лицензии на их продажу на территории Европейского союза [40–42]
- Флуоксетин (для пациентов с ожирением, апноэ во сне, ночными приемами пищи и булимией, депрессией)
- Венлафаксин (антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – применяется при ночном приеме пищи)
- Бупропион (атипичный антидепрессант и препарат для лечения никотиновой зависимости – для пациентов с ожирением и пристрастием к курению)
- Римонабант (снят с регистрации в 2008 г. в связи с развитием у больных серьезных психоневрологических побочных реакций)
- Топирамат (противоэпилептический препарат, производное фруктозы, антимианкальное средство – для пациентов с ожирением и биполярными нарушениями)

3. Комбинированного действия:

- Гормон роста
- Андрогены
- Препараты тиреоидных гормонов
- Гипогликемические препараты:
 - метформин (для пациентов с ожирением и диабетом, женщин с ожирением и поликистозом яичников, а также для пациентов с ожирением, получающих антипсихотические средства, приводящие к инсулинорезистентности)
 - лираглутид – вещество, аналогичное по своему действию глюкагоноподобному пептиду (GLP-1). Имитируя действие GLP-1, лираглутид положительно влияет на работу клеток поджелудочной железы. Он снижает в крови уровень сахара, замедляет переваривание пищи, что дает человеку ощущение сытости, способствует уменьшению количества жировой клетчатки и снижению массы тела
 - дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин – ингибиторы белков котранспортеров SGLT2 в проксимальных канальцах почек [43–45]
 - эксенатид (является мощным миметиком инкретина, который вызывает усиление глюкозозависимой секреции инсулина и оказывает другие гипогликемические эффекты, присущие инкретинам, что позволяет улучшать гликемический контроль у пациентов с СД2. Введение эксенатида приводит к снижению аппетита и уменьшению потребления пищи; подавляет моторику желудка, что ведет к замедлению его опорожнения)
 - некоторые другие

зарегистрирован и используется более чем в 140 странах мира, уже 15 лет успешно применяется в России. С 1998 г. более 38 млн пациентов с ожирением во всех странах мира прошли курс терапии данным препаратом. Орлистат имеет доказанную в масштабных международных клинических исследованиях эффективность, хорошо переносится пациентами и в отличие от препаратов, подавляющих чувство голода (таких как сибутрамин), не имеет существенных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и не оказывает воздействия на центральную нервную систему. Орлистат обладает высокой липофильностью и практически нерастворим в воде. Механизм действия орлистата хорошо известен. Орлистат не имеет системного влияния, действует местно в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Принятый с пищей, содержащей жиры, орлистат смешивается с каплями жира в желудке посредством ковалентного связывания с активными сериновыми остатками желудочных и панкреатических липаз, участвующих в гидролизе триглицеридов пищи с высвобождением жирных кислот и моноглицеридов [46]. Нерасщепленные большие молекулы триглицеридов не всасываются в кровь и поэтому в неизмененном виде выводятся с калом. Это приводит к тому, что ~30% триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты, что способствует снижению веса, а также удержанию достигнутого результата. Основным побочным эффектом орлистата является стеаторея, дискомфорт и боли внизу живота, которые существенно регрессируют при продолжительном применении. Ксеникал особенно эффективен у пациентов, которые предпочитают жирную пищу [47–49].

Достоверное снижение массы тела в течение 1-го года терапии препаратом Ксеникал (орлистат) 120 мг отмечалось в рандомизируемых плацебо-контролируемых исследованиях (например, XENDOS ($p < 0,001$)) и в открытых сравнительных исследованиях (например, X-PERT ($p < 0,001$)). Более того, в исследовании XENDOS эффективность терапии сохранялась в течение 4 лет. Было показано, что терапия орлистатом по 120 мг три раза в день в сочетании с изменением образа жизни привела к статистически более выраженному снижению веса как в кратковременной, так и в долгосрочной перспективе по сравнению только с изменением образа жизни. Наибольшее снижение массы тела ($-12 \pm 5,8\%$) отмечалось у пациентов, принимавших орлистат 120 мг три раза в день в сочетании с диетотерапией и ограничением суточного калоража, наряду с увеличением физической активности. Пациенты, находившиеся только на терапии орлистатом, тоже достигали клинически значимого снижения массы тела (в среднем $-9,4\%$). Важно отметить, что число пациентов, завершивших исследование, было достоверно выше в группе терапии орлистатом, чем в группе терапии плацебо (52 по сравнению с 34% соответственно), через 4 года терапии [50, 51].

Результаты исследований XENDOS, X-PERT и XXL подтвердили эффективность терапии орлистатом для снижения массы тела по сравнению с исходным весом и с плацебо как в клинических исследованиях, так и при проведении терапии в рутинной клинической практике. В крупномасштабном исследовании XXL, включившем 15 549 пациентов с ожирением и избыточной массой тела, 87% больных удалось снизить массу тела на 5% и более, а у 51% пациентов масса тела снизилась на 10% и более; среднее снижение массы тела составило 10,7% [50–52].

Были также показаны дополнительные терапевтические свойства орлистата (Ксеникал). По данным исследований XENDOS, X-PERT и XXL, терапия орлистатом в течение 1 года достоверно снижала АД. Антигипертензивная эффективность орлистата сохранялась в течение 4 лет в сравнении с плацебо [50–52]. Орлистат достоверно снижал риск сердечно-сосудистых осложнений вдвое [52], замедлял развитие и прогрессирование СД 2-го типа у лиц с ожирением, уменьшал потребность в пероральных сахароснижающих, антигипертензивных и гиполипидемических препаратах у лиц с ожирением [50–52].

Антилипидемическая эффективность орлистата была также продемонстрирована в многочисленных клинических и постмаркетинговых исследованиях. В двух крупных постмаркетинговых исследованиях терапия орлистатом 120 мг три раза в день приводила к повышению уровня фракции ХС-ЛПВП через 7 мес. (XXL) и 12 мес. (X-PERT) терапии [51, 52].

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании E. Muls и др. с участием 294 пациентов с ожирением (ИМТ 27–40 кг/м²) и гиперхолестеринемией при назначении орлистата отмечалось достоверное снижение уровня ОХ ($p < 0,001$) через 24 нед. терапии (исходный уровень ХС-ЛПНП – 4,1–6,7 ммоль/л) по сравнению с плацебо: -8,37 ммоль/л (LSM-различия при сравнении с плацебо). Терапия орлистатом также достоверно ($p < 0,001$) улучшала уровень фракции ХС-ЛПНП по сравнению с плацебо (-10,7 по сравнению с -0,7% соответственно). При оценке минимально значимых средних показателей с использованием метода наименьших квадратов (LSM) различия составили -10,0 ммоль/л. Более того, количество пациентов, достигших $\geq 10\%$ -ного и $\geq 20\%$ -ного снижения уровня ХС-ЛПНП, было выше в группе терапии орлистатом по сравнению с плацебо: 54,4 по сравнению с 25,2% и 23,8 по сравнению с 12,6% соответственно. Оценки вышеприведенных данных показывают, что концентрации ОХ и ХС-ЛПНП снижались на 0,05 и 0,02 ммоль/л соответственно на килограмм потери веса. Однако снижение массы тела и модификация диеты по составу жиров обладали независимыми и дополнительными эффектами на концентрацию ХС-ЛПНП. Независимо от снижения массы тела у пациентов, находившихся на терапии орлистатом, отмечалось более выраженное снижение уровня ХС-ЛПНП по сравнению с группой плацебо [53].

По данным D.E. Kelley и соавт., чувствительность к инсулину улучшалась у пациентов с СД2 при терапии орлистатом. Терапия орлистатом 120 мг три раза в день в сочетании с гипокалорийной диетой достоверно ($p < 0,05$)





ИСКУССТВО УБИРАТЬ ЛИШНЕЕ



**КСЕНИКАЛ –
единственный
оригинальный
швейцарский
препарат, который:**

- ✓ **Снижает до 16% от исходного веса за первый год терапии с максимальным эффектом в первые 3 месяца терапии¹**
- ✓ **Поддерживает достигнутый результат и препятствует повторной прибавке веса^{2,3}**
- ✓ **Помогает Вашим пациентам контролировать количество жиров в рационе⁴**

Ксеникал [Орлистат]. Регистрационный номер: П N014903/01. Фармакотерапевтическая группа: ингибитор липаз ЖКТ. Код АТХ: [A08AB01]. Показания: длительная терапия у больных с ожирением или пациентов с избыточной массой тела (ИМТ), в том числе имеющих ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой (УГД). В комбинации с гипогликемическими препаратами или УГД у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с избыточной ИМТ или ожирением. Противопоказания: синдром хронической мальабсорбции, холестаза, повышенная чувствительность к препарату. Беременность и период кормления грудью: из-за отсутствия клинических данных Ксеникал не следует назначать беременным и/или принимать во время кормления грудью. Способ применения и дозы: у взрослых и детей старше 12 лет с ожирением или избыточной ИМТ в сочетании с УГД, а также в комбинации с гипогликемическими препаратами или УГД у взрослых с СД 2-го типа с избыточной ИМТ или ожирением рекомендуемая доза орлистата составляет 1 капсулу 120 мг с каждым основным приемом пищи 3 раза в сутки. Условия хранения: список Б. Хранить при температуре не выше +25 °С в защищенном от влаги и недоступном для детей месте. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата КСЕНИКАЛ.

1. Rissanen A et al. INT J Obes. 2003; 27: 103-109; 2. Sjostrom L et al. Lancet. 1998 Jul 18; 3. Torgerson JS et al. Diabetes Care 2004, Jan; 4. Zhi J et al. Clin Pharmacol Ther. 1994, Jul; 56 (1):82-5

ООО «РОСТА Маркетинг»
Россия, 121609, Москва,
Осенний бульвар, дом 23,
Тел.: +7 495 781-11-00,
www.rostagrroup.ru

ЗАО «Раш-Москва»
Официальный дистрибутор
«Ф. Хоффманн-Лит Рош Лтд.» (Швейцария):
Россия, 107031, Москва,
Трубная площадь, дом 2,
Бизнес-Центр «Негелина Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



Предназначено для специалистов здравоохранения

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

улучшала чувствительность к инсулину (при оценке с использованием метода гликемических клэмпов) через 6 мес. терапии по сравнению с плацебо: 2,2 мг/мин/кг нежировой массы по сравнению с 1,2 мг/мин/кг нежировой массы соответственно [54].

Некоторые сахароснижающие препараты часто стимулируют увеличение массы тела. Терапевтически индуцированное увеличение веса часто является серьезной проблемой у пациентов с СД2, т. к. многие пациенты уже имеют избыточный вес или ожирение в начале проведения сахароснижающей терапии. Терапия орлистатом 120 мг три раза в день улучшает гликемический контроль в такой степени, которая позволяет снизить дозы сопутствующих сахароснижающих препаратов (препаратов сульфонилмочевины [n = 322], метформина [n = 516] или инсулина [n = 550]) у 17,1–54,9% пациентов в трех отдельных клинических исследованиях [55–57].

Полученные в результате крупных рандомизированных клинических исследований данные позволяют рекомендовать Ксеникал не только в качестве средства для снижения веса, но и как препарат для лечения МС, учитывая возможность снижения сердечно-сосудистого риска, нормализацию артериального давления и метаболических параметров. Следует особенно отметить, что приведенные выше данные клинических и постмаркетинговых исследований получены при использовании именно оригинального препарата орлистата (Ксеникал, XENICAL®), что принципиально в сравнении с эффектами воспроизведенных дженерических препаратов [49–58].

Лечение ожирения часто неэффективно, это связано с низкой приверженностью к диетотерапии и низким уровнем физической активности пациентов. В результате процветают неортодоксальные и недоказанно эффективные методы лечения. Недостаточно доказательных данных, которые позволили бы рекомендовать травы, гомеопатические препараты, пищевые добавки для лечения ожирения у лиц, страдающих этой патологией.

Наиболее часто для терапии ожирения используются биологически активные добавки (БАД). Согласно определению, БАД – это «концентраты натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ, предназначенные для непосредственного приема или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона питания человека отдельными биологически активными веществами или их комплексами».

Стоит понимать, что «натуральный» довольно часто не синоним слова «полезный» или «эффективный», более того, это не всегда означает «безопасный» препарат (табл. 2). Исследования однозначно показали – все популярные БАД, позиционируемые как средства для похудения, бессмысленны и неэффективнее плацебо, применявшегося в ходе экспериментов [59, 60].

В одном «натуральном препарате» могут быть намерены аминокислоты, витамины, экстракты десятка растений. Кто и когда проверял их совокупный эффект – загадка. Растения уже сами по себе – многокомпонентные смеси, причем соседство веществ-антагонистов скорее

Таблица 2. Перечень основных побочных эффектов, вызываемых биологическими активными добавками и лекарственными травами [61–68]

Название БАД и лекарственной травы	Побочный эффект	Уровень доказательности	Эффективность в отношении снижения веса	Примечание
Китайские травы (содержащие аристоклеовую кислоту)	Канцероген; почечная недостаточность, нередко требующая гемодиализа или пересадки почек. Быстро прогрессирующий интерстициальный нефрит, артериальная гипертензия, ранняя и тяжелая анемия	Определенно опасны (есть документальные подтверждения)		Принимают в целях контроля веса, заместительного питания. Осложнения выявлены у больных, принимавших травы, содержащие аристоклеовую кислоту (более 100 наблюдений, в 70 случаях потребовался гемодиализ)
Germander (Teucrium genus) (Дубровник)	Невирусные гепатиты, некрозы печени (включая один смертельный исход)	Опасны с большой долей вероятности (запрещены в ряде стран или эффекты изучаются)		Используется для снижения веса при лечении ожирения, диареи, при инфекциях полости рта. Во Франции и Германии приостановлена продажа препаратов, содержащих экстракты из этой травы
«Herbal Fen-phen» В состав входит эфедра (известная как Ma Huang), 5-гидрокси-триптофан, L-триптофан	С 1994 г. агентство FDA имеет данные об около 900 побочных реакций в виде: артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, бессонницы, головных болей, стенокардии, инфаркта миокарда, летальных исходов. Среди них сердечные аритмии и психозы, инфаркты и инсульты. Препараты эфедры вызывают нервное возбуждение, бессонницу, дрожание конечностей, расстройства кровообращения, задержку мочи, потерю аппетита, сыпь, усиленное потоотделение	Опасны с большой долей вероятности (запрещены в ряде стран или эффекты изучаются)		Используется для снижения веса, эффект подобен фенфлюрамину, фентермину

Таблица 2. (окончание)

Название БАД и лекарственной травы	Побочный эффект	Уровень доказательности	Эффективность в отношении снижения веса	Примечание
LipoKinetix	Недостаточность функции печени, тошнота, слабость, боль в брюшной полости, изменение цвета кожи. Скачки артериального давления, аритмии, угнетение дыхания, риск развития приступа стенокардии, возможен летальный исход	Потенциально опасны (есть жалобы потребителей или теоретические риски)	Вероятно, неэффективные	Используется для снижения веса. Содержит фенилпропаноламин, норэфедрин, йохимбин, дийодтиронин
Сассафрас (Sassafras)	Есть данные, что она вызывает рак печени у животных	В США запрещена		Раньше использовалась как вкусовая добавка в производстве пива и масел, продается в качестве БАД для того, чтобы делать тоники и чай
L-tryptophan (аминокислота)	Эозинофилия – миальгический синдром (ЭМС), лейкопения, высокая лихорадка, миальгии, слабость, кожная сыпь, отеки рук и ног			Зарегистрировано 1 500 случаев ЭМС с 38 летальными исходами
Ma huang (Ephedra, Chinese Ephedra и ephedrine)	Гипертензия, сердцебиение, бессонница, дрожь, головная боль, стенокардия, нейропатия, миопатия, психозы, инсульты, потеря памяти, летальный исход			Применяется для снижения веса за счет активизации обмена веществ. Содержит вещества рода Эфедры и другие стимуляторы типа кофеина
Magnolia-Stephania (магнолия, стефания)	Быстропрогрессирующие заболевания почек с возможным развитием почечной недостаточности, требующей гемодиализной терапии			Используется для снижения веса
Tiratricol Triax	Тяжелая диарея, усталость, летаргия, прогрессивная потеря веса, стенокардия, нарушения мозгового кровообращения			Используются для снижения веса и содержат тиреоидный гормон (трийодтиреоуксусная кислота)
Померанец (Citrus aurantium)	Повышение артериального давления, риск развития аритмий, сердечного приступа или инсульта	Потенциально опасны (есть жалобы потребителей или теоретические риски)	Вероятно, неэффективные	Увеличение потребления калорий
Хитозан	Нечасто: расстройство желудка, тошнота, газ, увеличение объема стула, запоров	Потенциально опасны (есть жалобы потребителей или теоретические риски)	Вероятно, неэффективные	Снижает поступление жиров
Хром	Нечасто: головная боль, бессонница, раздражительность, перепады настроения, когнитивная дисфункция	Недостаточно данных для оценки	Вероятно, неэффективные	Уменьшает аппетит и чрезмерное поступление калорий
Экстракт зеленого чая	Головокружение, бессонница, возбуждение, тошнота, рвота, вздутие живота, газы, поносы	Недостаточно данных для оценки	Недостаточно данных для оценки	Уменьшает аппетит и чрезмерное поступление калорий и жиров
Гуаровая камедь	Боли в животе, газы, поносы	Недостаточно данных для оценки	Возможно, неэффективные	Блокирует поглощение жиров и повышает чувство полноты
Hydroxycut (Гидроксикат)	В FDA поступило 23 сообщения о серьезных нарушениях печени (желтуха и повышение уровня ферментов печени) как показателей возможного ее поражения, до поражения печени, потребовавшего ее пересадки. FDA сообщает об одной смерти, наступившей вследствие поражения печени. Также сообщается о других неблагоприятных побочных реакциях (НПР), таких как судороги, НПР со стороны сердечно-сосудистой системы и рабдомиолиз. В настоящее время FDA не установило, какие именно ингредиенты, дозы или факторы могут быть связаны с риском возникновения НПР при приеме БАД Гидроксикат. FDA продолжает изучать вероятную связь между применением БАД Гидроксикат и поражением печени, а также другими серьезными НПР	Агентство по пищевым продуктам и лекарствам США (FDA) извещает специалистов здравоохранения и фармацевтов о немедленной приостановке реализации биологически активной добавки (БАД)		БАД Hydroxycut является средством, предназначенным для снижения веса тела, сжигания жира, заявлен энергетиком

правило, чем исключение. И как будет действовать смесь из смесей, никто не возьмется предсказать.

Конечно, БАД исследуют перед получением свидетельства о госрегистрации, оценивая наличие опасных и токсичных для человека ингредиентов в представленном образце БАД. В то же время определять клиническую эффективность БАД, список показаний и противопоказаний в настоящее время не требуется. Именно поэтому на территории США на упаковке БАД существует маркировка: «Информация, заявленная на данной упаковке, не оценивалась FDA. Данный продукт не предназначен для диагностики, лечения или предотвращения каких-либо заболеваний». Таким образом, использование БАД остается в лучшем случае напрасной тратой средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение – это не только избыточный объем жировой ткани вследствие нарушения питания и уровня физической активности, но и сложный комплекс гемодинами-

ческих и метаболических нарушений. В фармакотерапии ожирения и метаболического синдрома коррекция веса является важным компонентом и позволяет уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений, улучшить качество жизни и прогноз. Правильное сочетание всех видов терапевтических воздействий, индивидуальный подход, а также критическая оценка возможных и вероятных побочных эффектов в каждом конкретном случае помогает решить проблему ожирения.

Можно с уверенностью сказать, что эффективный и безопасный лекарственный препарат орлистат обеспечивает пациентам с ожирением ожидаемый эффект снижения и контроля массы тела. Орлистат (Ксеникал) должен рассматриваться не только в качестве средства для коррекции веса, но и как препарат для снижения сердечно-сосудистого риска, нормализации артериального давления и метаболических параметров у пациентов с избыточным весом и ожирением. Полноценная реализация всех терапевтических подходов может существенно повлиять на качество жизни больных и предотвратить возникновение опасных для жизни пациента осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

- Finucane M, Stevens G, Cowan M et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*, 2011, 377: 557-567.
- Williams Textbook of Endocrinology, edition 11 2009.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabet Care*, 2001, 24(4): 683-9.
- Демидова Т.Ю., Круглова Е.Л. Ожирение как ключевая и модифицируемая причина развития сахарного диабета 2 типа. *ПМЖ*, 2009, 17, 7.
- Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children : quick reference guide 1: for local authorities, schools and early years providers, workplaces and the public. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
- Snow V, Barry P, Fitterman N et al. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2005, 142(7): 525-31.
- Ayyard and Anderson. *Ob Rev*, 2000, 1: 113-9.
- <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/ru/index.html>.
- Lau DC, Douketis JD, Morrison KM et al. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. *CMAJ*, 2007, 176: S1-S13.
- Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks 2009. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html Accessed November 12, 2011.
- Obesity and overweight Fact sheet N°311. Updated March 2011 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> Accessed November 15, 2011.
- 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25_PA): 2985-3023. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.004.
- ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) The European Society of Cardiology 2012. *Eur Heart J*, 2013, 34: 3035-3087.
- Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevano FO, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood-pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension*, 2007, 49: 40-47.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpussalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 2002, 288: 2709-2716.
- Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med*, 1987, 16: 235-251.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2001, 24: 683-9.
- McFarlane SI, Banerij M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 713-8.
- Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG et al. Obesity-associated hypertension. New insights into mechanisms. *Hypertension*, 2005, 45: 9-14.
- Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongioli R, Mezzatesta G, An-dronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med*, 2005, 257: 503-513.
- Schilacci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Manna-rino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension*, 2005, 45: 1978-1982.
- Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C, Sampieri L, Magrini F, Zanchetti A. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens*, 2005, 23: 875-882.
- Kavamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern med*, 2005, 44: 1232-1238.
- Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens*, 2005, 23: 1589-1595.
- Prevention of cardiovascular disease -- Guidance on the prevention of cardiovascular disease at the population level. NICE Public Health Guideline (June 2010).
- Bray GA. Contemporary diagnosis and management of obesity. *MD*, 1998, 657.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res*, 1998, 6(suppl): 51S-210S.
- Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children : quick reference guide 1 : for local authorities, schools and early years providers, workplaces and the public. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
- Snow V, Barry P, Fitterman N, Qaseem A, Weiss K. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2005, Apr 5, 142(7): 525-531.
- Ayyard and Anderson., *Obesity Review*, 2000, 1: 113-9.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

ГИПОТИРЕОЗ:

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. В статье представлены сведения о распространенности, этиологии, клинической картине гипотиреоза. Обсуждаются принципы диагностики дефицита тиреоидных гормонов и заместительной терапии левотироксином. Также рассматриваются факторы, влияющие на качество компенсации гипотиреоза, и основные причины декомпенсации заболевания.

Ключевые слова:

гипотиреоз
аутоиммунный тиреоидит
левотироксин
заместительная терапия

Гипотиреоз – дефицит тиреоидных гормонов в организме. По патогенезу выделяют первичный гипотиреоз (развившийся вследствие патологии самой щитовидной железы) и вторичный (вследствие дефицита тиреотропного гормона). Наиболее часто у взрослых (почти в 99% случаев) развивается *первичный гипотиреоз*, причиной его развития в большинстве случаев служит хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ), реже – резекция щитовидной железы, терапия радиоактивным йодом и ряд других факторов. При этих состояниях развивается, как правило, стойкий, необратимый дефицит тиреоидных гормонов. При ряде заболеваний (подостром, послеродовом, цитокин-индуцированном тиреоидите), а также при воздействии ряда лекарственных препаратов (избыточные дозы йода, тиреостатики) может развиваться *транзиторный гипотиреоз*, который самолимитируется в процессе естественного течения заболевания или после прекращения воздействия вызвавшего его фактора (например, после отмены тиреостатика). Очень редко (примерно в 1% случаев) развивается вторичный гипотиреоз. Причинами его развития служат, как правило, различные деструктивные процессы в гипоталамо-гипофизарной области. Чаще всего это макроаденомы гипофиза и супраселлярных структур, а также оперативные вмешательства или облучение по поводу этих заболеваний.

Распространенность манифестного гипотиреоза в популяции составляет около 2%, но в отдельных возрастных группах может достигать 6–8%. Наиболее высокая распространенность первичного гипотиреоза у женщин старшего возраста. По данным одного из крупных популяционных исследований, в группе женщин в возрасте 18–24 лет гипотиреоз был выявлен у 4%, среди женщин старше 74 лет уже у 21% обследованных, та же закономерность прослеживается у мужчин: если среди мужчин

18–24 лет распространенность гипотиреоза составляла 3%, то в популяции старше 74 лет – 16% [1].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления гипотиреоза достаточно разнообразны, их выраженность определяется возрастом пациента, скоростью развития дефицита тиреоидных гормонов, а также этиологией заболевания. К наиболее частым симптомам гипотиреоза относятся: снижение потоотделения, охриплость голоса, парестезии, сухость кожи, запоры, снижение слуха, прибавка веса, замедление движений, огрубение кожи, периорбитальные отеки, похолодание кожи. Основная трудность в диагностике гипотиреоза обусловлена неспецифичностью симптомов и отсутствием патогномичных для данного состояния признаков, что существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания.

В разное время в литературе обсуждались шкалы клинической оценки симптомов гипотиреоза, однако ни одна из них не получила широкого распространения в клинической практике. Так, в одном из проведенных популяционных исследований использовали анкету, состоящую из вопросов, касающихся 14 наиболее часто встречающихся симптомов гипотиреоза. По результатам было показано, что у пациентов с манифестным гипотиреозом какие-либо симптомы встречались чаще, чем у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Также у пациентов с гипотиреозом (и субклиническим, и манифестным) симптомы гипотиреоза встречались статистически значимо чаще, чем у здоровых. Вместе с тем около 30% пациентов с манифестным гипотиреозом не предъявляли никаких жалоб, а пациенты с эутиреозом в 20% случаев отмечали наличие 4 и более жалоб [1].

ДИАГНОСТИКА

В основе лабораторной диагностики гипотиреоза лежит определение в крови уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (свТ4). Основное значение при этом отводится уровню ТТГ. Определение свТ4 является дополнительным, а определение трийод-

тиронина (Т3) не целесообразно. Обнаружение изолированного повышения уровня ТТГ при нормальном уровне свТ4 свидетельствует о субклиническом гипотиреозе, а одновременное повышение уровня ТТГ и снижение свТ4 – о явном, или манифестном, гипотиреозе.

Таким образом, при постепенном развитии гипотиреоза вначале происходит повышение уровня ТТГ как наиболее чувствительного показателя функции щитовидной железы. Дальнейшее снижение функции щитовидной железы, характерное для хронического АИТ, приведет к постепенному снижению уровня Т4 в крови. При подозрении на гипотиреоз в большинстве случаев достаточно определения уровня ТТГ. Для вторичного гипотиреоза будет характерно снижение одновременно уровня ТТГ и свТ4. Определение уровня общего Т4 в рутинной практике имеет значительно меньшее по сравнению с определением уровня свТ4 значение, т. к. на концентрацию общего Т4 будут оказывать влияние любые изменения уровня и связывающей активности белков-транспортеров, в первую очередь тироксинсвязывающего глобулина.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Манифестный гипотиреоз служит абсолютным показанием для назначения заместительной терапии. Препаратом выбора служит левотироксин (L-T4) в силу его эффективности, длительного опыта использования, благоприятного профиля безопасности, простоты приема, высокой биодоступности, большого периода полужизни в крови (около 7 сут.) и низкой стоимости [2].

В целом история заместительной терапии гипотиреоза насчитывает уже более 120 лет. Первыми препаратами были экстракты щитовидной железы скота, которые использовались практически до 60-х гг. прошлого столетия. Существенными недостатками данной терапии служили невозможность точного дозирования и, как следствие, отсутствие достижения стойкого эутиреоза, возможность образования антител к животному белку и риск развития серьезных аллергических реакций. В дальнейшем в клинической практике стали применяться синтетические препараты L-T4. Однако, в связи с тем, что в то время использовались методы определения уровня ТТГ, обладающие низкой чувствительностью в нижнем диапазоне значений, не позволявшие отличить подавленный уровень ТТГ от показателей, находящихся на нижней границе нормы, рекомендуемая заместительная доза L-T4 составляла 200–400 мкг/сут. Прием такой дозы L-T4 у большинства пациентов сопровождался значительным повышением уровня Т4 в сыворотке и развитием ятрогенного тиреотоксикоза [3]. В 70-х гг. были опубликованы результаты ряда исследований, продемонстрировавших эффективность терапии L-T4 в дозе 100–150 мкг/сут [4–6]. И в дальнейшем для заместительной терапии стали использовать L-T4 в гораздо меньших дозах.

На сегодняшний день рекомендуемая заместительная доза L-T4 при манифестном гипотиреозе составляет 1,6–1,8 мкг/кг массы тела в день. Начальная доза препарата и быстрота достижения полной заместительной

дозы L-T4 будут зависеть от возраста пациента, тяжести и длительности гипотиреоза, массы тела и наличия сопутствующей кардиальной патологии. Например, при гипотиреозе, развившемся после тиреоидэктомии, или при вторичном гипотиреозе для достижения компенсации гипотиреоза потребуются более высокие дозы L-T4. В то же время у пациентов старшего возраста потребность в препарате может снижаться по ряду причин, при этом уменьшение дозы L-T4 может достигать 20%.

Обычно прием L-T4 начинают с небольшой дозы, с постепенным увеличением ее до полной заместительной. В основе такого подхода лежат представления о том, что при длительном гипотиреозе происходит сенсibilизация тканей (прежде всего миокарда) к гормону, и назначение полной заместительной дозы может привести к явлениям, аналогичным избытку тиреоидных гормонов. Однако если речь идет о молодых людях без сопутствующей сердечной патологии, то при гипотиреозе любого генеза и выраженности заместительную терапию можно начинать с полной заместительной дозы.

Вопрос о целесообразности лечения субклинического гипотиреоза у взрослых остается спорным. Если субклинический гипотиреоз выявлен у беременной или женщины, планирующей беременность, ей сразу назначается заместительная терапия L-T4. В остальных случаях вопрос о назначении терапии решается индивидуально.

L-T4 характеризуется высокой биодоступностью, его необходимо принимать ежедневно утром, натощак, примерно за 30–40 мин до завтрака, запивая водой. Прием пищи, а также любых напитков (молоко, кофе, соки), кроме воды, может существенно ухудшить всасывание препарата [2].

К наиболее частым симптомам гипотиреоза относятся: снижение потоотделения, охриплость голоса, парестезии, сухость кожи, запоры, снижение слуха, прибавка веса, замедление движений, огрубение кожи, периорбитальные отеки, похолодание кожи

Критерием адекватности заместительной терапии при первичном гипотиреозе, как известно, служит уровень ТТГ: рекомендуется достижение и поддержание его в пределах референсного интервала 0,4–4,0 мЕд/л. Первое контрольное исследование ТТГ обычно проводится через 2–3 мес. после назначения полной заместительной дозы L-T4. После достижения компенсации гипотиреоза (достижения нормального уровня ТТГ) рекомендован периодический контроль уровня ТТГ, как правило, 1 раз в 6–12 мес.

В ряде случаев возникает вопрос об уровне Т4 и Т3 в крови у пациентов с гипотиреозом, получающих заместительную терапию. Поскольку поступление Т3 при монотерапии L-T4 обеспечивается за счет дейодирования тироксина, то поддержание нормального уровня Т3 в крови может свидетельствовать об эффективном дейодировании тироксина в тканях. Однако, по данным ряда авторов, нормальные показатели ТТГ и Т4 сыворотки на

монотерапии L-T4 сопровождаются более низким уровнем Т3 по сравнению со здоровыми людьми [7]. Соответственно, на фоне монотерапии L-T4 при нормальных уровнях ТТГ и Т3 сыворотки нередко отмечается повышение Т4. Но в большинстве случаев при динамическом наблюдении пациентов с первичным гипотиреозом не возникает необходимости контроля уровня тиреоидных гормонов, а определения уровня ТТГ вполне достаточно.

Важным условием адекватной заместительной терапии гипотиреоза служит точность выбранной дозировки L-T4. Левотироксин является препаратом с узким терапевтическим диапазоном, т. е. интервал между недостаточной дозой (уровень ТТГ повышен) и избыточной (уровень ТТГ снижен) очень небольшой и может составлять всего 12,5–25 мкг. В настоящее время доступно большое количество дозировок препаратов L-T4. Наличие препарата L-T4 с широким спектром дозировок, включая 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137 и 150 мкг, позволяет подобрать адекватную дозу в одной таблетке, что существенно способствует улучшению компенсации гипотиреоза.

Несмотря на простоту и удобство заместительной терапии L-T4, в клинической практике врачи нередко сталкиваются с *декомпенсацией гипотиреоза*, иногда стойкой. Как известно, длительная передозировка, а также стойкий дефицит тиреоидных гормонов приводят к неблагоприятным последствиям. Ятрогенный тиреотоксикоз является фактором риска фибрилляции предсердий и остеопороза у женщин постменопаузального возраста [8, 9], а недостаточная доза L-T4 сопровождается симптомами и клиническими проявлениями гипотиреоза.

Среди причин, которые могут привести к декомпенсации гипотиреоза, следует выделить: одновременный прием препаратов, влияющих на абсорбцию (холестирамин, сульфат железа, гидроксид алюминия, сульфат железа, волокнистые пищевые добавки, карбонат кальция) или клиренс L-T4 (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, сертралин, хлорохин); несоблюдение пациентом правильного режима применения L-T4, нерегулярность приема препарата. Так, в одной из работ 20 пациентам с компенсированным гипотиреозом назначили 1 200 мг кальция (в виде карбоната кальция) одновременно с L-T4. Уровень ТТГ определяли исходно, через 2 мес. приема кальция и еще спустя 2 мес. после отмены кальция. Уровень ТТГ повысился в среднем с 1,6 до 2,7 мЕд/л и в дальнейшем снизился до 1,4 мЕд/л после отмены кальция [10]. Причем кальция карбонат, цитрат и ацетат оказывают схожее влияние, снижая абсорбцию L-T4 примерно на 20% у здоровых взрослых [11]. Влияние поливитаминов на всасывание L-T4 подробно не изучалось, но, поскольку в состав комплексных препаратов нередко входят соли кальция и железа, это потенциально может привести к нарушению всасывания L-T4 [2]. Если пациенту назначены другие препараты, то по возможности их прием нужно отделить от приема L-T4, т. е. не принимать все препараты одновременно.

Иногда для достижения целевого уровня ТТГ пациенты получают дозу L-T4, значительно превышающую рас-

четную. Согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации целесообразно провести обследование таких пациентов на наличие гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, атрофического гастрита или целиакии. В дальнейшем, в случае выявления и эффективного лечения данных заболеваний, необходимо повторно оценить уровень ТТГ с последующей коррекцией дозы левотироксина при необходимости [2].

Следует помнить, что причиной декомпенсации могут служить и такие объективные факторы, как использование препарата с истекшим сроком годности или несоблюдение условий хранения препарата (температурный режим и влажность). Соблюдение режима приема L-T4 может быть затруднительным для пациентов, постоянно получающих другие лекарственные средства, особенно требующие определенных условий приема (например, бисфосфонаты). Закономерно, что пациенты, принимающие несколько лекарственных препаратов, могут быть менее склонны к соблюдению режима и регулярности приема L-T4. Также с пациентами следует обсудить необходимость ежедневного приема препарата. Однократная суточная доза L-T4 составляет 14% от суммарной недельной дозы препарата. Учитывая длительный период полужизни левотироксина, становится очевидным, что пропуск препарата даже несколько раз в месяц будет отражаться на уровне ТТГ.

В целом применение современных препаратов тиреоидных гормонов обеспечивает достижение компенсации гипотиреоза, что приводит к улучшению самочувствия пациентов, купированию симптомов и повышению качества жизни.



ЛИТЕРАТУРА

- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Internal Med.*, 2000, 160: 526-534.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.*, 2014 Dec, 24(12): 1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
- Toft AD. Thyroid hormone replacement—one hormone or two? *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340: 469-470.
- Evered D, Young ET, Ormston BJ et al. Treatment of hypothyroidism: a reappraisal of thyroxine therapy. *British medical journal*, 1973, 3(5872): 131-134.
- Helfand M, Crapo LM. Monitoring therapy in patients taking levothyroxine. *Annals of internal medicine*, 1990, 113(6): 450-454.
- Stock JM, Surks MI, Oppenheimer JH. Replacement dosage of L-thyroxine in hypothyroidism. A re-evaluation. *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290: 529-533.
- Alevizaki M, Mantzou E, Cimponeriu AT et al. Evidence for tissue hypothyroidism in treated hypothyroid patients with "euthyroid" TSH levels. *J. Endocrinol. Invest.*, 2002, 25(Suppl. 7): 083.
- Helfand M, Redfern C. Screening for thyroid disease. *Annals of internal medicine*, 1998, 129(issue 2): 144-158.
- Biondi B, Palmieri E, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med.*, 2002, 137: 904-914.
- Singh N, Weisler SL, Hershman JM. The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association.*, 2000, 11: 967-971.
- Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 2011, 21: 483-486.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ФОКУС НА ГРУППЫ РИСКА

В условиях природного дефицита йода на земном шаре проживает около 2 млрд человек. Известно, что наибольшую опасность представляет недостаточное поступление йода в организм на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте. Изменения, вызванные йододефицитом в эти периоды жизни, проявляются необратимыми дефектами в интеллектуальном и физическом развитии детей. Критическим следствием хронического дефицита йода в период внутриутробного развития и раннего детского возраста является нарушение умственного развития. Необходимость и порядок проведения йодной профилактики у беременных и кормящих женщин определены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международным советом по борьбе с йодной недостаточностью (ICCIDD).

Беременные и кормящие женщины отнесены в безусловную группу риска по развитию йодной недостаточности. ВОЗ рекомендует назначать препараты калия йодида для женщин в период беременности и грудного кормления, проживающих на территориях йодного дефицита. Приказом Министерства здравоохранения определены жизненно важные препараты для женщин в период беременности и послеродовой период, куда также внесены препараты калия йодида. Российские рекомендации по уровню потребления йода беременными и кормящими женщинами соответствуют рекомендациям ВОЗ. Федеральные стандарты оказания медицинской помощи беременным женщинам предусматривают назначение лекарственных препаратов калия йодида.

Ключевые слова:

дефицит йода

зоб

йододефицитные заболевания

йодная профилактика

Российская Федерация относится к странам с доказанным природным дефицитом йода [8, 9]. Вследствие этого профилактика и лечение заболеваний, связанных с дефицитом йода (ЙДЗ), требуют использования в питании населения йодированной соли и назначения лекарственных препаратов йодида калия. Широко известно, что применение этих средств зарекомендовало себя в качестве эффективного метода профилактики и лечения ЙДЗ, в первую очередь диффузного нетоксического зоба.

Первые научные исследования эндемического зоба (ЭЗ) в СССР относятся к 30-м гг. прошлого века и связаны с именем О.В. Николаева – выдающегося хирурга-эндокринолога и специалиста по профилактике ЭЗ. В одной из своих первых публикаций «Этиология эндемического зоба», вышедшей в свет в 1932 г., он определил важность проблемы ЭЗ и предложил способы дополнительного обеспечения организма йодом, включая обеспечение исключительно йодированной солью населения,

проживающего на подверженных этому заболеванию территориях. Профилактика зоба, по Николаеву, предполагала проведение ряда организационных мероприятий, в т. ч.:

- Йодирование пищевой поваренной соли для розничной торговли и использование йодированной соли в пищевой промышленности, особенно в хлебопечении.
- Снабжение таблетированными препаратами йода групп риска (беременных женщин и кормящих матерей, детей и подростков).

Применение лекарственных препаратов йодида калия этих средств зарекомендовало себя в качестве эффективного метода профилактики и лечения ЙДЗ, в первую очередь диффузного нетоксического зоба

Все эти подходы актуальны в наши дни, многие из этих рекомендаций сегодня пропагандирует ВОЗ. Так, в ноябре 2014 г. ВОЗ опубликовала новые рекомендации по обогащению пищевой соли йодом для профилактики заболеваний, вызванных дефицитом йода [3], и официально заявила, что «вся пищевая соль, используемая в домохозяйствах и пищевой промышленности, должна быть обогащена йодом в рамках воплощения безопасной и эффективной стратегии по профилактике заболеваний,

вызванных дефицитом йода, у населения, живущего в стабильных условиях или при чрезвычайных ситуациях». Причем, стратегия йодирования соли и постепенного снижения ее потребления для профилактики артериальной гипертензии являются взаимно дополняемыми. Содержание йода в соли можно менять по мере снижения ее потребления. Даже при потреблении менее 5 г соли в день можно добиться вполне достаточного обеспечения питания йодом. Согласно новым рекомендациям ВОЗ одним из возможных путей решения проблемы устранения йодного дефицита является принятие национального законодательства по всеобщему обязательному йодированию соли и эффективных механизмов правоприменения.

Несмотря на значительный прогресс в ликвидации ЙДЗ за последние несколько десятилетий, дефицит йода в питании остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире

ВОЗ констатирует, что, несмотря на значительный прогресс в ликвидации ЙДЗ за последние несколько десятилетий, дефицит йода в питании остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. На начало 2013 г. более чем в 96 государствах мира действовали законодательные и нормативные акты по обязательному йодированию соли. В некоторых странах сохраняется добровольное йодирование соли для розничной торговли и/или промышленной переработки пищевой продукции. При этом в ряде развитых стран (США, Швейцария, Германия), несмотря на формально добровольный характер йодирования, практически вся соль (70–90%) поступает потребителям в йодированной форме [4].

Многолетним международным опытом доказано, что популяционная профилактика йодированной солью заболеваний, связанных с дефицитом йода, позволяет предотвратить отставание детей в физическом и психическом развитии, устранить инвалидизацию, связанную с йододефицитным кретинизмом и умственной отсталостью, уменьшить частоту асоциальных форм девиантного поведения детей из-за снижения интеллекта, значительно снизить частоту различных заболеваний щитовидной железы, многих врожденных пороков развития, невынашивания беременности и детской смертности.

Основной задачей профилактических мероприятий является достижение оптимального уровня потребления йода населением. Обязательным условием эффективности программ профилактики является мониторинг, включающий, согласно рекомендациям ВОЗ, не только оценку экскреции йода с мочой и частоты зоба у школьников, но и определение процента домохозяйств, использующих йодированную соль. Из всех стран бывшего СССР только Россия и Украина к 2015 г. не имеют законодательного регулирования проблемы йодной профилактики, а потребление морской рыбы и морепродуктов

составляет очень незначительный объем в рационе россиян. Иллюстрацией этого служит вступившая в силу с 1 января 2013 г. новая потребительская корзина, которая будет действовать до 2018 г. Согласно перечню, житель РФ (в т. ч. беременные и кормящие женщины) должен употреблять 18,5 кг рыбопродуктов в год (всего 350 г рыбы в неделю!).

По данным эпидемиологических исследований с целью стандартизированной оценки наличия и степени выраженности йодного дефицита, проводимых Эндокринологическим научным центром, в Российской Федерации не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития йододефицитных заболеваний [1].

Таким образом, обеспечить нормальное потребление йода населением можно только путем внедрения методов массовой и индивидуальной йодной профилактики.

Анализ ситуации по обеспечению йодом беременных женщин показал, что йодированную соль в домохозяйстве используют только 17% [2]. Таким образом, с учетом низкого потребления йодированной соли и отсутствия законодательных актов, регламентирующих всеобщее йодирование соли, в РФ в группах высокого риска обязательна индивидуальная йодная профилактика. Действительно, ЙДЗ отнюдь не ограничивается патологией щитовидной железы. Колоссальное значение имеет адекватная йодная обеспеченность во время беременности, поскольку *достаточный уровень тиреоидных гормонов абсолютно необходим для формирования нервной системы ребенка в эмбриональном периоде* [5, 6]. Беременность является событием, потенцирующим влияние дефицита йода на организм как матери, так и плода. В период беременности множество факторов прямо или косвенно стимулирует ЩЖ. В целом продукция тиреоидных гормонов во время беременности в норме увеличивается на 30–50%. А потребность в йоде у беременной женщины увеличивается в 1,5–2 раза. Все механизмы стимуляции ЩЖ беременной носят физиологический характер, обеспечивая адаптацию эндокринной системы женщины к беременности, и при наличии адекватных количеств основного субстрата синтеза тиреоидных гормонов – йода не будут иметь каких-либо неблагоприятных последствий.

Обязательным условием эффективности программ профилактики является мониторинг, включающий оценку экскреции йода с мочой и частоты зоба у школьников и определение процента домохозяйств, использующих йодированную соль

Опасность гестационной гипотироксинемии на ранних сроках беременности диктует необходимость коррекции системы профилактических мероприятий в йододефицитных регионах. Все мероприятия по профилактике гипотироксинемии на фоне беременности должны проводиться до наступления беременности, т. е. у женщин фертильного возраста, в первую очередь у женщин, пла-

Таблица 1. Рекомендуемые нормы потребления минеральных элементов для детей и подростков
(Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. Утверждены главным государственным санитарным врачом РФ 18.12.2008)

Элемент	От 0 до 12 мес.	От 1 до 3 лет	От 3 до 7 лет	От 7 до 11 лет	От 11 до 14 лет		От 14 до 18 лет	
					мальчики	девочки	юноши	девушки
Йод, мг	0,06	0,07	0,10	0,12	0,13	0,15	0,15	0,15

Таблица 2. Рекомендуемые нормы потребления минеральных элементов для мужчин и женщин
(Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. Утверждены главным государственным санитарным врачом РФ 18.12.2008)

Элемент	Мужчины		Женщины				
	18–60 лет	Старше 60 лет	18–60 лет	Старше 60 лет	Беременные	Кормящие (0–6 мес.)	Кормящие (7–12 мес.)
					Дополнительно к норме небеременных женщин 18–60 лет		
Йод, мкг	150	150	150	150	70	140	140

нирующих беременность. Таким образом, необходимость йодной профилактики у женщин репродуктивного возраста, беременных и кормящих не вызывает сомнения. Оптимальным средством йодной профилактики у них при отсутствии закона о йодированной соли является использование лекарственных препаратов йода, содержащих фиксированную дозу микроэлемента. Лекарственные препараты йодида калия также используются для лечения ряда ЙДЗ, причем лечебные дозы не отличаются от профилактических.

В современных рекомендациях ВОЗ женщины репродуктивного возраста вновь признаны группой населения, наиболее восприимчивой к дефициту йода в питании: при беременности недостаток йода сопряжен с высоким риском развития необратимых нарушений психического развития у детей. Другой не менее восприимчивой к дефициту йода популяционной группой являются кормящие женщины: в первые 6 мес. жизни грудное молоко может быть единственным источником йода в питании младенцев и может обеспечить нормальную функцию ЩЖ.

В Российской Федерации не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития йододефицитных заболеваний

Оптимальным является проведение йодной профилактики на этапе подготовки к беременности и продолжением во время беременности и грудного вскармливания. Следует понимать, что беременным и кормящим женщинам нельзя использовать йодсодержащие биологически активные добавки. В России приказом Министерства здравоохранения определены жизненно важные препараты для женщин в период беременности и послеродовый период, куда внесены препараты калия йодида. Единственным возможным способом предупреждения

развития ЙДЗ у беременной женщины и ее плода является своевременная постоянная адекватная йодная профилактика фармакологическими препаратами, содержащими фиксированную дозу йодида калия, с доказанной эффективностью, безопасностью и доступностью.

Являясь источником йода, препарат йодид калия восполняет его дефицит в организме и препятствует развитию ЙДЗ. Экспертная группа ВОЗ в 2007 г. пересмотрела рекомендованные уровни потребления йода в группах наибольшего риска в сторону их увеличения – до 250 мкг/сут (ВОЗ, 2007 г. [7]). Эти рекомендации полностью согласуются с рекомендациями главного государственного санитарного врача РФ от 2008 г. и федеральными стандартами МЗ РФ по ведению беременности (табл. 1, 2).

Вышеуказанные нормативы йодного обеспечения регламентированы и федеральными стандартами оказания медицинской помощи беременным женщинам. Например, федеральный стандарт первичной медико-санитарной помощи при многоплодной беременности (утвержден Минздравом РФ 08.02.13) предусматривает обеспечение женщины препаратами калия йодида (например, препарат Йодбаланс) в суточной дозировке 0,25 мг (250 мкг).

Таким образом, монотерапия препаратами йодида калия в дозе 250 мкг/сут позволяет решить проблему профилактики ЙДЗ у беременных и кормящих женщин. Основным ее преимуществом является этиотропный характер, безопасность, отсутствие необходимости в подборе дозы и проведении частых гормональных исследований.

Для детей, не получающих материнское молоко с рождения либо после третьего-шестого месяца жизни, единственными продуктами детского питания, которые могут обеспечить их необходимым количеством йода, остаются обогащенные микроэlementом искусственные молочные смеси (заменители женского молока) и каши на их основе.

В соответствии с последними рекомендациями, утвержденными ВОЗ, содержание йода в смесях для доношенных детей должно составлять 100 мкг/л, а для недоношенных – 200 мкг/л [3, 8].

Альтернативно можно использовать препараты йодида калия (из расчета потребности доношенного новорожденного 15 мкг йода на 1 кг массы тела в сутки, а у недоношенных детей – 30 мкг на 1 кг массы тела в сутки), которые растворяют в молочных смесях или добавляют в продукты докорма. Для восполнения дефицита йода у детей в возрасте от 1 года до 2 лет используют физиологические дозы йода 90 мкг/сут в составе таблетированных препаратов йодида калия [6].

Оптимальным средством йодной профилактики у них при отсутствии закона о йодированной соли является использование лекарственных препаратов йода, содержащих фиксированную дозу микроэлемента

Отсутствие йодной профилактики в детском и подростковом возрасте в итоге ведет к развитию диффузного эутиреоидного зоба – диффузного увеличения щитовидной железы без нарушения ее функции. Зоб считается эндемическим, если в обследуемом регионе частота встречаемости зоба у детей младшего и среднего школьного возраста составляет более 5%. ДЭЗ – патология молодых людей. Более чем в 50% случаев он развивается до 20-летнего возраста, еще в 20% случаев – до 30 лет. У женщин зоб развивается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин, при этом, как правило, в те периоды, когда повышенная потребность в йоде (детский возраст, пубертатный период, беременность, кормление грудью) не восполняется в должной степени [9, 10].

Основной целью в лечении йододефицитного зоба является не только снижение объема ЩЖ, но и поддержание достигнутого результата. Для этого подойдут препа-

раты йода как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с левотироксином.

Следует учитывать, что какое бы первоначальное лечение зоба не проводилось, резкое его прекращение не может быть рекомендовано без дальнейшего проведения профилактических мероприятий – использования йодированной соли [11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение йодированной поваренной соли способно ликвидировать йодный дефицит при условии всеобщего йодирования соли. При существовании модели «добровольного» потребления йодированной соли и особенно в определенные периоды жизни (беременность, кормление грудью, детский и подростковый периоды) физиологическая потребность в йоде возрастает и организм нуждается в дополнительном поступлении йода. В таких случаях проводится индивидуальная йодная профилактика при помощи лекарственных препаратов калия йодида в фиксированных дозировках. Суточная потребность в йоде для беременных и кормящих женщин составляет не менее 250 мкг/сут.

Адекватная йодная профилактика во время беременности и в период грудного вскармливания позволяет существенно снизить риск состояний, ассоциированных с дефицитом йода, в т. ч. уменьшить заболеваемость йододефицитными тиреопатиями, ликвидировать эндемический кретинизм, улучшить интеллектуальные способности детей.

Особое внимание должно уделяться оценке эффективности профилактических мер: мониторинг потребления йодированной соли на уровне домохозяйств; контроль экскреции йода с мочой у детей, беременных и женщин репродуктивного возраста. Также необходимо осуществлять постоянный мониторинг йодирования пищевой соли и других пищевых источников йода с целью предотвращения как чрезмерного, так и недостаточного потребления йода.



ЛИТЕРАТУРА

1. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М., 2012.
2. Платонова Н.М. Йододефицитные заболевания: профилактика, диагностика, лечение, мониторинг. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010.
3. WHO Guidelines «Fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders, Geneva: WHO, 2014. P. 1-45.
4. Zimmermann MB, Andersson M. Update on iodine status worldwide. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012, 19: 392-7.
5. Трошина Е.А., Соловьева С.И., Платонова Н.М. и др. Интеллектуальное развитие школьников с диффузным клиническим эутиреоидным зобом в регионах с различным йодным обеспечением. *Педиатрическая фармакология*, 2009, 6(2): 43-48.
6. WHO Secretariat, Anderson M, de Benoist B, Delagne F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old; conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr*, 2007, 10: 1606-11.
7. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO, 3rd ed. 2007. P. 10-12.
8. Zimmermann MB. Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013. *Endocr Pract.*, 2013 Sep-Oct, 19(5): 839-46.
9. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/. 2001. P. 1-230.
10. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine deficiency disorders. *Lancet*, 2008, 372: 1251-1262.
11. Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013? *Thyroid*, 2013 May, 23(5): 523-8. doi: 10.1089/thy.2013.0128. Epub 2013 Apr 18.
12. Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. Impact of iodine supplementation in mild to moderate iodine deficiency: Systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol*, 2013 Nov 22, 170(1): 1-15.

Т.Ю. ДЕМИДОВА¹, д.м.н., профессор, И.Н. ДРОЗДОВА¹, Н.П. ПОТЕХИН², д.м.н., профессор, Ф.А. ОРЛОВ², д.м.н.

¹ Российская медицинская академия последилового образования Минздрава России, Москва

² Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ УЗЛОВОГО ЗОБА

Одним из самых распространенных заболеваний щитовидной железы является узловой зоб. Широкое использование современных методов диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) привело к выявлению огромного количества инциденталом щитовидной железы. Это, в свою очередь, требует наличия четких и обоснованных клиническим опытом рекомендаций по диагностике и лечению узлового зоба. Разработка этих рекомендаций проводится как российскими, так и зарубежными эндокринологами. По основным положениям эти рекомендации совпадают, но есть и расхождения в некоторых вопросах. В связи с развитием методов диагностики, накоплением клинического опыта регулярно проводится обновление рекомендаций. Основным направлением при обследовании пациентов с узловым зобом является исключение злокачественной природы образования щитовидной железы. Среди узловых образований щитовидной железы рак выявляется в 4,7–5,0% наблюдений.

Ключевые слова:

узловой зоб

рак щитовидной железы

ультразвуковое исследование

тонкоигольная аспирационная биопсия

кальцитонин

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевания щитовидной железы занимают 2-е место по распространенности среди эндокринных нарушений после сахарного диабета. Ведущее место среди всей тиреоидной патологии занимает узловой зоб. Узловой зоб – это собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования щитовидной железы (1 см и более), выявляемые с помощью пальпации и визуализирующих инструментальных методов диагностики (чаще всего ультразвукового исследования (УЗИ)), согласно Клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). Термин «многоузловой зоб» используется, когда в щитовидной железе (ЩЖ) определяется два и более узловых образований [1]. Узловой зоб по определению – это коллоидный, в разной степени пролиферирующий зоб. При проведении пункционной биопсии получают, как правило, коллоид и тироциты. Соотношение этих компонентов характеризует тип зоба: в том случае, если преобладает коллоид, это коллоидный зоб, а при наличии большого количества тироцитов – пролиферирующий коллоидный зоб [1]. Узловые образования щитовидной железы выявляются примерно у 4–7% людей, проживающих в регионах с нормальной йодной обеспеченностью.

В регионах йодного дефицита распространенность узлового зоба значительно выше, особенно у женщин старше 40 лет, где она может превышать 30%. Таким образом, распространенность узлового зоба зависит не только от йодного обеспечения, но также от пола и возраста [1].

Узловой зоб – это собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования щитовидной железы (1 см и более), выявляемые с помощью пальпации и визуализирующих инструментальных методов диагностики

Патологическое значение узлового зоба сводится к тому, что узловое образование может являться злокачественной опухолью ЩЖ. Среди узловых образований щитовидной железы рак выявляется в 4,7–5,0% наблюдений [2]. Обследование пациентов с узловым зобом в первую очередь направлено на исключение злокачественной природы образования ЩЖ. Среди злокачественных опухолей ЩЖ чаще всего (90–95%) встречается высокодифференцированный рак [3]. Термин «высокодифференцированный рак щитовидной железы» объединяет в себе гистологические типы папиллярных и фолликулярных карцином. Отличительной особенностью ВДРЩЖ является очень медленный рост и хороший прогноз при своевременном выявлении и правильно проведенном лечении. По результатам исследований F.P. Ruggiero и F.G. Fedok [4] у 20% больных ВДРЩЖ развиваются рецидивы, что в 8% наблюдений приводит к неблагоприятному прогнозу. L. Duntas и соавт. [5] указывают на 30% рецидивов после 30 лет наблюдений за больными ВДРЩЖ. В исследовании J. Albores-Saavedra и соавт. [6] 10-летняя выживаемость больных ВДРЩЖ

составляет более 90% [6]. Смертность 70% больных обусловлена высококодифференцированным папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы [7]. По данным И.В. Комиссаренко и соавт. [8], летальность у пациентов до 40 лет, связанная с ВДРЩЖ, составляет 3,4%, от 41 до 60 лет – 6,9%, у больных старше 65 лет этот показатель увеличивается до 24,4%. J.D. Lin и соавт. [9] отмечают, что смертность у больных папиллярным раком щитовидной железы T1N0M0 составляет 19%.

По результатам многочисленных исследований, на прогноз у больных ВДРЩЖ оказывает влияние множество факторов, таких как возраст и пол пациента, местное распространение опухоли и отдаленные метастазы, стадия опухолевого процесса, объем и методика операции, послеоперационная радиойодтерапия (РЙТ) и супрессивная терапия препаратами левотироксина (L-T4). При этом степень влияния этих факторов на прогноз у больных ВДРЩЖ имеет кардинальные отличия в разных исследованиях. Наибольшие споры вызывает объем оперативного вмешательства и тактика послеоперационного ведения больного.

Учитывая риск возникновения ВДРЩЖ у пациентов с узловым зобом, разработка клинических рекомендаций по диагностике и лечению данного заболевания является в настоящее время одной из актуальных задач медицины.

РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВОГО ЗОБА

В 2005 г. Российской ассоциацией эндокринологов были разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению узлового зоба [10]. Однако с момента принятия данных рекомендаций прошло достаточное количество времени, за которое накопилось определенное количество проблемных вопросов. К ним относятся: показания к первичному ультразвуковому исследованию (УЗИ) щитовидной железы; показания к первичной тонкоигльной аспирационной биопсии (ТАБ); интерпретация описательного ответа цитологического заключения; необходимость определения кальцитонина пациентам с узловым зобом; динамическое наблюдение узлового зоба при доброкачественном цитологическом заключении. В связи с чем в 2015 г. Российской ассоциацией эндокринологов разработан проект Клинических рекомендаций по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых [11].

Диагностика узлового зоба

Методом первичной диагностики узлового зоба является пальпация ЩЖ и регионарных лимфоузлов. Также первичная диагностика включает сбор анамнеза для оценки принадлежности больного к группе риска развития РЩЖ [11].

Образования ЩЖ менее 1 см, случайно выявленные при УЗИ, обычно не имеют клинического значения. Исключением является наличие признаков, характерных для агрессивных форм рака:

- уровень базального или стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл;

- наличие увеличенных регионарных лимфоузлов;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- семейный анамнез МРЩЖ;
- паралич голосовой складки;
- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при ПЭТ;
- пациенты моложе 20 лет.

Первично-множественные поражения ЩЖ при раке и семейный анамнез высококодифференцированного РЩЖ не являются факторами агрессивности заболевания [11].

Узловые образования щитовидной железы выявляются примерно у 4–7% людей, проживающих в регионах с нормальной йодной обеспеченностью

Лабораторная диагностика

При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ показано определение базального уровня ТТГ и кальцитонина крови (в клинические рекомендации по диагностике и лечению узлового зоба от 2005 г. не входило определение уровня кальцитонина крови). Оценка базального уровня кальцитонина крови значительно превосходит ТАБ в диагностике МРЩЖ. Это исследование может повлиять на показания к ТАБ, поэтому должно проводиться на первичном этапе обследования [11].

При обнаружении сниженного уровня ТТГ дополнительно проводится определение уровня свободного Т4 и свободного Т3, при обнаружении повышенного ТТГ – уровня свободного Т4.

Уровень кальцитонина необходимо оценивать с учетом гендерных различий верхней границы референсных значений, что зависит от метода его определения в конкретной лаборатории. Если уровень базального кальцитонина выше 100 пг/мл, это крайне подозрительно в отношении МРЩЖ. При повышенном базальном уровне кальцитонина, но менее 100 пг/мл, показано проведение стимуляционного теста [11].

УЗИ щитовидной железы

УЗИ является самым распространенным методом визуализации ЩЖ и ее структурной патологии. Несмотря на высокую чувствительность в выявлении узловых образований ЩЖ, УЗИ не является скрининговым методом, т. к. приводит к выявлению огромного количества непальпируемых инциденталом.

Показаниями к УЗИ являются:

- пальпируемое образование на шее (в т. ч. в проекции ЩЖ);
- увеличенные шейные лимфоузлы;
- семейный анамнез МРЩЖ (семейные формы ПРЩЖ не протекают более агрессивно, чем спорадические);
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- паралич голосовой складки;
- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при ПЭТ, КТ и МРТ;
- операции на ЩЖ в анамнезе (в т. ч. и при РЩЖ);
- изменение уровня ТТГ.

Выделяют следующие подозрительные ультразвуковые признаки (оценивают только в солидных узлах или в солидных участках узлов):

- гипозоногенная солидная структура;
- неровный, нечеткий или полициклический контур;
- точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты);
- преобладание высоты узла над шириной («выше/чем/шире»);

При наличии подозрительных ультразвуковых признаков в задачу УЗИ входит оценка подвижности голосовых складок. При невозможности визуализации голосовых складок показана фиброларингоскопия.

Важнейшим диагностическим этапом УЗИ является исследование регионарных лимфоузлов. Наиболее специфичными признаками, позволяющими заподозрить метастатическое поражение лимфоузла, являются микрокальцинаты, кистозный компонент, периферическая васкуляризация, сходство ткани лимфоузла с тканью ЩЖ; менее специфичными – увеличение размеров, закругленность контуров, отсутствие ворот [11].

Радиоизотопное сканирование

Проводится при узловом зобе при субклиническом или манифестном тиреотоксикозе для дифференциальной диагностики функциональной автономии и других причин тиреотоксикоза. Оно неинформативно для первичной диагностики узлового зоба (для обнаружения узлов и оценки их размеров), а также для первичной диагностики РЩЖ. Не является конкурирующим с ТАБ методом определения риска злокачественности узла ЩЖ [11].

Компьютерная томография

КТ применяется для оценки синдрома компрессии трахеи при наличии соответствующих жалоб. Рентгенография органов шеи с контрастированием пищевода и МРТ являются малоинформативными методами [11].

При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ показано определение базального уровня ТТГ и кальцитонина крови. Оценка базального уровня кальцитонина крови значительно превосходит тонкоигольную аспирационную биопсию в диагностике МРЩЖ

ТАБ щитовидной железы

Тонкоигольная аспирационная биопсия является основным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ. По данным многочисленных исследований, чувствительность и специфичность ТАБ в выявлении РЩЖ достигает 98–100%.

Показания для проведения ТАБ:

- узловые образования ЩЖ, равные или превышающие 1 см в диаметре;
- узловые образования менее 1 см, если пациент относится к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ при наличии следующих факторов: уровень базально-

го или стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл; наличие увеличенных регионарных лимфоузлов; облучение головы и шеи в анамнезе; семейный анамнез МРЩЖ; паралич голосовой складки; узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при ПЭТ; пациенты моложе 20 лет;

■ при изменении ультразвуковой структуры доброкачественных узлов ЩЖ (в процессе динамического наблюдения) или при появлении увеличенных или измененных шейных лимфоузлов [11].

Рентгенография органов шеи с контрастированием пищевода и МРТ являются малоинформативными методами

Цитологическое исследование

Наиболее эффективно использование шести стандартных категорий заключений современной международной цитологической классификации (Bethesda Thyroid Classification, 2009):

- I категория – неинформативная пункция (периферическая кровь, густой коллоид, кистозная жидкость);
- II категория – доброкачественное образование (коллоидные и аденоматозные узлы, хронический аутоиммунный тиреоидит, подострый тиреоидит);
- III категория – атипия неопределенного значения (сложная для интерпретации пункция с подозрением на опухолевое поражение);
- IV категория – фолликулярная неоплазия;
- V категория – подозрение на злокачественную опухоль (подозрение на папиллярный рак, подозрение на медуллярный рак, подозрение на метастатическую карциному, подозрение на лимфому);
- VI категория – злокачественная опухоль (папиллярный рак, низкодифференцированный рак, медуллярный рак, анапластический рак) [11].

Лечение узлового зоба

Хирургическое лечение

На основании заключения цитологического исследования определяется вероятность злокачественности образования ЩЖ и оптимальная лечебная тактика в отношении каждого конкретного больного [11]:

- неинформативная пункция – вероятность злокачественности 1–4%, рекомендуется повторная ТАБ;
- доброкачественное образование – вероятность злокачественности 0–4%, рекомендуется динамическое наблюдение. Однако в некоторых случаях при доброкачественном заключении ТАБ определены показания к оперативному лечению: синдром компрессии трахеи, установленный на основании КТ; функциональная автономия с манифестным или субклиническим тиреотоксикозом при невозможности лечения радиоактивным йодом; косметический дефект, снижающий качество жизни;
- атипия неопределенного значения – вероятность злокачественности 5–15%, рекомендуется повторная ТАБ;
- атипия неопределенного значения повторно – вероят-

ность злокачественности – 20–40%, рекомендуется гемитиреоидэктомия с интраоперационным гистологическим исследованием;

■ фолликулярная неоплазия – вероятность злокачественности 15–30%, рекомендуется гемитиреоидэктомия с интраоперационным гистологическим исследованием;

■ фолликулярная неоплазия более 5 см – вероятность злокачественности более 50% в связи с низкой чувствительностью интраоперационного гистологического исследования и высокой вероятностью повторной операции, возможно обсуждение с пациентом целесообразности выполнения тиреоидэктомии;

■ подозрение на злокачественную опухоль – вероятность злокачественности 60–75%, рекомендуется тиреоидэктомия;

■ злокачественная опухоль – вероятность злокачественности 97–99%, рекомендуется тиреоидэктомия.

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов

При узловом зобе не показана, т. к. неэффективна и сопряжена с высоким риском побочных эффектов [11].

Наблюдение

Для пациентов с доброкачественными образованиями по результатам ТАБ рекомендуется динамическое наблюдение 1 раз в 1–2 года УЗИ щитовидной железы и определении уровня ТТГ и кальцитонина крови.

В настоящее время не рекомендуется использование супрессивной терапии препаратами тиреоидных гормонов в лечении узлового зоба, что связано с ее неэффективностью и высоким риском побочных эффектов

Для пациентов с образованиями ЩЖ менее 1 см с подозрительными ультразвуковыми признаками, не входящими в группу риска развития агрессивных форм РЩЖ, показано динамическое наблюдение 1 раз в 6–12 мес. УЗИ щитовидной железы. При увеличении образования более 1 см или появлении симптомов агрессивности РЩЖ показана ТАБ [11].

Таким образом, клинические рекомендации по диагностике и лечению узлового зоба (проект) 2015 г. отличаются от предыдущей версии, вышедшей в 2005 г., рекомендациями по скрининговому определению уровня кальцитонина во всех случаях узлового зоба, введением понятия о группах риска агрессивных форм рака ЩЖ, конкретизацией показаний к ТАБ, а для унификации заключений по цитологическому исследованию пунктата ЩЖ предложена к использованию современная международная цитологическая классификация Bethesda Thyroid Classification, 2009. Кроме того, в настоящее время не рекомендуется использование супрессивной терапии препаратами тиреоидных гормонов в лечении узлового зоба, что связано с ее неэффективностью и высоким риском побочных эффектов, тогда как клинические рекомендации 2005 г. не исключали возможность использования супрессивной терапии в лечении узлового зоба.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ЭНДОКРИНОЛОГОВ И ЕВРОПЕЙСКОЙ ТИРЕОДОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО УЗЛОВОМУ ЗОБУ, 2010 г.

В 2010 г. опубликованы объединенные рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААКЭ) и Европейской тиреодологической ассоциации (ЕТА) [12]. Во многом они совпадают с рекомендациями российских специалистов. Однако имеются и некоторые различия. Основные положения данных рекомендаций представлены ниже.

Физикальное исследование

Необходимо тщательное физикальное исследование ЩЖ и шейных лимфоузлов (ЛУ).

Необходимо отметить:

- локализацию, плотность и размер узлов,
- уплотнения и болевые ощущения в области шеи,
- шейную лимфаденопатию [12].

Лабораторное обследование

У всех пациентов с узловым зобом рекомендовано определение уровня ТТГ. В тех случаях, если ТТГ подавлен, определяется уровень свободного Т4 (св. Т4) и общего или свободного Т3 (св. Т3). Также проводится определение уровня кальцитонина крови при первичном обследовании пациентов с узловым зобом и у пациентов с семейным анамнезом и подозрением на медуллярный рак ЩЖ или МЭН-2 [12].

УЗИ щитовидной железы

УЗИ не рекомендуется как скрининговое исследование в общей популяции или у пациентов при отсутствии изменений ЩЖ по данным пальпации, а также при низком клиническом риске РЩЖ [12].

УЗИ рекомендуется:

- пациентам с высоким риском РЩЖ,
- пациентам с пальпируемыми узловыми образованиями ЩЖ,
- пациентам с лимфаденопатией, предположительно опухолевой природы.

Радиоизотопное сканирование

Показания для проведения скинтиграфии ЩЖ:

- при узловом или многоузловом зобе при сниженном уровне ТТГ, а также при подозрении на эктопированную тиреоидную ткань или загрудный зоб.
- в регионах йодного дефицита для исключения автономии ЩЖ показано при узловом и многоузловом зобе даже при нормальном ТТГ.

МРТ и КТ

МРТ и КТ не показаны для рутинного обследования пациентов с узловым зобом. Данные методы обследования приобретают клиническое значение при обследовании пациентов с компрессионным синдромом и загрудным зобом [12].

Показания к ТАБ

Проведение ТАБ рекомендуется для узловых образований [12]:

- диаметром более 1 см солидной и гипозоженной структуры по данным УЗИ;
- любого размера, если по данным УЗИ есть подозрение на экстракапсулярный рост или метастазы в шейные ЛУ;
- любого размера при наличии в анамнезе: облучение шеи в детском или подростковом возрасте, ВДРЩЖ или МЭН2 у родственников первой линии, операций по поводу РЩЖ, повышенного уровня кальцитонина при отсутствии дополнительных факторов для его повышения;
- диаметром менее 1 см при наличии ультразвуковых признаков злокачественности.

УЗИ не рекомендуется как скрининговое исследование в общей популяции или у пациентов при отсутствии изменений ЩЖ по данным пальпации, а также при низком клиническом риске РЩЖ

Хирургическое лечение

При доброкачественных узлах показано оперативное лечение при наличии локального компрессионного синдрома, который доказано обусловлен узловым зобом; облучении области шеи в анамнезе; прогрессирующем росте узла; явно подозрительных данных УЗИ; косметическом дефекте. При злокачественных и подозрительных узлах, по данным ТАБ, рекомендуется хирургическое лечение [12].

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов

Рутинное назначение терапии левотирином натрия (L-T4) не рекомендуется. Однако терапия L-T4 или

препаратами йода может быть рекомендована молодым пациентам с узловым зобом небольшого размера без признаков функциональной автономии ЩЖ [12].

Наблюдение

При узлах, доброкачественных по данным ТАБ, показано динамическое наблюдение. Клиническое исследование и УЗИ показаны каждые 6–18 мес. Повторная ТАБ под контролем УЗИ показана при появлении подозрительных клинических или ультразвуковых данных. Повторная ТАБ под ультразвуковым контролем показана при увеличении размера узла более чем на 50% [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на совпадение по многим вопросам диагностики узлового зоба (показания к проведению УЗИ, ТАБ, объем необходимых лабораторных исследований), между клиническими рекомендациями российских специалистов и зарубежных авторов имеется ряд различий. Это касается назначения супрессивной терапии препаратами тиреоидных гормонов и динамического наблюдения пациентов с доброкачественными узловыми образованиями. На основании рекомендаций РАЭ проведение супрессивной терапии L-T4 не показано, тогда как в совместных рекомендациях ААКЭ и ЕТА возможно проведение терапии L-T4 у некоторых пациентов с узловым зобом. Также в зарубежных рекомендациях несколько обтекаемо представлено положение о динамическом наблюдении пациентов с узловым зобом (6–18 мес.). Принимая во внимание распространенность проблемы узлового зоба, риск развития злокачественного заболевания щитовидной железы, необходимость создания четких клинических рекомендаций по данному вопросу неоспорима.



ЛИТЕРАТУРА

1. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхаби-рова Ф.М., Герасимов Г.А. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений. М., 2012: 29–31.
2. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Ann. Endocrinol.*, 2007, 68(2–3): 120–128.
3. Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. *Endocrin. J.*, 2008, 13(8): 337–341.
4. Ruggiero FP, Fedok FG. Outcomes in reoperative thyroid cancer. *Otolaryngol. Clin. N. Am.*, 2008, 41(6): 1261–1268.
5. Duntas L, Grab: Duntas BM. Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer. *Hell. J. Nucl. Med.*, 2006, 9(3): 156–162.
6. Albores: Saavedra J, Henson DE, Glazer E. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study. *Endocrin. Pathol.*, 2007, 18(1): 1–7.
7. Danila R, Popovici R, Andriescu L. The role of lymphadenectomy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Rev. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*, 2007, 111(1): 129–134.
8. Комисаренко И.В. и др. Хирургическое лечение рака щитовидной железы в Украине после аварии на Чернобыльской АЭС. *Соврем. асп. хир. эндокринологии. Матер. XI (XIII) Рос. сим-поз. с междунар. участ. по хир. эндокринологии*, 15–18 июля, 2003. СПб., 2003. С. 66–72.
9. Lin JD, Lin KJ, Chao TC. Therapeutic outcomes of papillary thyroid carcinomas with tumors more advanced than T1N0M0. *Radiother. Oncol.*, 2008, 89(1): 97–104.
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба. *Пробл. эндокринологии*, 2005, 51(5): 40–42.
11. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., Румянцев П.О., Фадеев В.В. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых. Проект. Редакция 2016 г.
12. Gharib H, Papini E, Paschke R et al. (AAE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules). American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr. Pract.*, 2010, 16(Suppl. 1): 1–43.



www.rosapteki.ru

Портал для фармацевтов?
провизоров и заведующих
аптеками



**ДОБРО ПОЖАЛОВАТЬ В ОНЛАЙН СООБЩЕСТВО
ПРОФЕССИОНАЛОВ АПТЕЧНОГО ДЕЛА!**



- ➔ Участвуйте в интерактивных программах
- ➔ Перенимайте опыт успешных технологий
- ➔ Будьте в курсе важнейших фармсобытий
- ➔ Вступайте в Клуб РА

С нами вы успешнее!

ВИЛДАГЛИПТИН:

ИЗВЕСТНОЕ И НЕИЗВЕСТНОЕ

Вилдаглиптин – инновационный эффективный ингибитор ДПП-4, используемый в качестве моно- или комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа. Препарат устойчиво снижает уровень гликированного гемоглобина, не увеличивает риск гипогликемии и сердечно-сосудистой патологии. Результаты многочисленных клинических исследований подтвердили эффективность и безопасность вилдаглиптина, а также продемонстрировали новые широкие возможности в его применении.

Ключевые слова:

*вилдаглиптин
ингибиторы ДПП-4
сахарный диабет 2-го типа
безопасность*

Численность больных сахарным диабетом (СД) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2014 г. достигла 387 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2030 г. СД будет страдать каждый 10-й житель планеты. По данным Государственного регистра, на январь 2015 г. в РФ насчитывалось 4,1 млн больных СД. Между тем результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ в период с 2002 по 2010 г., свидетельствуют о том, что официально зарегистрировано 9–10 млн человек с СД, что составляет около 7% населения [1].

Рост числа пациентов с СД послужил импульсом для создания новых эффективных препаратов для его лечения. Серьезным препятствием на пути эффективного лечения СД2 являлось то обстоятельство, что применяемые до последнего времени в его терапии пероральные сахароснижающие препараты не могли остановить прогрессирование заболевания и восстановить функцию β-клеток, секретирующих инсулин. Кроме того, нет способа воздействия на дисфункцию α-клеток, продуцирующих глюкагон. Проблемой является и наличие ряда нежелательных побочных эффектов (гипогликемии, прибавка массы тела, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, отеки, остеопороз), развивающихся на фоне традиционной сахароснижающей терапии. Имеющаяся у пациента патология печени и почек ограничивает использование многих сахароснижающих средств [2].

Последнее десятилетие охарактеризовалось стремительным ростом популярности ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в лечении СД2. иДПП-4 – это новый класс сахароснижающих препаратов, основное действие которых нацелено на повышение активности

собственных инкретиннов в организме, обеспечивающих лучшее соотношение *преимущество/риск* по сравнению с другими классами препаратов для лечения СД2. Ингибиторы ДПП-4 являются чрезвычайно перспективным классом сахароснижающих препаратов, которые повышают уровень эндогенного инсулина, снижают уровень глюкагона в плазме крови и подавляют глюконеогенез в печени, уменьшают инсулинорезистентность, обеспечивая полноценный гликемический контроль. В 2008 г. в РФ был зарегистрирован новый препарат из группы иДПП-4 – вилдаглиптин. Его эффективность и безопасность доказана многочисленными международными клиническими исследованиями. Все исследования были контролируемые многоцентровыми двойными слепыми с параллельными группами [3]. Вилдаглиптин замедляет деградацию инкретиннов в организме и продлевает действие эндогенных инкретиннов. В результате стимулируется секреция инсулина, только если уровень гликемии превышает норму, подавляется секреция глюкагона, стимулируется пролиферация бета-клеток и благодаря этому восстанавливается до определенной степени истощающийся при СД2 пул бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Вилдаглиптин может использоваться в качестве монотерапии, в двойной или тройной комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами, такими как метформин, тиазолидиндионы, сульфонилмочевина, инсулин.

Ингибиторы ДПП-4 являются чрезвычайно перспективным классом сахароснижающих препаратов, которые повышают уровень эндогенного инсулина, снижают уровень глюкагона в плазме крови и подавляют глюконеогенез в печени, уменьшают инсулинорезистентность, обеспечивая полноценный гликемический контроль

Вилдаглиптин нашел применение в клинической практике из-за эффективного воздействия на гликемический контроль, хорошей переносимости, низкого риска гипогликемии, нейтрального влияния на массу тела [4].

Данные многочисленных исследований показали выраженную сахароснижающую эффективность [5], высокую безопасность, возможность физиологическим путем регулировать функцию β - и α -клеток [6].

Традиционно фармакотерапия СД2 оральными сахароснижающими препаратами инициируется метформином. Было продемонстрировано, что после 3 лет лечения приблизительно у 50% пациентов с СД можно достичь приемлемых уровней гликемии при монотерапии, но через 9 лет этот показатель снижается до 25%. Таким образом, становится необходимым применение комбинированной терапии. В течение последних десятилетий сочетание метформина с сульфонилмочевиной было наиболее частым, а порою единственной комбинацией оральной сахароснижающей терапии. Затем в практику вошли меглитиниды, глитазоны и ингибиторы альфа-глюкозидазы, но все упомянутые группы оральных сахароснижающих препаратов были ассоциированы с различной степенью нежелательных или даже тяжелых сердечно-сосудистых событий. В дальнейшем были синтезированы иДПП-4, которые стали с успехом применяться в качестве препаратов первой линии лечения СД2 и оказались способными улучшить функцию эндотелия, снизить уровни маркеров воспаления и оксидативный стресс, уменьшить риск развития ишемии, реперфузионного повреждения и атеросклероза. Кроме того, сообщалось о повышении уровня адипонектина, снижении гиперлипидемии и артериального давления на фоне лечения вилдаглиптином. Таким образом, была продемонстрирована эффективность и безопасность вилдаглиптина, применяемого при инициации лечения СД2 [7].

Хотя иДПП-4 чаще рекомендуются в качестве второй линии терапии у больных СД2, существуют убедительные данные об их успешном использовании в качестве первоначальной терапии в повседневной клинической практике. М.Р. Yavgoroulou с соавт. (2015) провели 12-месячное клиническое исследование амбулаторных пациентов с СД2, используя вилдаглиптин в качестве препарата первой линии. Девяносто одному пациенту с впервые выявленным СД2 в амбулаторных условиях была назначена монотерапия вилдаглиптином в дозе 100 мг в день в течение 4 мес. с последующим наблюдением 1 раз в 4 мес. в течение года. Пациентам добавляли метформин или глимеиприд в соответствии с уровнем HbA1c. Уровень HbA1c на монотерапии вилдаглиптином значительно снизился ($8,16\% \pm 1,60$ до $7,52\% \pm 1,60$, $p < 0,001$). 39% пациентов достигли целевого уровня HbA1c $\leq 7,0\%$ к концу 4-го месяца исследования. Среднее изменение HbA1c достоверно коррелировало с исходными значениями ($r = -0,51$, $p < 0,001$). В конце исследования 35% пациентов оставались на монотерапии вилдаглиптином, остальным потребовалась дополнительная сахароснижающая терапия. Таким образом, вилдаглиптин хорошо переносится в качестве монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, но большинство пациентов требуют усиления сахароснижающего лечения в динамике [8].

СД2 является прогрессирующим заболеванием, и монотерапия не обеспечивает прочного гликемического контроля в долгосрочной перспективе. Сульфонилмочевина, имеющая 60-летнюю историю применения, традиционно использовалась как препарат второй линии, который добавляется к метформину при ухудшении гликемического контроля. Тем не менее ее использование связано с нежелательными побочными эффектами, в т. ч. повышенным риском гипогликемии и приростом массы тела. иДПП-4 – тот класс препаратов, который не уступает сульфонилмочевине по эффективности, но не вызывает гипогликемии или увеличения веса, лишен множества побочных эффектов и, как показали большие проспективные исследования, не увеличивает сердечно-сосудистых рисков. Таким образом, вилдаглиптин все чаще позиционируется как средство второй и даже первой линии в лечении СД2. Несмотря на то что оба класса препаратов имеют свои преимущества, выбор зависит от особенностей каждого конкретного пациента, но большинство из них все же предпочитают иДПП-4 [9].

**После 3 лет лечения метформином
приблизительно у 50% пациентов с СД
можно достичь приемлемых уровней гликемии
при монотерапии, но через 9 лет
этот показатель снижается до 25%**

Физиологически обоснована комбинация метформина и вилдаглиптина, которая позволяет воздействовать на основные патогенетические механизмы развития СД2. К клиническим преимуществам сочетанного использования вилдаглиптина и метформина относятся потенцирование и усиление сахароснижающего эффекта, низкий риск гипогликемий, отсутствие прибавки массы тела пациента, сохранение плеiotропных эффектов метформина, предполагаемая способность сохранять и восстанавливать функцию β -клеток. Кроме того, в последнее время появляются данные о способности метформина усиливать синтез ГПП-1. Таким образом, метформин и вилдаглиптин могут синергично усиливать и продлевать инкретиновую активность [10].

С целью оценить эффективность и безопасность вилдаглиптина как дополнение к терапии инсулином или метформином у пациентов с неадекватным контролем СД, Т. Hirose с соавт (2015) провели 12-недельное плацебо-контролируемое исследование. Пациенты были рандомизированы на получающих к вышеуказанной терапии вилдаглиптин 50 мг два раза в день или лечение плацебо в соотношении 1:1. Первичной конечной точкой было изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным. Вторичные конечные точки включали долю пациентов, достигших целевого уровня HbA1c $\leq 6,5\%$, $<7,0\%$ и $<7,0\%$ у пациентов с исходным уровнем HbA1c $\leq 8,0\%$, а также нормогликемии натощак через 12 нед. лечения. Для констатации любых возникающих неблагоприятных событий и серьезных нежелательных явлений или гипогликемии проводился регулярный мониторинг. Из 156 пациентов

96,8% завершили исследование (группа вилдаглиптина, $n = 76$; плацебо, $n = 75$). Демографические и клинические данные пациентов были исходно сопоставимы между группами. Добавление вилдаглиптина привело к статистически значимому снижению HbA1c во всех группах после 12 нед. лечения ($-1,01 \pm 0,06\%$, $p < 0,001$). Средний уровень гликемии натощак также снизился ($-1,2 \pm 0,2$ ммоль/л, $p < 0,001$). Общая частота нежелательных явлений была сопоставимой между группами (вилдаглиптин – 46,2%, плацебо – 43,6%). Частота гипогликемии была низкой, о случаях тяжелой гипогликемии не сообщалось. В целом вилдаглиптин хорошо переносился, профиль безопасности оказался аналогичным плацебо в данной популяции пациентов [11].

Не существует консенсуса относительно лечения пациентов с СД2 с недостаточным контролем углеводного обмена с помощью двойной комбинации сахароснижающих препаратов. Рекомендуемые средства для тройной комбинированной терапии должны обладать минимальным риском побочных эффектов, таких как увеличение веса и гипогликемии. Обзор базы данных PubMed, проведенный А.Н. Barnett с соавт., имел целью определить клинические преимущества тройной комбинированной пероральной терапии СД, включающей ингибитор ДПП-4 (ноябрь 2013 г. по январь 2015 г.). Исследования включали взрослых пациентов с СД2, получавших тройную комбинацию пероральных сахароснижающих препаратов, включающих иДПП-4 (в т. ч. вилдаглиптин), более 18 нед. В общей сложности в обзор были включены 17 клинических исследований, оценивающих эффективность вилдаглиптина в сочетании с метформином, сульфонилмочевой, тиазолидиндионами или ингибиторами SGLT2. При добавлении вилдаглиптина к терапии данными препаратами (тройная комбинация) улучшился гликемический контроль и отмечалась хорошая переносимость. Рост случаев гипогликемии регистрировался лишь при использовании в комбинации сульфонилмочевина. Тройная пероральная комбинация сахароснижающих препаратов, включающая вилдаглиптин, является не только допустимым вариантом лечения пациентов с СД2, но и хорошей альтернативой инсулинотерапии. Эту комбинацию оправданно назначать, когда во главу угла ставится вопрос избежания гипогликемии [12].

Хотя иДПП-4 чаще рекомендуются в качестве второй линии терапии у больных СД2, существуют убедительные данные об их успешном использовании в качестве первоначальной терапии в повседневной клинической практике

В urgentных ситуациях оправданным является введение инсулина с вилдаглиптином во избежание риска развития нарушений ритма и гипогликемий, способных усугубить развитие основного заболевания. Приводим собственные данные о применении вилдаглиптина и инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом

2-го типа и инфарктом миокарда. В исследовании приняли участие 38 больных с острым инфарктом миокарда и СД2, со средним возрастом $57,4 \pm 4,7$ года, госпитализированных в отделение кардиореанимации с инфарктом миокарда и имеющих декомпенсацию углеводного обмена. Средний уровень гликемии в момент поступления составил $13,7 \pm 3,8$ ммоль/л, средний уровень гликированного гемоглобина, определенный в дальнейшем, составил $8,1 \pm 0,6\%$. Группу контроля составили 18 пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа, средний возраст $58,2 \pm 3,9$ года. Пациентам основной группы была назначена сахароснижающая терапия вилдаглиптином вкупе с режимом низких доз инсулина, группе контроля – инсулинотерапия (в обеих группах – только инсулин короткого действия). Безопасность терапии оценивалась по количеству и тяжести гипогликемических состояний реакций (клинически или лабораторно при снижении уровня гликемии ниже 3,3 ммоль/л). У пациентов, получающих вилдаглиптин с инсулинотерапией, число гипогликемических реакций в течение 2 суток составило 9,7%, в контрольной группе – 12,9%. Нарушения сердечного ритма в основной группе отмечены у 17,5%, в группе контроля – 24,1% пациентов. Средняя доза вводимого инсулина в основной группе была на 14,6% меньше, чем в группе сравнения. Следовательно, комбинированная терапия углеводного обмена вилдаглиптином и инсулином у пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом представляется более эффективной и безопасной, чем монотерапия инсулином с использованием режима малых доз [13].

Изучая профиль безопасности вилдаглиптина в отношении сердечно-сосудистых рисков, кардиоваскулярных событий и сердечной недостаточности у пациентов с СД2, G. McInnes с соавт. (2015) провели ретроспективный метаанализ 40 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований вилдаглиптина (суммарно – 17 446 пациентов). Первичной конечной точкой было возникновение серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая летальность). Вновь развившиеся кардиоваскулярные события (в т. ч. требующие госпитализации) являлись вторичной конечной точкой. Отношение рисков (ОР) для вилдаглиптина (50 мг однократно или два раза в день) по сравнению с иными иДПП-4 и плацебо было рассчитано с использованием метода Мантель – Хензела. Из 17 446 пациентов 9 599 получили вилдаглиптин, 7 847 вошли в группу сравнения. Средний возраст пациентов составил 57 лет, индекс массы тела – $30,5 \text{ кг/м}^2$ (около 50% страдали ожирением), уровень гликозилированного гемоглобина – 8,1%, стаж СД2 – 5,5 года. Подтвержденные кардиоваскулярные события имели место у 41 (0,43%) пациента, получающего вилдаглиптин, и 32 (0,45%) – у получающих иные иДПП-4 (ОР: 1,08 (95% ДИ 0,68–1,70)). Этот крупный метаанализ показал, что применение вилдаглиптина не связано с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий. Кроме того, данный анализ не обнару-

жил повышения риска развития сердечной недостаточности у пациентов, получающих вилдаглиптин [14].

СД является одним из факторов риска развития атеротромбоза. S. Khan с соавт. (2015) попытались изучить в эксперименте эффекты вилдаглиптина на факторы свертывания крови, ассоциированные с СД. Исследование проводилось в течение 3 нед., определялись активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, уровень фибриногена и воспалительные маркеры, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли TNF-альфа и липидный профиль, уровни тромбоцитов и лейкоцитов, фибринолитическая активность плазмы. Вилдаглиптин значительно снижал уровни холестерина, триглицеридов, фибриногена, С-реактивного белка и фактора TNF-альфа, увеличивал АЧТВ. Как видно из данного исследования, вилдаглиптин оказывал влияние на биомаркеры, связанные с прогрессированием тромбоза, он способен предотвращать развитие тромбоза, воспаления и гиперкоагуляции, связанные с СД [15].

Ингибиторы ДПП-4 – класс препаратов, который не уступает сульфонилмочевине по эффективности, но не вызывает гипогликемии или увеличения веса, лишен множества побочных эффектов и, как показали большие проспективные исследования, не увеличивает сердечно-сосудистых рисков

Вилдаглиптин оказывает благотворное воздействие на функцию эндотелия. Исследование Cosenso- L.N. Martin с соавт. (2015) было направлено на оценку влияния вилдаглиптина на функцию эндотелия и артериальную жесткость у больных с СД2 и артериальной гипертензией. 50 пациентов в возрасте свыше 35 лет с СД2 и АГ без сердечно-сосудистых заболеваний были случайным образом распределены на две группы: 1-я группа получала вилдаглиптин с метформином, 2-я группа – глибенкламид с метформином. Определялись уровни гликемии, гликозилированного гемоглобина, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, креатинина, АЛТ, С-реактивного белка и микроальбуминурии. Проводилось 24-часовое мониторирование артериального давления, а также оценка функции эндотелия и артериальной жесткости в обеих группах до и через 12 нед. от начала лечения. Полученные результаты продемонстрировали, что вилдаглиптин улучшает функцию эндотелия у больных с СД 2-го типа и гипертензией по сравнению с получающими глибенкламид независимо от степени гликемического контроля [16].

СД тесно ассоциирован с ишемической болезнью сердца либо посредством прямого воздействия гипергликемии, либо опосредованно через дислипидемию. M.R. Hissa с соавт. (2015) сравнили эффекты вилдаглиптина и гликлазида на липидный профиль до и после стандартной углеводной нагрузки на гликемический контроль и оксидативный стресс у больных СД2, получающих метформин и не имеющих адекватного гликемического кон-

троля. В 16-недельном исследовании 36 пациентов были рандомизированы на получающих гликлазид в дозе 30–120 мг/сут или вилдаглиптин 100 мг/сут. В конце исследования у получающих вилдаглиптин отмечался более высокий уровень ЛПВП по сравнению с получающими гликлазид (62,3 против 51,3 мг/дл, $p = 0,021$); также отмечалось уменьшение веса у пациентов, получающих вилдаглиптин и увеличение – в группе гликлазида (-0,3 против 1,4 кг, $p = 0,048$). Уровни HbA1c оказались ниже в группе вилдаглиптина по сравнению с получающими гликлазид (-1,7 против +2,3%, $p = 0,031$), однако различий в количестве пациентов, достигших целевого гликозилированного гемоглобина <7%, не отмечалось (50 против 61,1%, $p = 0,738$). Только в группе вилдаглиптина в конце исследования оказались сниженные значения эндогенного инсулина (599,6 против 705,59 пг/мл в начале исследования, $p = 0,021$), глюкагона (46,6 против 65,2 пг/мл, $p = 0,004$) и малонового диальдегида – маркера оксидативного стресса (8,0 против 9,0 нмоль/мл, $p = 0,035$). Пациенты, получающие вилдаглиптин, продемонстрировали более высокий уровень ЛПВП в конце исследования, отрицательную динамику веса, снижение уровней инсулина, глюкагона и маркеров оксидативного стресса [17].

Артериальная гипертензия и СД2 являются одними из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Фармакотерапия СД должна не только улучшить контроль гликемии, но и обеспечить глюкозозависимые сердечно-сосудистые эффекты. Центральное аортальное систолическое артериальное давление является важным параметром оценки сердечно-сосудистого риска. Описан эффект вилдаглиптина на центральное аортальное САД у 54-летней женщины с гипертензией и СД. До и после назначения вилдаглиптина ей была выполнена аппланационная тонометрия, которая косвенно оценивает артериальную жесткость путем расчета центрального аортального САД и индекса аугментации. После 3 мес. лечения вилдаглиптином центральное САД и индекс аугментации достоверно снизились. Кроме того, улучшился гликемический контроль. Этот случай демонстрирует независимый позитивный эффект вилдаглиптина на параметры артериальной жесткости у пациентов с артериальной гипертензией и СД [18].

иДПП-4 оказывают основное действие с помощью инкретинового механизма, но эффекты вилдаглиптина на липидный обмен остаются необъясненными. Цель исследования M. Mасаuley с соавт. (2015) заключалась в изучении воздействия вилдаглиптина на стеатоз печени, маркерами которого служили изменения уровня печеночных триглицеридов и чувствительности к инсулину. В 6-месячное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование были включены 44 пациента с СД 2-го типа и уровнем гликозилированного гемоглобина $\leq 7,6\%$, находящиеся на терапии метформином. Им был добавлен вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в день или плацебо в течение 6 мес. Оценивались уровни триглицеридов печени и чувствительность к инсулину. Среднее содержание уровня триглицеридов натощак снизилось на 27% в группе вилдаглиптина ($7,3 \pm 1,0\%$ (базовый

уровень)) до $5,3 \pm 0,9\%$ (конечная точка), в группе плацебо никаких изменений не отмечалось ($p = 0,013$). В группе вилдаглиптина средняя концентрация глюкозы в плазме натощак снизилась на $-1,0$ ммоль/л ($p = 0,018$) по сравнению с плацебо; уровень аланинаминотрансферазы снизился с $27,2 \pm 2,8$ до $20,3 \pm 1,4$ МЕ/л ($p = 0,0007$). Чувствительность к инсулину оставалась сходной в каждой группе в начале исследования ($3,24 \pm 0,30$ против $3,19 \pm 0,38$ мг/кг/мин) и в дальнейшем не изменилась (скорректированное среднее изменение $0,26 \pm 0,22$ против $0,32 \pm 0,22$ мг/кг/мин; $p = 0,86$). Средняя масса тела снизилась на $1,6 \pm 0,5$ против $0,4 \pm 0,5$ кг в группах вилдаглиптина и плацебо соответственно ($p = 0,08$). Это исследование показало, что терапия вилдаглиптином в течение 6 мес. приводит к клинически значимому снижению уровня печеночных триглицеридов, не связанному с изменением массы тела и периферической чувствительности к инсулину [19].

Экспериментальные данные продемонстрировали позитивные эффекты применения вилдаглиптина при циклоsporин-индуцированной гепатотоксичности. Функцию печени оценивали путем измерения сывороточных уровней АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы и альбумина, маркеров окислительного стресса, а также гистопатологических изменений. О циклоsporин-индуцированной гепатотоксичности свидетельствовало увеличение сывороточных уровней АСТ, АЛТ и γ GT, уменьшение сывороточного альбумина и значительные изменения в архитектонике печени. Кроме того, отмечалось значительное увеличение уровней тиобарбитуровой кислоты, снижение концентрации супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатиона, повышенная экспрессия белков Bax и Bcl2, высокая активность транскрипционного фактора NF- κ B и повышенная концентрация ДПП-4. После назначения вилдаглиптина значительно улучшились все биохимические параметры, вызванные введением циклоsporина. Следовательно, вилдаглиптин обладает высоким потенциалом гепатопротекции путем снижения окислительного стресса, активности ДПП-4, апоптоза и воспаления [20].

Физиологически обоснована комбинация метформина и вилдаглиптина, которая позволяет воздействовать на основные патогенетические механизмы развития СД2

Выбор пероральных сахароснижающих препаратов у пациентов с СД и хронической почечной недостаточностью (ХПН) крайне ограничен. Опубликованы несколько исследований, оценивающих долгосрочный гликемический контроль с использованием вилдаглиптина у больных СД с терминальной стадией ХПН. В частности, J. Meigs с соавт. (2015) оценивали безопасность и эффективность терапии вилдаглиптином в течение 2 лет у пациентов с СД2 и ХПН. В исследовании приняли участие пациенты с ХПН, нуждающиеся в диализе, с уровнем фруктозамина

$\geq 20\%$. Им назначался вилдаглиптин в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 2 лет; оценивалась динамика сухого веса и уровни фруктозамина. 32 пациентам (24 мужчинам и 8 женщинам) в возрасте от $68,3 \pm 1,9$ года был исходно назначен вилдаглиптин 50 мг один раз в день, но у 15 из них доза была в дальнейшем увеличена до 50 мг два раза в день. Уровень фруктозамина через 2 года значительно снизился (на $2,6 \pm 0,6\%$; с $22,4 \pm 0,6\%$ от начала исследования до $19,8 \pm 0,4\%$). У 15 (46,9%) из 32 пациентов уровень фруктозамина составил $<20\%$. Сухой вес изменился незначительно (на $1,3 \pm 0,8$ кг в течение 2 лет). Побочных эффектов, связанных с лечением вилдаглиптином, не отмечалось. Таким образом, вилдаглиптин является перспективным и безопасным методом лечения у пациентов с СД2 и ХПН [21].

Фармакотерапия СД должна не только улучшать контроль гликемии, но и обеспечить глюкозозависимые сердечно-сосудистые эффекты

E. Bekiari с соавт. (2015) провели систематический обзор и метаанализ информации, посвященный эффективности и безопасности вилдаглиптина для лечения СД2; использовались базы поиска MEDLINE, EMBASE, Кохрановская библиотека и веб-сайт производителя препарата для рандомизированных контролируемых испытаний вилдаглиптина у пациентов с СД 2-го типа. В метаанализ были включены 69 исследований, в которых приняли участие 28 006 пациентов. По сравнению с плацебо уровень HbA1c на терапии вилдаглиптином достоверно снижался без увеличения риска гипогликемии (ОР 0,83; 95% ДИ от 0,59 до 1,16). Вилдаглиптин не увеличивал частоту панкреатита (ОР 0,97; 95% ДИ от 0,37 до 2,53), других серьезных нежелательных явлений (ОР 0,98; 95% ДИ от 0,88 до 1,09) или летального исхода (ОР 1,10, 95% ДИ от 0,75 до 1,61). Отношение шансов (ОШ) развития сердечной недостаточности, а также сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий составило 0,77 (95% ДИ от 0,46 до 1,30) и 0,91 (95% ДИ от 0,73 до 1,14) соответственно. Таким образом, вилдаглиптин является эффективным и безопасным методом лечения для пациентов с СД 2-го типа как в моно-, так и комбинированной терапии [22].

Чтобы оценить риск развития инфекций при лечении больных СД2 вилдаглиптином, W. Yang с соавт. (2015) провели поиск с помощью электронных баз данных, где критериями включения были длительность исследования у пациентов с СД2 не менее 12 нед. и наличие у них данных об инфекциях, развившихся в период лечения сахароснижающим препаратом. Из 2 181 найденных в базе исследований 74 были включены в окончательный анализ. Риск развития инфекции для вилдаглиптина оказался сопоставимым с плацебо (ОР = 0,97, 95% ДИ, 0,91 до 1,04, $p = 0,40$), метформином (ОР = 1,22, 95% ДИ, от 0,95 до 1,56, $p = 0,12$), сульфонилмочевинной (ОР = 1,09, 0,93 до 1,29, $p = 0,29$), тиазолидиндионами (ОР = 0,86, 95% ДИ, от

0,65 до 1,14, $p = 0,29$) и ингибиторами альфа-глюкозидаз ($OR = 1,03$, 95% ДИ от 0,33 до 3,22, $p = 0,96$). Таким образом, подтверждена безопасность лечения вилдаглиптином и в этом отношении [23].

Управление диабетом во время соблюдения постов (в частности, Рамадана) является сложной задачей для врача с точки зрения минимизации риска гипогликемии. По сравнению с препаратами сульфонилмочевины, которые несут высокий и значительный риск гипогликемии, вилдаглиптин продемонстрировал более низкий риск ее развития во время поста, когда вынужденно соблюдается диетический режим. Врач должен брать во внимание сахароснижающее действие препаратов во время соблюдения постов, особенно их прием натошак, чтобы минимизировать риск гипогликемии у пациентов с СД2. Тяжелые эпизоды гипогликемии отмечались в ряде исследова-

ний, посвященных использованию сульфонилмочевины и тиазолидиндионов во время поста. Исследование К.М. Aziz (2015) убедительно продемонстрировало безопасность, эффективность и низкий риск гипогликемии, связанный с приемом вилдаглиптина [24].

Таким образом, вилдаглиптин успешно применяется в качестве инициации или комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа, обладает плеiotропным действием, обеспечивает сердечно-сосудистую безопасность, эффективен при патологии печени и почек, оказывает позитивное воздействие при артериальной гипертензии и нарушениях липидного обмена, имеет низкий риск гипогликемий. Это обеспечивает возможность его использования при коморбидной патологии и определяет высокую приверженность пациентов к такому лечению.



ЛИТЕРАТУРА

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Вып. 7. М., 2015.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. М., 2010. С. 92.
- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2011, 704 с.
- Chen XW, He ZX, Zhou ZW, Yang T, Zhang X, Yang YX, Duan W, Zhou SF. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015 Jul 15. doi: 10.1111/1440-1681.12455.
- Garber A et al. "Effects of Vildagliptin on Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a Sulphonylurea". *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008, 10: 1326-463.
- Анциферов МБ. Клинические аспекты применения ИДПП-4 в комбинации с метформином: преимущества для разных групп пациентов. *Фарматека*, 2011, 3(216): 50-55.
- Fisman EZ, Tenenbaum A. Antidiabetic treatment with gliptins: focus on cardiovascular effects and outcomes. *Cardiovasc Diabetol*, 2015 Sep 29, 14: 129. doi: 10.1186/s12933-015-0294-0.
- Yavropoulou MP, Pikilidou M, Kotsa K, Michopoulos A, Papakonstantinou E, Yovos JG. Efficacy and tolerability of vildagliptin as first line treatment in patients with diabetes type 2 in an outpatient setting. *J Diabetes Metab Disord*, 2015 Aug 22, 14: 68. doi: 10.1186/s40200-015-0194-6.
- Deacon CF, Lebovitz HE. A Comparative Review of DPP-4 Inhibitors and Sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab*, 2015 Nov 24. doi: 10.1111/dom.12610.
- Bosi E, et al. Effects of Vildagliptin on Glucose Control Over 24 Weeks in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin. *Diabetes Care*, 2007, 30: 890-95.
- Hirose T, Suzuki M, Tsumiyama I. Efficacy and Safety of Vildagliptin as an Add-on to Insulin with or without Metformin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 12-week, Double-Blind, Randomized Study. *Diabetes Ther*, 2015 Dec, 6(4): 559-571.
- Barnett AH, Charbonnel B, Moses RG, Kalra S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(10): 1919-31. doi: 10.1185/03007795.2015.1081589.
- Моргунов Л.Ю. Возможность применения вилдаглиптина в комбинации с инсулинотерапией у пациентов с острым инфарктом миокарда. Материалы IV Международного Форума кардиологов и терапевтов. Москва, 2014, стр. 145.
- McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, Shao Q, Kothny W. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*, 2015 Nov, 17(11): 1085-92. doi: 10.1111/dom.12548.
- Khan S, Khan S, Panda BP, Akhtar M, Najmi AK. Potential effects of vildagliptin on biomarkers associated with prothrombosis in diabetes mellitus. *Expert Opin Ther Targets*, 2015 Dec, 19(12): 1607-16. doi: 10.1517/14728222.2016.1086338.
- Cosenso-Martin LN, Giollo-Junior LT, Martinelli DD, Cesarino CB, Nakazono MA, Cipullo JP, Vilela-Martin JF. Twelve-week randomized study to compare the effect of vildagliptin vs. glibenclamide both added-on to metformin on endothelium function in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetol Metab Syndr*, 2015 Aug 26, 7: 70. doi: 10.1186/s13098-015-0062-z.
- Hissa MR, Cavalcante LL, Guimarães SB, Hissa MN. A 16-week study to compare the effect of vildagliptin versus gliclazide on postprandial lipoprotein concentrations and oxidative stress in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Diabetol Metab Syndr*, 2015 Jul 11, 7: 62. doi: 10.1186/s13098-015-0058-8.
- Cosenso-Martin LN, Giollo-Junior LT, Vilela-Martin JF. DPP-4 Inhibitor Reduces Central Blood Pressure in a Diabetic and Hypertensive Patient: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*, 2015 Jul, 94(27): e1068. doi: 10.1097/MD.0000000000001068.
- Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, Thelwall PE, Al-Mrabeh A, Schweizer A, Foley JE, Taylor R. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015 Apr, 100(4): 1578-85. doi: 10.1210/jc.2014-3794.
- El-Sherbeeny NA, Nader MA. The protective effect of vildagliptin in chronic experimental cyclosporine A-induced hepatotoxicity. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015 Aug 24: 1-6. [Epub ahead of print]
- Mera J, Okada E, Okuda M, Ota T, Sibata S, Uchida S. Long-term efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis. *J Diabetes Metab Disord*, 2015 Nov 5, 14: 83. doi: 10.1186/s40200-015-0214-6.
- Bekiaris E, Rizava C, Athanasiadou E, Papatheodorou K, Liakos A, Karagiannis T, Mainou M, Rika M, Boura P, Tsapas A. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*, 2015 Dec 29. Epub ahead of print.
- Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015 Sep 29. doi: 10.1002/dmrr.2723.
- Aziz KM. Fasting during Ramadan: efficacy, safety, and patient acceptability of vildagliptin in diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2015 Apr 16, 8: 207-11. doi: 10.2147/DMSO.S54683.

А.С. АМЕТОВ, д.м.н., профессор, Я.В. ПУГОВКИНА, Н.А. ЧЕРНИКОВА, к.м.н.
Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

УПРАВЛЕНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Роль гипергликемии как независимого предиктора неблагоприятного течения и прогноза острого коронарного синдрома (ОКС) у лиц с сахарным диабетом (СД) и без него [1] сложно переоценить. Данная взаимосвязь широко освещена в литературе [2–13], и дискуссии на этот предмет не теряют актуальности. Заболеваемость и смертность от ИБС у пациентов с СД превышает ожидаемые уровни при простом суммировании рисков, указывая на непосредственное влияние гипергликемии на атеросклеротический процесс [14–16]. При этом стоит отметить, что у пациентов без СД гипергликемия ассоциирована с худшими клиническими исходами и более высокой смертностью от всех причин по сравнению с пациентами, страдающими сахарным диабетом [17–21]. Повышение сахара крови на момент поступления, как правило, воспринимается как реакция на стресс при остром состоянии, однако в ряде случаев может служить маркером уже существующего, но еще не диагностированного сахарного диабета 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) [22]. По данным обсервационных исследований, гипергликемия встречается у 32–38% пациентов в стационаре [23, 24], у 41% тяжелых пациентов с острым коронарным синдромом [25], у 44% пациентов с сердечной недостаточностью [25] и у 80% пациентов после хирургического вмешательства на коронарных артериях [26, 27].

Ключевые слова:

контроль гликемии
острый коронарный синдром
сахарный диабет 2-го типа
глюкометр

МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ГЛЮКОЗОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ОКС

Острая гипергликемия приводит к дополнительной структурной, метаболической и функциональной перестройке сердечно-сосудистой системы в условиях ОКС, угнетает компенсаторные адаптационные механизмы.

Повышение уровня глюкозы в плазме крови способно индуцировать электрофизиологические изменения миокарда, благоприятствующие возникновению аритмий, в т. ч. фатальных [28]. Это согласуется с данными, полученными на здоровых добровольцах, которые свидетельствуют о значительном удлинении интервала QT на фоне острого повышения гликемии [29], что подтверждено *in vitro* на модели работающего сердца крысы [30].

Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в сердечно-сосудистой патологии [31] и является характерной чертой перенесенного инфаркта миокарда [32]. Многие исследования показали, что резкое увеличение гликемии ухудшает функцию эндотелия [33, 34] и тем самым приводит к микроциркуляторной дисфункции и расширению зоны некроза кардиомиоцитов [35]. Данная взаимосвязь обусловлена в первую очередь сокращением высвобождения оксида азота и увеличением выработ-

ки супероксида в эндотелии [36, 37], а также ускоренной пролиферацией гладкомышечных клеток в сосудистой стенке и их миграцией [37, 38].

Кроме того, исследования на животных показали, что острая гипергликемия блокирует феномен ишемического preconditionирования [39]. У пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне сопутствующей гипергликемии отмечается более выраженное ремоделирование сердечной мышцы [40].

Немаловажным следствием острой гипергликемии являются нарушения гемостаза за счет повышения активности тромбоцитов, их адгезии и агрегации [41, 42], сокращения полужизни фибриногена [43], увеличения концентрации фибринопептида А [44], фрагментов протромбина [45], VII фактора свертывания [46], повышения активности ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) [47].

Установлено, что стрессовая гипергликемия ассоциирована с усилением воспалительных реакций и худшим сердечно-сосудистым прогнозом [48]. Крайне любопытен тот факт, что острая гипергликемия у здоровых субъектов, а также у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или явным сахарным диабетом приводит к росту воспалительных маркеров [49–51]. Следуя этой идеологии, можно предположить, что вредное воздействие стрессовой гипергликемии при остром ИМ может также вытекать из его способности увеличивать воспаление [52].

Роль и место окислительного стресса в патогенезе развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний хорошо известны [53]. Механизмы, посредством которых острая гипергликемия оказывает свои неблагоприятные воздействия, вероятно, во многом реализуются

через производство свободных радикалов [54]. Прямые доказательства того связаны с оценкой влияния острой гипергликемии на маркеры окислительного стресса. В литературе сообщалось, что пероральная нагрузка глюкозой приводит к снижению антиоксидантной активности сыворотки [55] и увеличению маркеров окислительного стресса [54]. 3-нитротирозин считается относительно специфичным маркером окислительного повреждения при посредничестве пероксинитритов [56] и, как было показано, независимым предиктором сердечно-сосудистой патологии [57]. Образование 3-нитротирозина обнаружено при острой гипергликемии в артериальной стенке обезьян [58] и в работающем сердце у крыс [59], а также в плазме здоровых испытуемых и больных сахарным диабетом [60, 61].

Убедительные доказательства в отношении гипотезы о том, что в конечном счете окислительный стресс приводит к разрыву атеросклеротической бляшки и активации эндотелиального апоптоза [32]. Таким образом, окислительный стресс, независимо от стадии атеросклероза, по-видимому, представляет собой ключевое явление в прогрессировании острой сосудистой патологии [32].

Несмотря на всю очевидность значимости данной проблемы, в условиях реальной клинической практики контроль гликемии у лиц с острым коронарным синдромом в палатах интенсивной терапии не является приоритетным и зачастую уходит на второй план. Основное внимание уделяется сердечно-сосудистому, респираторному мониторингу и при необходимости соответствующей поддержке, инфузионной терапии, анальгезии.

Среди недостатков контроля гликемии в ОРИТ на сегодняшний день можно выделить:

- отсутствие единых стандартов по контролю глюкозы;
- использование индивидуальных глюкометров различной точности, которые при несоблюдении правил очистки могут служить источником гемоконтактного инфицирования пациентов [62];
- отсутствие оптимального целевого уровня гликемии;
- не производится определение гликированного гемоглобина (HbA1c);
- не проводится непрерывный мониторинг гликемии с оценкой ее вариабельности;
- недооцениваются многочисленные факторы, влияющие на уровень сахара крови: адекватность обезболивания [63], прием лекарственных препаратов [64], искусственное питание, гликозированные растворы, сопутствующие заболевания (помимо сахарного диабета).

На какие моменты следует обратить внимание при контроле сахара крови в ОРИТ:

- у больных с нормализованным периферическим кровообращением определение глюкозы должно проводиться в капиллярной крови. Если микроциркуляция нарушена, то из центральной вены;
- предпочтительно использование высокоточных и надежных глюкометров, обеспечение их постоянной дезинфекции. Процессы дезинфекции, не рекомендованные производителем, могут привести к повреждению глюкометра и недостоверности результатов [65–68];

■ в случае возникновения гипергликемии (при отсутствии указаний на сахарный диабет в анамнезе) следует определить уровень гликированного гемоглобина для решения вопроса о причинах гипергликемии;

■ при сохранении гипергликемии в ходе последовательных измерений следует провести непрерывное мониторирование глюкозы (CGM) с оценкой вариабельности гликемии (стандартного отклонения (SD) и амплитуды гликемического размаха (MAGE)). Определение продолжительности периодов гипер-, гипо- и нормогликемии, а также вариабельности гликемии позволит верно интерпретировать уровень гликированного гемоглобина.

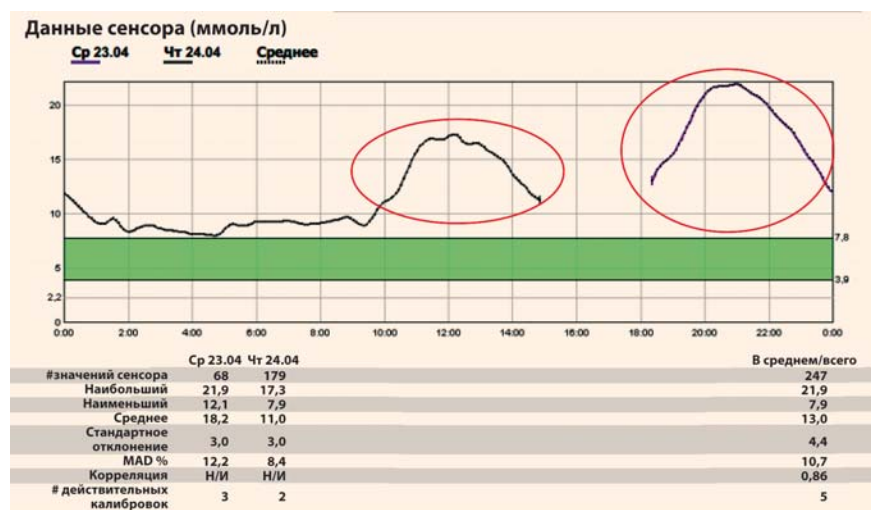
Особое внимание хочется уделить возможности проведения синхронного мониторирования гликемии и ЭКГ (глюкокардиомониторированию). Данное обследование представляет уникальную возможность одномоментного контроля гликемии и сердечного ритма у больных, что позволяет рано выявлять группу риска по развитию желудочковых нарушений ритма, синдрома приобретенного длинного интервала QT и, конечно, оценивать влияние гипогликемии, гипергликемии, резких перепадов гликемии на вариабельность сердечного ритма, функциональное состояние миокарда у данной категории пациентов с последующей разработкой методов профилактики развития фатальных аритмий и внезапной кардиальной смерти [69–77].

Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в сердечно-сосудистой патологии и является характерной чертой перенесенного инфаркта миокарда. Многие исследования показали, что резкое увеличение гликемии ухудшает функцию эндотелия, тем самым приводит к микроциркуляторной дисфункции и расширению зоны некроза кардиомиоцитов

Приведем клинические примеры, основанные на собственном опыте глюкокардиомониторирования у пациентов с ОКС в ОРИТ. Для непрерывного мониторирования гликемии в слепом режиме использовались приборы CGMS Gold и iPro 2 компании Medtronic, США. Контроль гликемии в режиме реального времени и последующая калибровка приборов CGMS осуществлялись при помощи высокоточного и надежного глюкометра Контур ТС (Contour TS) (компания Ascensia Diabetes Care¹). Данный глюкометр соответствует всем требованиям международного стандарта ISO и не требует кодирования, что существенно упрощает эксплуатацию. Объем крови, достаточный для исследования, составляет всего 0,6 мкл, время получения достоверного результата занимает 8 сек, при этом диапазон измерения – 0,6–33,3 ммоль/л. Синхронное мониторирование ЭКГ осуществлялось при помощи прибора Schiller M-100, Швейцария.

Пациент Г. 69 лет поступил в ОРИТ с направительным диагнозом: острый инфаркт миокарда. Сахарный диабет 2-го типа в течение 10 лет. Самоконтроль гликемии проводился нерегулярно. Принимал метформин по 850 мг

¹ Компания Ascensia Diabetes Care была образована в 2016 году в результате приобретения подразделения Bayer Diabetes Care компанией Panasonic Healthcare Holdings.

Рисунок 1. Данные CGMS пациента Г. с СД 2-го типа и ОКС

2 раза в сутки. На предмет поздних осложнений сахарного диабета не обследовался. На момент поступления глюкоза в венозной крови составляла 8,0 ммоль/л (16:54), гликированный гемоглобин 8,4%. В день госпитализации больной сахароснижающей терапией не получал.

В ходе обследования диагноз инфаркта миокарда был подтвержден (отмечалась элевация сегмента ST II, III, aVF, V4-V5, повышение уровня кардиоспецифических ферментов), уточнена заднебоковая локализация. Лечение пациента велось по стандартному протоколу. Начат синхронный мониторинг ЭКГ и гликемии (рис. 1, 2). В 17:20 пациенту начата коронароангиография, которая по техническим причинам не была проведена до конца (завершение манипуляции в 18:00). Контроль гликемии в режиме реального времени при данной манипуляции отсутствовал, соответственно, и сахароснижающую терапию пациент не получал. Непосредственно после возвращения в ОРИТ осуществлялся сердечно-сосудистый мониторинг, респираторный мониторинг, анальгезия, дезагрегационная и антикоагулянтная терапия. На этом фоне болевой синдром был купирован. Следующий контроль гликемии был запланирован на 24 ч, поскольку гипергликемия при поступлении была расценена как незначимая, прием пищи не планировался. Однако по данным CGMS в период с 18 до 23 ч отмечалась гипергликемия с максимальным подъемом сахара крови до 21,9 ммоль/л. Весь этот период времени на ЭКГ регистрируется стойкая тахикардия (рис. 2).

При контроле в 24:00 гликемия 11 ммоль/л. Болевой синдром не рецидивировал. Состояние расценено как тяжелое, стабильное. Терапия плановая. Предполагать высокую гипергликемию за минувший период времени представляется маловероятным.

Утром при контроле в 7:00 гликемия 10,4 ммоль/л, что расценивается как допустимая стрессовая гипергликемия на фоне ОИМ, не требующая коррекции. При этом после завтрака (с 10:00) по данным CGMS у пациента отмечается постепенное нарастание гипергликемии до 17,3 ммоль/л в 12:00 (рис. 1). В этот же период време-

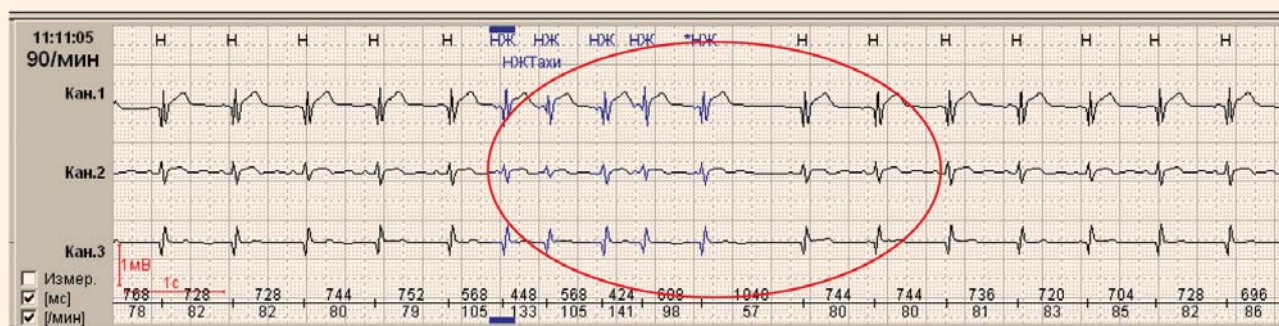
ни у пациента рецидивирует болевой синдром (ранняя постинфарктная стенокардия), на ЭКГ зафиксировано нарушение ритма в виде наджелудочковой тахикардии (рис. 3). Безусловно, данные эпизоды гипергликемии, скрытые от лечащего врача и самого пациента, оказываются неблагоприятными в отношении дальнейшего прогноза. Данный пример еще раз подчеркивает значимость синхронного непрерывного мониторинга гликемии одновременно с ЭКГ, позволяющей более четко выявлять скрытые нарушения, производить своевременную коррекцию, тем самым улучшая прогноз для пациента.

Стоит отметить, что эпизоды гипергликемии не всегда находят свое отражение на ЭКГ. Порой сложно ответить на вопрос: гипергликемия ли спровоцировала или усугубила патологическую реакцию со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушения сердечного ритма/ишемия), или же непосредственно острое коронарное событие привело к росту гликемии в условиях дистресса. Отрицательная ЭКГ-динамика также не всегда сопровождается изменениями гликемической кривой как у пациентов с сахарным диабетом, так и без него.

Пациентка Р. 64 лет поступила в отделение кардиореанимации с подозрением на острый инфаркт миокарда без элевации сегмента ST передней стенки левого желудочка. В анамнезе указания на сахарный диабет 2-го типа, длительность заболевания составляет 14 лет. В течение последних 3 лет получает комбинированную сахароснижающую терапию: Хумулин НПХ 12 ед. утром, 16 ед. в 22 ч, глибенкламид 3,5 мг перед завтраком и ужином. При самоконтроле натошак гликемия 4,1–5,2 ммоль/л. Гликированный гемоглобин 6,6%. Субъективно испытывает

Рисунок 2. Расшифровка данных холтеровского мониторинга ЭКГ пациента Г. с СД 2-го типа и ОКС

Регистрация		Время	
Начало		23.04.2014 17:17:07	
Конец		24.04.2014 14:39:07	
Длительность [ч]		21:22	
ЧСС		Время	Период [ч]
Всего	107606		
Мин ЧСС [мин]	65	12:45:05	
Средняя ЧСС [мин]	82		
Макс ЧСС [мин]	112	18:09:52	
Брадикардия	0		
Макс. период		-	-
Тахикардия	3		
Макс. период		17:25:31	05:34:29
Пауза	0		
Мин RR [мс]	392	18:38:11	
Макс RR [мс]	1208	14:16:01	

Рисунок 3. Эпизод наджелудочковой тахикардии у пациента Г. с СД 2-го типа и ОКС

частые гипогликемические состояния, что подтверждается при заполнении анкеты, направленной на выявление гипогликемий.

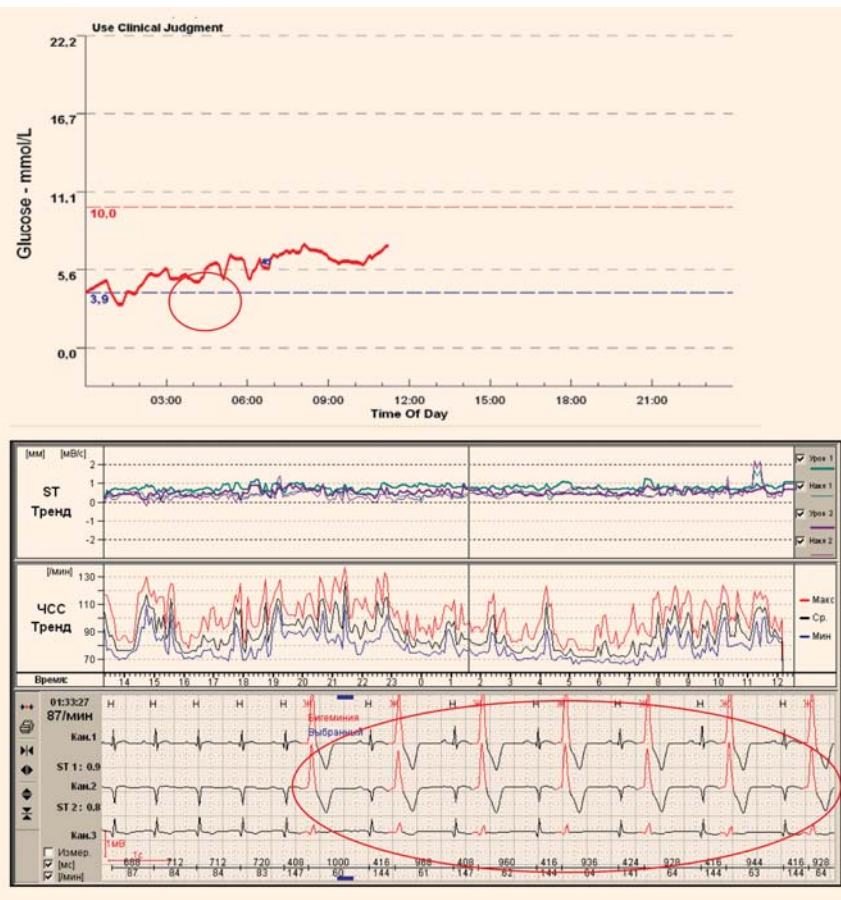
Масса тела увеличилась на 12 кг за последние 5 лет. Острый инфаркт миокарда подтвержден на основании клинической картины, данных ЭКГ, показателей кардиоспецифических ферментов (тропонин положительный, SKI – 1509, MBI – 292 (19,4%)). На момент поступления в ОРИТ гликемия 5,8 ммоль/л. Коррекции привычной сахароснижающей терапии не проводится.

При проведении синхронного глюкокардиомониторирования данной пациентке мы фиксируем эпизод гипогликемии (2,7 ммоль/л) в ночные часы (01:30), который сопровождается практически мгновенным возникновением на ЭКГ желудочковой бигеминии (01:33), динамики сегмента ST не отмечено (рис. 4). До развития гипогликемического состояния у пациентки регистрировались частые эпизоды синусовой тахикардии и единичные суправентрикулярные экстрасистолы, однако желудочковых нарушений ритма не отмечалось, что имеет большое прогностическое значение.

Однако не только гипергликемия и гипогликемические состояния, но и резкие перепады уровня сахара крови могут находить свое отражение на ЭКГ при глюкокардиомониторировании. Приведем еще один клинический пример.

Пациентка Х. 71 года поступила в ОРИТ с клиникой ОКС. В анамнезе сахарный диабет 2-го типа. Регулярно принимала манинил 5 мг перед завтраком и ужином, самоконтроль не проводила. Субъективно гипогликемических состояний не испытывала. На момент поступления гипергликемия 8,8 ммоль/л. Определение уровня гликированного гемоглобина при серии

повторных попыток безуспешно. При обследовании подтверждено наличие острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST нижней стенки левого желудочка. Начата стандартная терапия по протоколу. При КАГ через 35 мин от момента поступления – острая окклюзия ПКА, зоны гипокинезии диафрагмального и базального сегментов миокарда ЛЖ. Выполнена механическая реканализация окклюзии, серия мануальных катетерных тромбоэкстракций, ТЛБАП места окклюзии коронарным баллонным кате-

Рисунок 4. Синхронное глюкокардиомониторирование у пациентки Р. Эпизод гипогликемии, сопровождающийся нарушением ритма сердца в виде желудочковой бигеминии

тером с последующей имплантацией стента. После эндоваскулярного вмешательства в ОРИТ болевой синдром не рецидивировал. Гипергликемия до 22 ммоль/л. Начата непрерывная внутривенная инфузия инсулина (НВИИ) со скоростью 6 ед/ч. Стоит отметить, что ранее пациентке инсулин никогда не вводился. При дальнейшем контроле гликемии ежедневно отмечено быстрое снижение сахара крови (рис. 5), скорость НВИИ постепенно снижена до 2 ед. и в 6:00 полностью прекращена.

При этом на ЭКГ в 02:21, через 3 ч от момента начала непрерывного внутривенного введения инсулина (уровень сахара крови снижен ~ 50%), возникает эпизод желудочковой тахикардии, являющийся неблагоприятным прогностическим признаком.

Даже при своевременном контроле сахара крови по протоколу не всегда принимаются решения по коррекции гипергликемии. В чем причина «клинической инертности» в данном случае? По каким причинам вновь начинает преобладать стратегия «лечение до неудачи», а не «лечение до цели». Перед врачом каждый раз возникает дилемма: с одной стороны, устранение гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом позволяет снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [78, 79], с другой стороны, «стрессовая гипергликемия» при различных острых состояниях считается приспособительной реакцией, обеспечивающей инсулиннезависимые ткани достаточным количеством энергии (например, эритроциты, клетки центральной нервной системы) [80].

Гипергликемия в данном случае является следствием «острых» метаболических перестроек и гормональных изменений в ответ на повреждение и стресс [81, 82] (рис. 6).

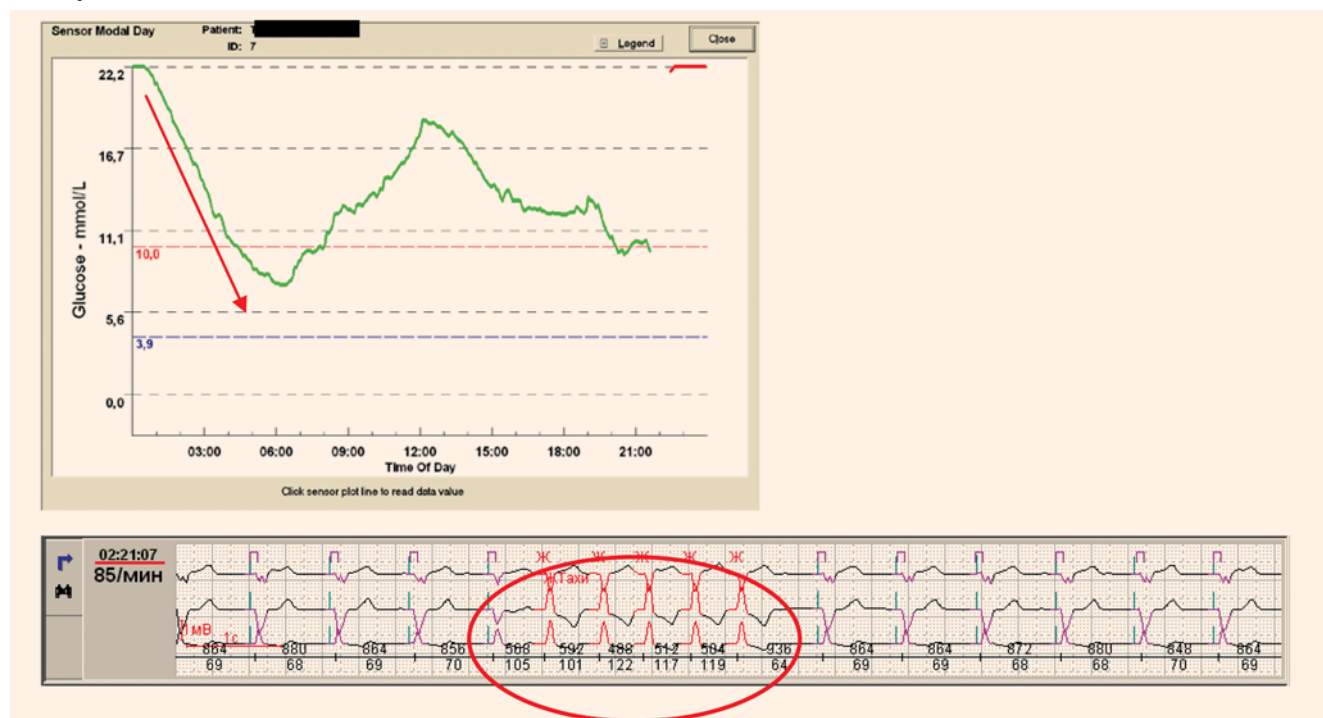
Понимая возможные механизмы, посредством которых гипергликемия ухудшает прогноз острого инфаркта миокарда, мы должны более эффективно управлять развившимся состоянием, тем самым улучшая как краткосрочный, так и отдаленный прогноз ОКС, что имеет большое клиническое, социальное и экономическое значение.

Вопрос коррекции острой гипергликемии при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии в условиях ОРИТ не теряет своей актуальности не одно десятилетие.

Несколько крупных рандомизированных исследований были посвящены вопросу: может ли непрерывное введение инсулина для нормализации уровня глюкозы улучшить исход ОИМ [84]. Полученные результаты оказались весьма противоречивыми, и на сегодняшний день не существует общепризнанного консенсуса по безопасному и эффективному контролю уровня глюкозы крови с помощью непрерывной инфузии инсулина у пациентов с ОИМ. В настоящее время на повестке дня остается 2 ключевых вопроса. Во-первых, какая форма управления острой гипергликемией в период острого инфаркта миокарда наиболее предпочтительна? Во-вторых, каков оптимальный целевой диапазон гликемии у пациентов с ОИМ?

В многоцентровом рандомизированном исследовании The Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) скринингу было подвергнуто 1 240 пациентов с сахарным диабетом и подозрением на острый инфаркт миокарда давностью не более суток. К критериям включения также относились указания на сахарный диабет в анамнезе или гипергликемии на момент поступления 11 ммоль/л и более (группа пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом).

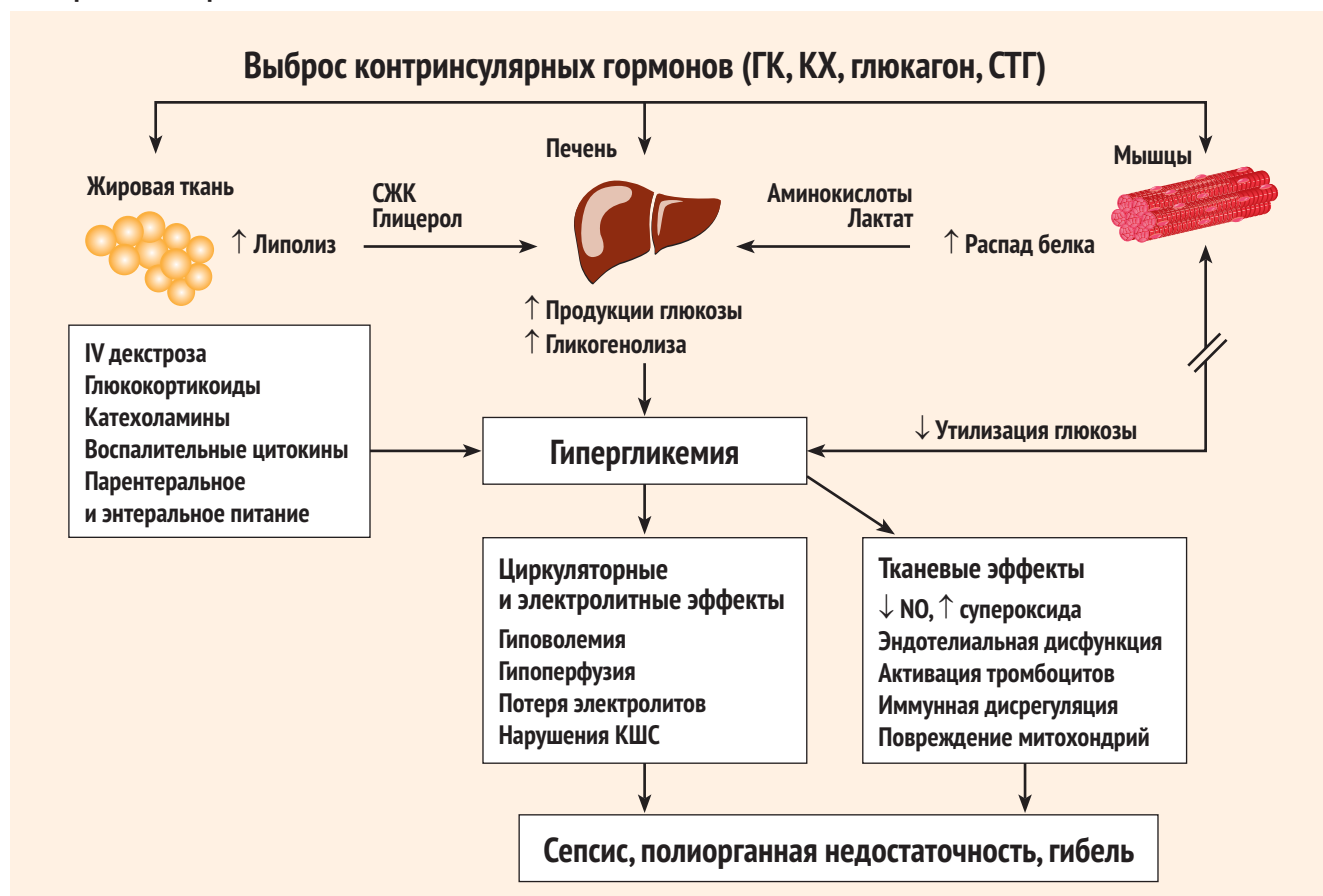
Рисунок 5. Синхронное глюкокардиомониторирование у пациентки Х. Эпизод желудочковой тахикардии на фоне быстрого снижения гликемии



По результатам рандомизировано 620 пациентов, которые, в свою очередь, разделены на две группы в зависимости от тактики сахароснижающей терапии. Больным первой группы от момента поступления и в течение 24 ч проводилась непрерывная инфузия глюкозоинсулиновой смеси, согласно протоколу, с дальнейшим переводом на режим подкожных инъекций инсулина длительностью до 3 мес. Группа контроля оставалась на традиционной терапии. Кардиологическая помощь оказывалась в соответствии с жесткими современными стандартами и достоверно не различалась между группами [85]. Уровень глюкозы в крови был схожим до рандомизации в обеих группах и составлял в среднем около 15,5 ммоль/л, в дальнейшем отмечалось значительное снижение гликемии у пациентов, получающих инфузию глюкозоинсулиновой смеси ($9,6 \pm 3,3$ ммоль/л) по сравнению с группой контроля ($11,7 \pm 4,1$ ммоль/л, $p < 0,0001$). Смертность в течение 3,4 года составила 33% в группе интенсивного контроля и 44% в контрольной группе ($p < 0,011$). На основании полученных данных был сделан вывод, согласно которому при СД 2-го типа инсулинотерапия, начатая в ранние сроки инфаркта миокарда и продолжающаяся в течение длительного времени, может улучшить выживаемость больных по сравнению со стандартным лечением СД при достижении одинакового уровня глюкозы в

крови. Безусловно, снижение смертности на фоне интенсивной сахароснижающей стратегии с использованием глюкозоинсулиновой смеси и дальнейшего подкожного введения инсулина можно считать достоверным. Однако DIGAMI 1 не дало однозначных ответов на вопросы: какой компонент сахароснижающей терапии (в/в инфузия или режим п/к инъекций инсулина, а возможно, и их сочетание) играет ключевую роль в снижении смертности, а также обладает ли инсулин специфическими защитными свойствами в отношении миокарда у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Помимо этого, не стоит забывать об особенностях дизайна данного исследования: включались пациенты как с 1-м, так и со 2-м типом диабета, а как известно, характер течения макроангиопатий у таких групп лиц имеет ряд отличий; часть пациентов с впервые установленным СД имели нормальный уровень гликозилированного гемоглобина, что может свидетельствовать об отсутствии у них истинного сахарного диабета, при этом развившаяся гипергликемия может носить стрессовый характер, указывать на наличие предиабета или же значительные размеры очага некроза миокарда с резким нарушением периферического кровообращения и транзиторными метаболическими нарушениями. В противоположность вышеприведенному CREATE-ECLA – крупнейшее международное исследова-

Рисунок 6. Патогенез стрессовой гипергликемии (адаптировано по Farrokhi F и соавт. [83]). Подходы к коррекции гипергликемии при ОКС



ние, в котором был рандомизирован 20 201 пациент, не обнаружило достоверных различий между инфузией глюкозоинсулинкалиевой смеси в течение 24 ч или стандартной терапией в отношении их влияния на смертность, остановку сердца и кардиогенный шок у пациентов с ОИМ и элевацией сегмента ST [86].

Подтверждения результатов DIGAMI 1 не было получено и в таком известном многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании, как DIGAMI 2, при участии 1 263 человек [87]. В данное исследование включались пациенты с сахарным диабетом 2-го типа и острым инфарктом миокарда. Исходный уровень сахара крови не оказывал влияния на включение пациентов в исследование. Такие пациенты составили основную массу испытуемых – порядка 79%. Участники без анамнеза сахарного диабета с гипергликемией 11 ммоль/л и выше расценивались как впервые выявленный сахарный диабет. Включенные в исследование пациенты были рандомизированы на 3 группы: в 1-й и 2-й группах исходно проводилась в/в инфузия инсулина, затем пациенты из 1-й группы переводились на режим многократных подкожных инъекций инсулина в зависимости от уровня гликемии, пациенты 2-й группы переводились на традиционную терапию. Пациентам из 3-й группы в/в инфузия инсулина не проводилась, лечение осуществлялось согласно традиционным представлениям, на усмотрение лечащего врача. По окончании исследования достоверных различий в уровне смертности между сравниваемыми группами обнаружено не было, и выводы исследования DIGAMI 1 были сочтены неубедительными.

Однако ни одно из ранее проведенных исследований не дает убедительного ответа на вопрос о целесообразности интенсивной коррекции гипергликемии при ИМ у лиц без сахарного диабета. При этом полезно отметить, что интенсивная инсулинотерапия уже показала положительный эффект у больных в критических состояниях, где нормогликемия, а не дозы вводимого инсулина являлись маркерами благотворного влияния интенсивной инсулинотерапии [88].

В последнее время все большую актуальность приобретает также следующий вопрос: только ли гипергликемия вносит столь значимый вклад в течение и прогноз ОИМ? Не стоит ли уделять особое внимание гипогликемическим состояниям, дисгликемии, постпрандиальной гипергликемии, высокой вариабельности сахара крови в течение суток с резкими перепадами от высоких значений к низким. Так, при оценке влияния вариабельности гликемии на прогноз сердечно-сосудистых катастроф, по данным исследования HEART 2D, при участии пациентов с сахарным диабетом и перенесенным острым инфарктом миокарда было обнаружено, что «прандиальная» стратегия инсулинотерапии приводит к уменьшению гликемических экскурсий в среднем на 18% по сравнению с «базальной» стратегией, но это не сопровождается достоверным улучшением прогноза [88].

К сожалению, в настоящее время в связи с отсутствием единого мнения по этому вопросу решение о назначении инсулина и его дозе принимается на основании наиболее вероятного предположения. При этом крайне редко используются системы поддержки принятия решений (подвижные шкалы: простые и сложные, внутрибольничные протоколы, компьютерные алгоритмы).



ЛИТЕРАТУРА

1. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*, 2000, 355: 773-778.
2. Yudkin JS, Oswald GA. Stress hyperglycemia and cause of death in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Br Med J*, 1987, 294: 773.
3. Sewdarsen M, Vythilingum S, Jialal I et al. Prognostic importance of admission plasma glucose in diabetic and non-diabetic patients with acute myocardial infarction. *Q J Med*, 1989, 71: 461-466.
4. Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V et al. Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 1989, 64: 885-888.
5. O'Sullivan JJ, Conroy RM, Robinson K et al. In-hospital prognosis of patients with fasting hyperglycemia after first myocardial infarction. *Diabetes Care*, 1991, 14: 758-760.
6. Mak KH, Mah PK, Tey BH et al. Fasting blood sugar level: a determinant for in-hospital outcome in patients with first myocardial infarction and without glucose intolerance. *Ann Acad Med Singapore*, 1993, 22: 291-295.
7. Leor J, Goldbourt U, Reicher-Reiss H et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in patients without heart failure on admission: incidence, risk factors, and outcome. *SPRINT Study Group. Am J Med*, 1993, 94: 265-273.
8. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ et al. ICONS Investigators. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 1748-1754.
9. Stranders I, Diamant M, van Gelder RE et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 2004, 164: 982-988.
10. Wong VW, Ross DL, Park K et al. Hyperglycemia: still an important predictor of adverse outcomes following AMI in the reperfusion era. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004, 64: 85-91.
11. Hadjadj S, Coisne D, Mauco G et al. Prognostic value of admission plasma glucose and HbA1c in acute myocardial infarction. *Diabet Med*, 2004, 21: 305-310.
12. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei C, Kimura et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J*, 2005, 150: 814-820.
13. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*, 2005, 111: 3078-3086.
14. Волков В.И., Серик С.А. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете 2 типа: эпидемиология, патофизиология и профилактика. *Международный медицинский журнал*, 2006, 4: 41-47.
15. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol.*, 2002, 1: 1-9.
16. Morgan KP, Kapur A, Baett KJ. Anatomy of coronary disease in diabetic patients: an explanation for poorer outcomes after percutaneous coronary intervention and potential target for intervention. *Heart*, 2004, 90: 732-738.
17. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose, independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care*, 1999, 22: 1827-1831.
18. Timmer JR, van der Horst IC, Ottervanger JP, Henriques JP, Hoorntje JC, de Boer MJ et al. Myocardial Infarction Study Group. Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J*, 2004, 148: 399-40.
19. Kadri Z, Danchin N, Vaur L, Cottin Y, Gueret P, Zeller M et al. Major impact of admission glycaemia on 30 day and one year mortality in non-diabetic patients admitted for myocardial infarction: results from the nationwide French USIC 2000 study. *Heart*, 2006, 92: 910-915.
20. Bauters C, Ennezat PV, Tricot O, Lauwerier B, Lallemand R, Saadouni H et al. Stress hyperglycaemia is an independent predictor of left ventricular remodelling after first anterior myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J*, 2007, 28: 546-552.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

ПОДПИСКА • 2016

ВЕДУЩИЕ РОССИЙСКИЕ ИЗДАНИЯ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ
МЕДИЦИНСКОГО
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКОВ

ОФОРМЛЕНИЕ
ПОДПИСКИ
С ЛЮБОГО
НОМЕРА
ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИЮ



ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «РЕМЕДИУМ»

I полугодие 2016 года – **6360 руб.**
Годовая подписка – **12000 руб.**

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «РОССИЙСКИЕ АПТЕКИ»

I полугодие 2016 года – **2688 руб.**
Годовая подписка – **4992 руб.**
Один месяц – **416 руб.**

Вы можете оформить подписку на журнал в любом почтовом отделении
России по каталогам:

«Роспечать», индекс **47277**
«Пресса России», индекс **43043**
«Каталог российской прессы
Почта России», индекс **35611**

«Роспечать», индекс **79739**
«Пресса России», индекс **27871**
«Каталог российской прессы
Почта России», индекс **35612**

ХОТИТЕ ПОДПИСЫВАТЬСЯ СО СКИДКОЙ 10%?

Оформляйте льготную подписку

- > **НА НАШИХ САЙТАХ** www.remedium.ru, www.rosapteki.ru
- > **НА ВЫСТАВКАХ И СЕМИНАРАХ**
пишите заявку на e-mail: podpiska@remedium.ru

**ПОДПИСКУ МОЖНО
ОФОРМИТЬ
у официальных
дилеров:**

Ремедиум Северо-Запад
Санкт-Петербург
тел. (812) 971-7213

Ремедиум-Приволжье
Нижний Новгород
тел. (831) 411-1983

**у наших партнеров –
альтернативных
подписных агентств**

ООО «Информнаука»
тел. (495) 787-3873,
152-5481
www.informnauka.com

ООО «Руспресса»
(495) 729-4700,
(495) 651-8219

**ООО «Деловые
издания»**
тел.: (495) 685-5978

**ООО АП «Деловая
пресса»,**
тел. (495) 665-6892

ЗАО «МК-Периодика»
тел. (495) 672-7089

ООО «Урал-пресс»
(филиалы
в 52 регионах России)
тел. (495) 789-8636
www.ural-press.ru

Беларусь
«Белпочта»,
тел. (375 17) 226-0173,
205-4181

Казахстан
«Дауыс», Алматы
тел. (727) 277-1037
«Казпочта»
www.kazpost.kz
«Прессинформ»
тел. (812) 786-5829

РОЛЬ И МЕСТО РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

В ОПТИМИЗАЦИИ УПРАВЛЕНИЯ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Нерациональное питание не позволяет пациентам с сахарными диабетом 2-го типа (СД2) достигнуть целевых значений гликемических и внегликемических показателей. Цель: оценить метаболические эффекты рационального питания, в т. ч. при использовании специализированного медицинского питания (СМП). Материалы и методы: в рандомизированное клиническое исследование включено 60 пациентов с СД2, получавших двойную комбинацию *метформин + глибенкламид*, разделенных на 2 равные группы. Пациенты основной группы в течение 12 нед. принимали СМП Глюцерна SR, заменявшее основной прием пищи; пациенты группы сравнения – изокалорийное естественное питание. Динамика гликемических и внегликемических параметров изучена через 12 нед. Результаты: использование СМП улучшает гликемический контроль без коррекции фоновой схемы сахароснижающей терапии. Так, в основной группе наблюдалось снижение HbA1c с $7,8 \pm 1,6$ до $6,7 \pm 1,1\%$, гликемии натощак – с $7,5 \pm 1,2$ до $5,9 \pm 0,6$ ммоль/л, постпрандиальной гликемии (ППГ) – с $10,6 \pm 1,0$ до $7,5 \pm 0,5$ ммоль/л, вариабельности гликемии SD – с $2,0 \pm 0,8$ до $1,1 \pm 0,6$ ммоль/л, а также нормализация структуры гликемического паттерна ($p < 0,05$). Прием СМП способствовал улучшению параметров липидограммы ($p < 0,05$). Выводы: использование СМП у пациентов с СД2 и висцеральным ожирением сопровождается положительной динамикой метаболических параметров. Устранение постпрандиальной гипергликемии предопределяет снижение вариабельности гликемии, минимизируя темп прогрессирования СД2.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа
 специализированное медицинское питание
 постпрандиальная гипергликемия
 вариабельность гликемии

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в распоряжении клиницистов имеется несколько классов сахароснижающих препаратов – от эффективно и безопасно используемых в течение многих десятилетий бигуанидов до инновационных диабетологических препаратов – инкретинов, глифлозинов, аналогов инсулина. Однако, несмотря на быструю трансляцию клинических исследований в рутинную эндокринологическую практику и уже накопленную мощную фармакологическую доказательную и клиническую базу, не все пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) достигают целевых индивидуализированных значений гликемии. Основной причиной плохого качества гликемического контроля является назначение высокоэффективных препаратов пациентам, имеющим нерациональное пищевое поведение, при отсутствии коррекции неправильных пищевых привычек в отношении времени приема пищи, величины суточного калоража, распределения его по времени основных приемов пищи, а также квоте пищевых ингредиентов (белки, жиры, углеводы).

В ретроспективе диетотерапия явилась самым первым методом лечения СД2, используемым в комбинации с фитотерапией. Длительное время (до внедрения гайдлайнов, рассматривающих метформин как сахароснижающий препарат первой линии) использование диетотерапии в течение нескольких лет предшествовало назначению стартовой сахароснижающей терапии, что нашло отражение в англоязычном термине *monodiettherapy* (монодиетотерапия). В настоящее время этот вид сахароснижающей терапии имеет лишь ограниченное применение – при плохой переносимости метформина, при имеющихся противопоказаниях к его приему, а также в случае низкой комплаентности пациентов к приему каких-либо фармакологических препаратов. В настоящее время цепочка «диетотерапия → сахароснижающая терапия», предполагающая последовательное и постепенное освоение правил рационального питания прежде назначения сахароснижающей терапии, изменена на схему «диетотерапия + сахароснижающая терапия» с обозначившейся тенденцией к увеличению числа случаев «сахароснижающая терапия без адекватной диетотерапии». Между тем диетотерапия является фундаментом и залогом успешного использования фармакологической терапии.

Роль питания в управлении СД2 имеет непреходящее значение. Нерациональное гиперкалорийное питание способствует развитию висцерального ожирения – фактора риска развития ранних нарушений углеводного обмена и их трансформации в СД2. Нерациональное питание, с

одной стороны, является основным модифицируемым фактором, влияющим на реализацию индивидуального генетического риска, развитие глюкозолипотоксичности и формирование плохой метаболической памяти. С другой стороны, рациональное питание является необходимым и неотъемлемым лечебным компонентом терапии СД2.

Прикладная область медицины – клиническая диетология выделяет специализированное питание, наиболее подходящее пациентам с определенными заболеваниями. Кроме того, развитие промышленной нутрицевтики предопределило создание классификации, подразделяющей лечебное питание на естественное и искусственное. Учитывая положительный терапевтический эффект питания, разработаны варианты специализированного медицинского питания (СМП), предназначенные для пациентов с СД2.

Рациональное питание должно быть изокалорийным, предусматривающим распределение калоража по трем основным приемам пищи с оптимальным соотношением белков, жиров и углеводов. С патогенетической точки зрения для пациента с СД2 важным является ограничение употребления легкоусвояемых углеводов (с целью устранения глюкозотоксичности) и животных жиров (устранение липотоксичности). При этом классическим терапевтическим принципом рационального питания при СД2 должен быть принцип гипокалорийности (снижение суточного калоража на ~500 ккал/сут). При СД2 питание должно быть направлено на поддержание нормального состояния микробиоты – микрофлоры кишечника, состав которой изменяется при висцеральном ожирении и СД2 и при этом может быть скорректирован при использовании пре- и пробиотиков. Кроме того, у пациентов с СД2 чаще в сравнении с общепопуляционными данными отмечается дефицит микроэлементов и витаминов, необходимых для функционирования метаболических процессов. В настоящее время актуальными признаны исследования, направленные на оценку иммунологических свойств пищи. Учитывая иммунологические компоненты патогенеза СД2, необходимо учитывать и иммуномодулирующий эффект питания.

Основной причиной развития макро- и микрососудистых осложнений при СД2 является постпрандиальная гипергликемия и высокая вариабельность гликемии, отмечаемая в постпрандиальный период. При этом избыточное количество легкоусвояемых углеводов в питании обуславливает развитие постпрандиальной гипергликемии и глюкозотоксичности. Нутритивным подходом к решению данной проблемы предусмотрено использование в питании медленноусвояемых углеводов, медленно диссоциирующих на олиго- и моносахариды, в результате чего всасывание моносахаридов замедляется и «смещается» в дистальные отделы кишечника. В результате использования медленноусвояемых углеводов пик постпрандиальной гликемии уменьшается, а профиль постпрандиальной гипергликемии становится более пологим.

Золотым стандартом оценки вариабельности гликемии на протяжении более четырех десятилетий остается показатель MAGE (Mean Average of Glucose Exursion) – средняя амплитуда экскурсий глюкозы. Наряду с показателем

MAGE, наиболее часто используемым в рутинной диабетологической практике, также предложено ~70 других показателей вариабельности гликемии [1]. В настоящее время установлена статистическая значимая корреляция между величиной вариабельности гликемии и частотой развития микро- и макрососудистых осложнений СД2 [2, 3]. Между тем все возрастающий в последние годы интерес диабетологов к проблеме вариабельности гликемии по-новому освящается с позиций окислительного стресса. Установлено, что митохондриальный окислительный стресс сопровождается образованием избыточного количества свободных радикалов кислорода, развитием эпигенетических изменений и формированием плохой метаболической памяти в условиях гипергликемии [4].

Цель исследования. Изучить динамику гликемических и внегликемических параметров метаболического контроля у пациентов с СД2, получающих двойную комбинацию *метформин + глибенкламид*, при возврате к соблюдению принципов рационального питания, в т. ч. с использованием специализированного медицинского питания (СМП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое рандомизированное клиническое исследование включено 60 пациентов с СД2 (31 мужчина, 29 женщин). Средний возраст составил $60,5 \pm 5,9$ года. Длительность заболевания с момента установления диагноза СД2 превышала 5 лет и соответствовала $9,0 \pm 1,8$ года. Пациенты наблюдались в КДЦ ЦКБ №2 АОА РЖД, КДЦ ЦКБ ГА, ГБУЗ ГП №220, ГБУЗ ГП №108, МСЧ №51. Все пациенты прошли индивидуальное или групповое терапевтическое обучение в Школе СД2 (развернутой на базе вышеперечисленных стационаров или в Окружной школе СД2 CAO г. Москвы). У изученных пациентов подтверждено неудовлетворительное качество гликемического контроля (средний исходный уровень $HbA_{1c} = 7,9 \pm 1,4\%$). Пациенты принимали двойную сахароснижающую терапию *метформин + глибенкламид* в максимальной или субмаксимальной дозировке (в виде отдельных препаратов или фиксированной комбинации). Средний ИМТ составил $35,9 \pm 5,4$ кг/м², соотношение окружности талии и окружности бедер и у женщин, и у мужчин соответствовало андрондному типу ожирения.

Все включенные в исследование пациенты прошли обучение в Школе СД2 с разбором модуля «Рациональное питание при СД2» и придерживались правил рационального питания. Разделение на две группы методом проведения методом рандомизации с помощью случайных чисел (1:1). Основную интервенционную группу составили 30 человек, которые придерживались правил рационального питания с помощью лечебного питания. Пациенты контрольной группы получали в соответствующий основной прием пищи естественное питание, изокалорийное СМП.

СМП является сбалансированной смесью медленно перевариваемых, медленно всасываемых углеводов, мононенасыщенных жирных кислот, содержащих незаменимые аминокислоты белков, фруктоолигосахаридов, нерастворимых пищевых волокон, минеральных веществ,

витаминов и микроэлементов. При этом соотношение белков, жиров и углеводов составляет 20:33:47. СМП использовалось ежедневно в качестве замены одного основного приема пищи – завтрака или ужина. Процедура распределения пациентов основной группы в зависимости от времени приема СМП на две равные подгруппы также выполнена с помощью рандомизации методом случайных чисел. Сахароснижающая, гиполипидемическая и гипотензивная терапия в течение исследования оставалась неизменной. Характеристика пациентов при включении в исследование представлена в *таблице 1*.

Таблица 1. Метаболические характеристики пациентов с СД2 основной и контрольной групп на момент включения в исследование

Параметр	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
Возраст, лет	60,1 ± 6,0	61,0 ± 5,9	0,58
Длительность СД2, лет	9,1 ± 1,6	8,8 ± 1,6	0,48
Масса тела, кг	99,7 ± 18,3	106,7 ± 26,5	0,29
ИМТ, кг/м ²	34,6 ± 4,7	37,7 ± 5,8	0,08
Гликемия натощак, ммоль/л	7,5 ± 1,2	7,7 ± 0,9	0,33
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	10,6 ± 1,0	11,0 ± 1,0	0,18
HbA1c, %	7,8 ± 1,6	7,9 ± 1,3	0,71
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 ± 1,2	5,0 ± 1,1	0,14
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	140,6 ± 10,7	129,5 ± 6,3	0,83

Динамика гликемических, метаболических внегликемических и антропометрических измерений на фоне терапии оценивалась через 12 нед. В качестве гликемических параметров изучены уровень гликированного гемоглобина HbA1c, гликемия натощак (ГН), постприандиальная гликемия (ППГ), вариабельность гликемии, а также параметры модели гомеостаза глюкозы HOMA-IR и HOMA-β. Гликированный гемоглобин исследован на анализаторе DiaSTAT (Bio-Rad Laboratories, США) методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления, уровень гликемии – с использованием анализатора BIOSEN 5030 (EKF DIAGNOSTIC SALES GMBH, Германия) глюкозооксидазным методом, ИРИ – с использованием анализатора Multiscan FC (ThermoFisher Scientific Inc., Финляндия) фотометрическим методом. Непрерывное мониторирование гликемии выполнялось в течение 72 ч с помощью системы Medtronic CGMS Gold (Medtronic MiniMed, США) до и через 12 нед. приема СМП. Оценены показатели стандартного графического отчета программы Solution. Параметры липидограммы (общий холестерин (ОХ), липопротеины в составе холестерина высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ОПНП), триглицериды (ТГ)) исследованы с помощью анализатора

UniCel DxI (Beckman Coulter, США) с последующим расчетом индекса атерогенности (ИА).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программы Statistica6.0 for Windows. Различия, оцениваемые с помощью параметрической статистики (t-критерий Стьюдента), рассматривались как статистически значимые при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гликемический контроль. Рациональное питание способствует оптимизации гликемического контроля, т. е. соблюдение нутритивных правил обуславливает снижение уровня постприандиальной гликемии, гликемии натощак и интегрального показателя HbA1c. Динамика основных гликемических параметров у пациентов основной и контрольной групп представлена на *рисунке 1*. Характерно, что прием СМП в течение 12 нед. предопределил снижение уровня ППГ и вариабельности гликемии. Так, наиболее выраженная динамика снижения ППГ и HbA1c отмечено на фоне приема Глюцерны SR, что объяснимо с точки зрения «автоматического» использования низкокалорийного сбалансированного питания, полностью отвечающего правилам рационального питания. В то же время следует отметить, что формирование знаний, умений, навыков по моделированию рациона на основе естественного рационального питания требует более длительного периода времени для достижения эффективного результата. Безусловно, использование естественного питания предполагает активное участие пациента в управлении СД2 и высокую его мотивацию и комплаентность в отношении немедикаментозной терапии. При этом вследствие закономерных психологических причин достижение высокой комплаентности оказывает

Рисунок 1. Динамика гликированного гемоглобина (а), гликемии натощак (б) и постприандиальной гликемии (в) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне приема лечебного питания в течение 12 нед. и в контрольной группе

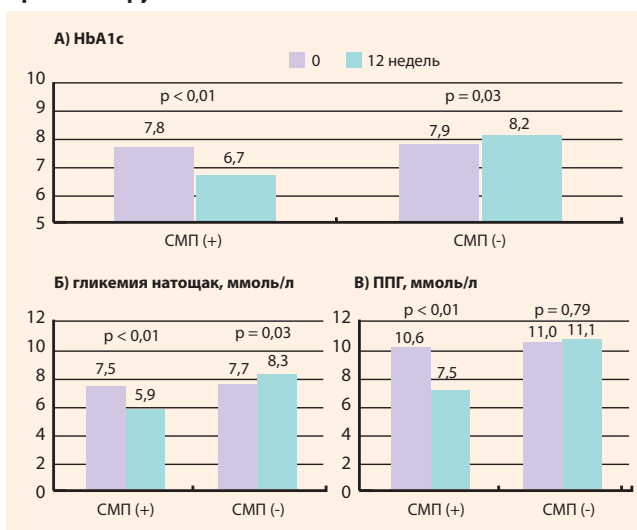
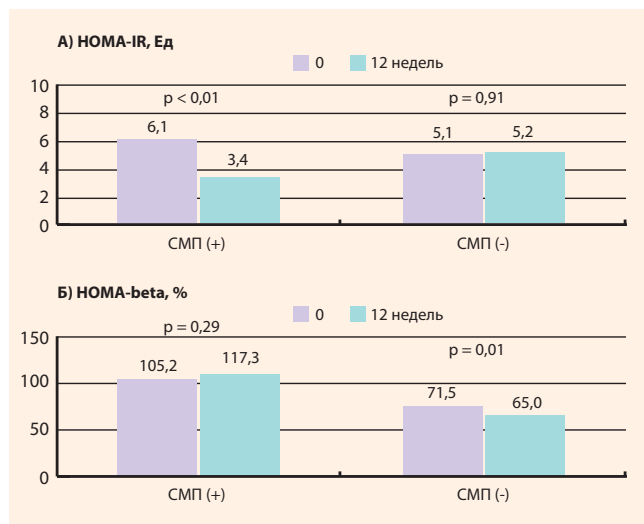


Рисунок 2. Динамика выраженности инсулинорезистентности (а) и функциональной активности β -клеток (б) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне приема специализированного питания в течение 12 нед. и в контрольной группе



ся наиболее труднодостижимым у пациентов, имеющих плохое качество гликемического контроля при длительном приеме комбинированной сахароснижающей терапии в максимальной и субмаксимальной дозе [5].

Представляет интерес оценка эффекта СМП с точки зрения влияния на основные патогенетические звенья СД2 – инсулинорезистентность и снижение функциональной активности β -клеток поджелудочной железы. Установлено, что основной эффект СМП проявляется в отношении снижения степени выраженности инсулинорезистентности (рис. 2). Необходимо отметить, что у пациентов основной группы было достигнуто достоверно значимое снижение ИМТ на $-2,5 \pm 1,5$ кг/м² ($p = 0,03$) в сравнении с ее набором в контрольной группе на $+0,6 \pm 1,0$ кг/м² ($p = 0,68$). Таким образом, использование сбалансированного по основным компонентам пищи СМП полностью исключило влияние «человеческого» фактора (систематической ошибки bios, связанной с пациентом). Так, согласно проанализированным данным дневников питания при построении суточного рациона отмечалось превышение квоты жировой составляющей естественного питания за счет скрытых жиров, в т. ч. у пациентов, прошедших терапевтическое обучение в Школе СД2, что не позволило им в ходе исследования уменьшить объем депо висцерального жира и снизить степень выраженности инсулинорезистентности.

Проведен анализ динамики метаболических показателей в зависимости от времени замены естественной пищи на СМП. Тестированы два варианта, предполагающие замену или завтрака, или ужина. В ходе исследования продемонстрирована сопоставимая динамика большинства показателей гликемического и внегликемического контроля при замене утреннего или вечернего приема пищи ($p > 0,05$). Между тем в исследовании показано, что замена

ужина оказала дополнительное положительное влияние на снижение гликемии натощак с $7,5 \pm 1,4$ до $5,7 \pm 0,5$ ммоль/л в сравнении с $7,4 \pm 0,9$ до $6,2 \pm 0,6$ ммоль/л при замене завтрака, $p = 0,044$. Аналогичная тенденция прослежена и при оценке ППГ (снижение с $10,8 \pm 1,1$ до $7,2 \pm 0,4$ ммоль/л в сравнении с $10,5 \pm 1,0$ до $7,7 \pm 0,5$ ммоль/л при замене завтрака, $p = 0,039$). Таким образом, использование лечебного питания устраняет постпрандиальную гипергликемию и высокую вариабельность гликемии после ужина, традиционно являющегося основным приемом пищи у российских пациентов с СД2. При этом замена завтрака с помощью СМП у пациентов, ранее пропускавших этот прием пищи, означает введение необходимого утреннего приема пищи у пациентов, ранее его пропускавших, и создает предпосылки для нормализации пищевого поведения в течение последующего дневного периода и снижения калоража вечернего приема пищи (с использованием естественной пищи).

Вариабельность гликемии (анализ данных CGM) является необходимым исследованием при оценке эффективности новой сахароснижающей терапии и новых подходов к управлению СД2 [6]. Так, на фоне приема продукта Глюцерн SR выявлено ассоциированное с СМП статистически достоверно значимое снижение ППГ и вариабельности гликемии, что приводило к устранению гиперпродукции свободных радикалов кислорода в условиях глюкозотоксичности. Отмечено также сокращение времени нахождения пациентов в состоянии гипергликемии и гипогликемии (табл. 2).

Таблица 2. Динамика вариабельности гликемии по данным суточного мониторингирования гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне приема Глюцерны SR в течение 12 нед.

Параметр	Исходно	Через 12 нед. приема	p
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	$7,3 \pm 1,5$	$6,8 \pm 0,8$	0,0210
Максимальная гликемия, ммоль/л	$12,4 \pm 4,0$	$10,0 \pm 2,1$	0,0001
Минимальная гликемия, ммоль/л	$3,5 \pm 1,0$	$4,6 \pm 0,5$	<0,0001
Период нормогликемии, %	$64,0 \pm 24,8$	$79,0 \pm 18,0$	<0,0001
Период гипергликемии, %	$31,9 \pm 26,3$	$22,4 \pm 20,0$	0,0059
Период гипогликемии, %	0,0–5,6	0,0–0,4	0,0003
Стандартное отклонение, ммоль/л	$2,0 \pm 0,8$	$1,1 \pm 0,6$	<0,0001

Внегликемический контроль. Современный подход к управлению СД2 является многофакторным и наряду с контролем гликемии предполагает достижение целевых показателей внегликемического контроля. Так, степень выраженности инсулинорезистентности у пациентов с СД2 является ключевым звеном, позволяющим оценить глюколипидотоксичность. В нашем исследовании показано, что прием СМП позволил скорректировать параметры

не только глюкозотоксичности, но и липотоксичности в группе пациентов с длительным течением СД2. Необходимо отметить, что пациентам уже было предписано назначение гиполипидемической терапии в адекватной дозе, и они были комплаентны к ее приему. Вследствие этого индекс атерогенности в рассмотренной нами выборке пациентов не превышал значения 4, указанного в качестве общепопуляционного высокого риска развития атеросклероза. При этом назначение СМП способствовало улучшению всех показателей липидограммы и снижению индекса атерогенности и выраженности глюколипотоксичности у пациентов с СД2 (рис. 3).

Клиническое наблюдение. На фоне нерационального питания у пациента С., 58 лет, выявлено плохое качество гликемического контроля (HbA1c = 12,1%, ГН – 9,6 ммоль/л, ППГ – 11,3–14,5 ммоль/л). Рекомендовано обучение в Школе СД2, соблюдение правил рационального питания и прием продукта лечебного питания с целью замены обильного ужина. Длительность заболевания с момента установления диагноза СД2 составила 6 лет. Диагностировано «диаожирение», характеризующееся распределением подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу (ИМТ – 42,6 кг/м², масса тела – 135 кг, ОТ – 110 см). Плохому гликемическому контролю сопутствовало развитие глюколипотоксичности (ТГ – 3,8, ОХ – 8,5, ЛПВП – 1,09, ЛПНП – 5,0 ммоль/л, ИА = 6,8) и высокий риск прогрессирования атеросклеротического процесса. Из анамнеза известно, что в течение 12 лет пациент страдает артериальной гипертензией (рабочее артериальное давление на фоне приема Экватор 10/10 1 табл. – 150/100 мм рт. ст.).

Прием Глюцерны SR в течение 12 нед. способствовал достижению статистически достоверно значимой положительной динамике основных метаболических и антропометрических характеристик (рис. 4). Необходимо отметить, что использование СМП характеризовалось хорошей переносимостью и не сопровождалось развитием побочных явлений.

Непрерывное суточное мониторирование гликемии было выполнено до начала и через 12 нед. с начала приема

Рисунок 3. Динамика показателей липидограммы и индекса атерогенности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне приема лечебного питания в течение 3 мес.

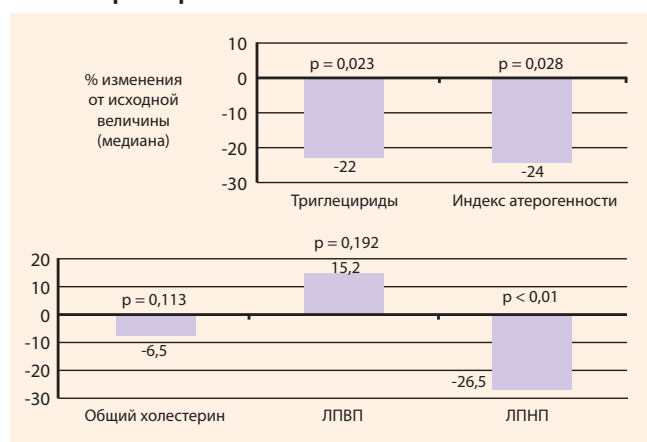


Рисунок 4. Динамика основных гликемических и внегликемических параметров на фоне приема Глюцерны SR у пациента С. (фоновая сахароснижающая терапия – метформин 2 000 мг + глибенкламид 10 мг)



СМП. Использовался режим ретроспективного считывания данных, что исключало возможное изменение режима питания в зависимости от регистрируемого онлайн уровня гликемии. У пациента С. отмечено снижение среднесуточной гликемии с 9,6 до 6,9 ммоль/л, сопровождаемое уменьшением вариабельности гликемии (SD 1,4 → 0,8 ммоль/л, MAGE 4,2 → 2,7 ммоль/л). При этом длительность нахождения в гипергликемическом диапазоне сократилась с 41 до 1%, в гипогликемическом – с 2 до 0%. Снижение вариабельности гликемии на фоне приема Глюцерны SR сочеталось со снижением индекса атерогенности и нормализацией показателей артериального давления.

Следует отметить, что в нашем исследовании специализированное медицинское питание, аналогичное рациональному естественному питанию, использовалось у пациентов, применявших максимальные дозы глибенкламида и метформина и нуждавшихся в неотложной интенсификации схемы сахароснижающей терапии. В качестве возможных терапевтических вариантов интенсификации рассматривались альтернативные схемы, предполагающие назначение тройной пероральной сахароснижающей терапии или инсулина длительного действия. Однако использование третьего перорального препарата у пациентов, уже получающих максимальную дозу глибенкламида, не всегда оказывается эффективным вследствие истощения инсулярного аппарата поджелудочной железы под действием секретстага. Наряду с этим, стартовое назначение инсулинотерапии в ряде случаев предполагает возникновение препон со стороны пациента (т. н. «барьеры к проведению инсулинотерапии»). У изученных нами пациентов основной группы была продемонстрирована эффективность использования нефармакологической интенсификации терапии с помощью СМП. Показано улучшение действия фоновой фармакологической схемы сахароснижающей терапии посредством модификации пищевого поведения и возврата к использованию принципов рационального питания пациентами с большой длительностью заболевания с момента установления диагноза СД2.

Следует отметить, что использование специализированного медицинского продукта Glucerna SR было ранее

тестировано у российских пациентов с СД2 [7, 8]. Однако в этих более ранних исследованиях лекарственное питание применялось амбулаторно или в условиях стационара у пациентов с впервые выявленным СД2 или придерживавшихся стабильной схемы сахароснижающей терапии, не требующей стартового назначения инсулинотерапии.

Между тем эффект от использования СМП отмечается независимо от комплаентности пациента, в то время как использование стандартного завтрака или стандартного ужина предполагает активное участие пациента в управлении СД2. Обязательным является проведение терапевтического обучения в Школе СД2 с формированием знаний, навыков, умений в области рационального питания, осознанием связи между используемым типом питания и гликемическим профилем, и прежде всего – профилем постприандиальной гликемии. На фоне приема СМП более быстро закрепляются знания, полученные при терапевтическом обучении.

Механизм положительного действия СМП заключается прежде всего в коррекции уровня постприандиальной гликемии и снижении вариабельности гликемии. Так, на фоне приема СМП показатель MAGE уменьшается и соответствует безопасному диапазону – менее 3,5 ммоль/л [9].

В ходе исследования установлено, что возврат к рациональному питанию на фоне использования СМП способствует устранению липотоксичности. Так, в основной группе отмечено снижение индекса атерогенности с $3,8 \pm 1,8$ до $2,9 \pm 1,5$ ($p < 0,05$), что отражает снижение риска атеросклероза. Кроме того, в продолжающихся исследованиях плеiotропного эффекта СМП выявлен дополнительный положительный эффект использования СМП, обусловленный улучшением иммунологического статуса вследствие модуляции экспрессии фактора роста фибробластов FGF-19 [10].

В качестве СМП нами использован медицинский продукт лечебного питания, состав которого сбалансирован по основным компонентам (белки, жиры, углеводы). При этом углеводная составляющая представлена фибестролом (модифицированным мальтодекстрином) – продуктом ферментативного гидролиза крахмала, устойчивым к расщеплению α -амилазой. Мaltитол – дисахарид, состоящий из молекул фруктозы и сорбитола, при расщеплении которого вследствие замедления абсорбции в кишечнике отсутствует резкий подъем уровня постприандиальной гликемии. Мононенасыщенные жирные кислоты, входящие в состав СМП, оказывают благоприятное влияние на динамику параметров липидного профиля. Кроме того, компонентами данного лечебного продукта являются соединения, нормализующие состав микробиоты кишечника, пребиотики и пищевая клетчатка [11]. Данное СМП характеризуется низким гликемическим индексом (19%). Калораж стандартной упаковки продукта (230 мл) составляет 206 ккал, что позволяет, с одной стороны, редуцировать калораж заменяемого приема пищи у пациентов, придерживающихся гиперкалорийного питания, а с другой – является комфортной альтернативой пропуска данного приема пищи у пациентов, до включения в исследование систе-

матически пропускавших рассматриваемый основной прием пищи (завтрак или ужин).

ВЫВОДЫ

Оптимизация гликемического контроля при сохранении фоновой схемы сахароснижающей терапии, предполагающая снижение уровня постприандиальной гликемии и вариабельности гликемии, возможна при строгом соблюдении правил рационального питания, что может быть быстро и эффективно модулировано при применении лечебного питания (СМП).

Использование в управлении СД2 продуктов лечебного питания характеризуется положительной динамикой гликемических и внегликемических параметров. Лечебное диабетическое питание представляет универсальную возможность для эффективного многофакторного управления СД2. Установлено, что назначение СМП направлено на коррекцию нерационального питания по времени принятия пищи, количеству приемов пищи, калоражу основных приемов пищи, сбалансированности по основным компонентам пищи и является залогом максимально эффективного действия фармакологической сахароснижающей терапии.

Снижение вариабельности гликемии вследствие улучшения постприандиального гликемического контроля при СМП, заменяющего завтрак или ужин, позволяет уменьшить действие окислительного стресса в условиях глюколипотоксичности и предотвратить формирование плохой метаболической памяти.



ЛИТЕРАТУРА

1. Saisho Y, Tanaka C, Tanaka K, Roberts R, Abe T, Tanaka M et al. Relationships among different glycemic variability indices obtained by continuous glucose monitoring. *Prim Care Diabetes*, 2015, 9(4): 290-6.
2. Okada K, Hibi K, Gohbara M, Kataoka S, Takano K, Akiyama E et al. Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 111.
3. Jung HS. Clinical Implications of Glucose Variability: Chronic Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2015, 30(2): 167-74.
4. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Управление сахарным диабетом типа 2 в период религиозного поста. *Врач*, 2014, 7: 28-31.
5. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Диагностическое: как сохранить комплаентность пациента? *Врач*, 2014, 11: 6-9.
6. Бабенко А.Ю., Красильникова Е.И., Лихоносов Н.П., Лихоносова А.П., Гринев Е.Н. Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2014, (4): 72-80.
7. Шарафетдинов Х.Х., Плотнокова О.А. Инновационные подходы к лечению сахарного диабета типа 2: роль специализированного продукта для энтерального питания Глюцерна SR диабетом. *Фарматека*, 2010, 3: 73-78.
8. Анциферов М.Б., Моргунов Л.Ю., Демидов Н.А., Волокитин И.В. Роль специализированного медицинского питания у пациентов с сахарным диабетом типа 2: опыт клинического применения продукта Глюцерна SR диабетом. *Фарматека*, 2010, 16: 60-66.
9. Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H, Zheng H et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 19.
10. Styer AM, Roesch SL, Argyropoulos G. Modulation of fibroblast growth factor 19 expression by bile acids, meal replacement and energy drinks, milk, and coffee. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85558.
11. Черникова Н.А. Специализированное медицинское питание Глюцерна SR в комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом. *Ожирение и метаболизм*, 2009, 4: 57-62.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2016 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2016 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2016 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать» индексы **48562, 70223**
«Пресса России» индекс **27871**
«Каталог российской прессы Почта России» индекс **35610**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
тел. в г. Санкт-Петербурге:
(812) 971-72-13,

РМВС-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловые издания»,
тел. (495) 685-59-78

ООО «Деловая пресса», г. Киров,
тел. (8332) 37-72-03

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52 регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ЗАО «Руспресса»,
тел. (495) 729-47-00, тел. (495)
651-82-19

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-16				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2016 год	комплект	1	6 534,00
	Итого			6 534,00
	Без налога (НДС)			–
	Сумма к оплате			6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
Руководитель предприятия  (Косарева Т.В.)				



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН7718825272\771801001 ООО «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO