



Аспекты управления факторами сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: фокус на гиперурикемию

В рамках IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «От клинических рекомендаций – к клиническим алгоритмам», которая состоялась в декабре 2024 г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Российского университета медицины, руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, заслуженный врач России Ашот Мусаелович МКРТУМЯН сделал доклад, посвященный вопросам управления факторами сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Особое внимание эксперт уделил гиперурикемии как независимому фактору риска развития сердечно-сосудистых событий. В частности, он представил современные данные об эпидемиологии и патогенезе гиперурикемии, а также рассмотрел вопрос безопасности применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2, обладающих плейотропным уратснижающим эффектом, у больных сахарным диабетом 2 типа с повышенным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови.



На сегодняшний день ожирение и метаболический синдром приобрели характер эпидемии во всем мире, а не только в развитых странах¹. Это вызывает обеспокоенность медицинского сообщества, так как ожирение и метаболические нарушения имеют катастрофические последствия для здоровья населения. В связи с этим изучение метаболического здоровья стало одним из приоритетных направлений современной медицины. Согласно современным представлениям, под метаболическим здоровьем следует понимать поддержание нормальных показателей

окружности талии, артериального давления, глюкозы в крови, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности¹. Исходя из данного определения, лишь 12% населения мира являются метаболически здоровыми. Более чем у 60% взрослых имеет место избыточная масса тела или ожирение¹. В свою очередь ожирение ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых, неврологических, психических, сосудистых, метаболических и гастроинтестинальных нарушений, а также заболеваний мочеполовой и мышечно-скелетной систем¹.

На фоне накопления висцерального жира формируется инсулинорезистентность, которая лежит в основе патогенеза метаболического синдрома^{2,3}.

Наличие метаболического синдрома повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД) 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени, хронической почечной недостаточности⁴. Установлена также связь между метаболическим синдромом и развитием гиперурикемии⁴.

Гиперурикемия – нарушение пуринового обмена. Гиперурикемией считают такой уровень мочевой

¹ WHO European Regional Obesity Report, 2022 // <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738>.

² Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Шинкин М.В. и др. Мишени метаболического тандема: неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа. РМЖ. 2018; 1 (I): 55–59.

³ Мкртумян А., Бирюкова Е., Гарбузова М. Эффективная патофизиологически оправданная фармакотерапия метаболического синдрома. Врач. 2008; 5: 47–51.

⁴ Шишкин А.Н. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия. Нефрология. 2009; 3 (3): 24–32.



IX Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «От клинических рекомендаций – к клиническим алгоритмам»

кислоты, при котором ураты не растворяются в жидкостных структурах организма и начинают образовываться кристаллы мочевой кислоты. На сегодняшний день гиперурикемией признается уровень мочевой кислоты более 360 мкмоль/л (6 мг/дл) для лиц как мужского, так и женского пола⁵. Так, в многочисленных исследованиях было показано, что при уровне мочевой кислоты более 360 мкмоль/л риск развития подагры у мужчин увеличивается в четыре раза, у женщин – в 17 раз⁶.

Подагра является системным тофусным заболеванием, характеризующимся отложением кристаллов моноурата натрия в разных органах и тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами. При гиперурикемии и подагре мишенью в первую очередь становятся почки. Поражение почек нередко предшествует типичному подагрическому артриту и во многом определяет дальнейший прогноз⁶. В последние десятилетия во многих странах мира отмечается тенденция к увеличению частоты случаев выявления гиперурикемии и соответственно росту заболеваемости подагрой⁷.

Среди причин повышения распространенности гиперурикемии, с одной стороны, отмечают повышение продолжительности жизни, с другой – увеличение доли белковой пищи в рационе, а также высокую частоту встречаемости факторов риска нарушения метаболизма мочевой кислоты⁶.

Согласно результатам российских эпидемиологических исследований, гиперурикемия выявляется у 25,3% мужчин и 11,3% женщин. Таким образом, примерно 14,9 млн человек в возрасте от 25 до 64 лет страдают гиперурикемией⁸. При этом с возрастом частота встречаемости гиперурикемии только увеличивается.

У большинства пациентов гиперурикемия носит бессимптомный характер. Клинические проявления (подагра, подагрический артрит) наблюдаются лишь в 10–25% случаев. В настоящее время гиперурикемию принято подразделять на первичную и вторичную. Первичная гиперурикемия возникает вследствие генетически опосредованного дефекта ферментов, входящих в состав метаболизма мочевой кислоты. Установлено, что в основе развития такой гиперурикемии лежит полиморфизм генов, связанных с транспортом уратов и глюкозных котранспортеров.

Вторичная гиперурикемия развивается на фоне приобретенных заболеваний, таких как эндокринные, гематологические, онкологические, а также на фоне алкогольной интоксикации⁶.

К факторам риска гиперпродукции мочевой кислоты и уратов помимо сопутствующих заболеваний и состояний, среди которых особое место занимают ожирение, злокачественные опухоли, гипертриглицеридемия, тканевая гипоксия, относят экзогенные факторы. Речь, в частности, идет об избыточном потреблении пищи, богатой пуринами, о приеме ряда лекарственных

средств (цитотоксические, противоопухолевые препараты, витамин В₁₂, никотиновая кислота, варфарин) без назначения врача. Среди экзогенных факторов снижения почечной экскреции уратов и мочевой кислоты особо выделяют голодание, прием этанола, петлевых диуретиков, аспирина в низких дозах⁶.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что наиболее важными предикторами повышения риска развития гиперурикемии являются мужской пол, средний и пожилой возраст, высокий индекс массы тела (ИМТ), СД 2 типа, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек^{5,9}. В исследованиях показано, что у лиц с большими значениями ИМТ риск развития гиперурикемии значительно увеличивается. Так, у пациентов с ИМТ 23–30 кг/м² частота встречаемости гиперурикемии в 1,9 раза выше по сравнению с лицами с ИМТ менее 25 кг/м², а при ИМТ более 40 кг/м² – в 4,2 раза выше¹⁰.

На сегодняшний день не подвергается сомнению тот факт, что гиперурикемия – важный фактор риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти. Согласно результатам исследований, при гиперурикемии риск развития хронической сердечной недостаточности выше на 65%, риск смерти от любой причины – на 53%. Установлено, что у лиц с гиперурикемией чаще, чем у лиц с нормальными значениями мочевой кислоты, развиваются не только сердечно-сосудистые, но и метаболические нарушения¹¹. И при гиперурикемии, и при СД 2 типа патогенез сердечно-сосудистых

⁵ Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. В фокусе гиперурикемия. Резолюция Совета экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22 (4): 3564.

⁶ Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

⁷ Подагра. Руководство для врачей общей практики (семейных врачей), 2015.

⁸ Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (2): 153–159.

⁹ Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. Am. J. Med. 2012; 125 (7): 679–687.e1.

¹⁰ Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (6): 991–999.

¹¹ Maloberti A., Giannattasio C., Bombelli M., et al. Hyperuricemia and risk of cardiovascular outcomes: the experience of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) project. High Blood Press. Cardiovasc. Prev. 2020; 27 (2): 121–128.



заболеваний прежде всего связывают с окислительным стрессом¹².

В российских и зарубежных публикациях отмечается, что хроническая бессимптомная гиперурикемия является независимым и модифицируемым фактором риска развития артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек, хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа^{13–15}. Более того, в ряде работ указывается, что гиперурикемию можно рассматривать как часть метаболического синдрома, требующую контроля¹⁶. Согласно опубликованным зарубежным и отечественным экспертным консенсусам, современный алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией в зависимости от стратификации сердечно-сосудистого риска включает своевременное определение и коррекцию уровня мочевой кислоты с помощью диеты с ограничением пуринов животного происхождения, а также с отказом от подслащенных сахаром напитков и алкоголя, устранения гиподинамии и назначения медикаментозного лечения^{17, 18}.

У пациентов из группы высокого сердечно-сосудистого риска снижение уровня мочевой кислоты сопровождается снижением риска смерти от любой причины. Установлено также, что улучшить

прогноз в данной популяции способна уратснижающая терапия¹⁹.

Аллопуринол является препаратом первой линии. В случае недостижения целевого уровня мочевой кислоты при назначении терапевтических доз аллопуринола или его непереносимости возможно назначение урикозуриков⁵. Важно также установить наличие сопутствующих заболеваний и факт приема препаратов для их лечения, поскольку многие из них могут влиять на уровень мочевой кислоты.

При бессимптомной гиперурикемии эксперты рекомендуют провести коррекцию медикаментозной терапии, рассмотреть возможную отмену лекарств, повышающих уровень мочевой кислоты (в частности, ацетилсалициловой кислоты в низких дозах и петлевых диуретиков)¹⁷, и наоборот, включение в схему лечения препаратов с плеiotропным уратснижающим эффектом. Так, безопасность с точки зрения влияния на уровень мочевой кислоты продемонстрировали препараты из класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2), обладающие плеiotропным уратснижающим эффектом^{5, 20, 21}. Ингибиторы НГЛТ-2 – высокоэффективные сахароснижающие препараты для лечения СД 2 типа с различными метаболическими свойствами. В частности, в исследованиях оценивалась без-

опасность ингибиторов НГЛТ-2 в отношении уровня мочевой кислоты. Предполагаемый механизм воздействия ингибиторов НГЛТ-2 на уровень мочевой кислоты заключается в опосредованном влиянии на глюкозный транспортер, изоформу GLUT9, расположенную в почечных канальцах, что приводит к ингибированию реабсорбции мочевой кислоты и увеличению скорости ее выведения с мочой²².

По мнению российских экспертов, у пациентов с СД 2 типа и бессимптомной гиперурикемией следует рассмотреть возможность включения в схему лечения ингибиторов НГЛТ-2, принимая во внимание их безопасность в отношении мочевой кислоты¹⁷. Повышение уровня мочевой кислоты – независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений, что обуславливает необходимость тщательного обследования пациентов и коррекции гиперурикемии, в том числе бессимптомной. Как отмечено в отечественных клинических рекомендациях, своевременное выявление и терапия бессимптомной гиперурикемии у пациентов с СД 2 типа являются обязательными мерами для предотвращения развития осложнений¹⁶.

Конфликт интересов

Статья подготовлена при информационной поддержке компании АО «Сервье» (Россия).

¹² Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2022; 19 (1): 5–22.

¹³ Bhole V., Choi J.W., Kim S.W., et al. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. Am. J. Med. 2010; 123 (10): 957–961.

¹⁴ Ларина В.Н., Ларин В.Г. Гиперурикемия и хроническая сердечная недостаточность: факторы риска и прогностические параллели. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 62–66.

¹⁵ Johnson R.J., Kivlighn S.D., Kim Y.G., et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. Am. J. Kidney Dis. 1999; 33 (2): 225–234.

¹⁶ Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации, 2022.

¹⁷ Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024; 23 (1): 3737.

¹⁸ Mancia G., Kreutz R., Brunström M., et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J. Hypertens. 2023; 41 (12): 1874–2071.

¹⁹ Nishino M., Egami Y., Kawanami S., et al. Lowering uric acid may improve prognosis in patients with hyperuricemia and heart failure with preserved ejection fraction. J. Am. Heart Assoc. 2022; 11 (19): e026301.

²⁰ Skoczyńska M., Chowaniec M., Szymczak A., et al. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance – a narrative review. Reumatologia. 2020; 58 (5): 312–323.

²¹ Borghi C., Domienik-Karłowicz J., Tykarski A., et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. Cardiol. J. 2021; 28 (1): 1–14.

²² Ahmadi H., Azar S. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Technol. Ther. 2017; 19 (9): 507–512.

ДИАБЕТОН® MB60

Гликлазид

Делимые таблетки

ВАШ НАДЕЖНЫЙ ПАРТНЕР

в достижении цели и в поддержании контроля гликемии¹

► ДО 2 ТАБЛЕТОК В СУТКИ УТРОМ

Показания к применению*

Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела.

Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля



Реклама

1. Zaccardi F et al. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(12):2417-2426. Doi:10.1111/dom.14169.

Краткая справочная информация по безопасности – Диабетон® MB. MU-23561-52749-17361(2)

СОСТАВ. Одна таблетка с модифицированным высвобождением содержит: гликлазид – 60 мг, вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*.** У взрослых: сахарный диабет 2 типа (СД2) при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. **Профилактика осложнений сахарного диабета:** снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с СД2 путем интенсивного гликемического контроля. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*.** Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30–120 мг (1/2–2 таб.), в т.ч. для пациентов старше 65 лет и с почечной недостаточностью легкой и средней степени. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля. 1 таблетка препарата Диабетон® MB 60 мг эквивалентна 2 таблеткам гликлазида MB 30 мг. Насечка на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу 30 мг или 90 мг. У пациентов из группы риска развития гипогликемии рекомендуется начинать с дозы 30 мг. **Комбинированный приём с другим гипогликемическим средством:** Диабетон® MB может применяться в сочетании с бигуанидами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*.** Гиперчувствительность к гликлазиду или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе Перечень вспомогательных веществ, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома, почечная недостаточность тяжелой степени или печеночная недостаточность тяжелой степени (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); применение миконазола (см. раздел Взаимодействие); беременность и период грудного вскармливания (см. раздел Фертильность, беременность и лактация); возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*.** При приеме производных сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия, в некоторых случаях требующая госпитализации и внутривенного введения раствора глюкозы в течение нескольких дней. Гипогликемия чаще развивается при низкокалорийной диете, потреблении пищи, бедной углеводами, после продолжительных или энергичных физических нагрузок, у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью, при передозировке препарата Диабетон® MB. Пациенту необходимо разъяснить важность соблюдения диеты, необходимости регулярных физических нагрузок и регулярного контроля концентрации глюкозы в крови. Препарат может быть назначен только тем пациентам, которые питаются регулярно. Необходимо соблюдать осторожность при назначении гликлазида пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В состав препарата входит лактоза. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ*.** 1) **Риск гипогликемии.** Противопоказано: миконазол; не рекомендовано: фенитоин, этанол; с осторожностью: другие гипогликемические препараты; бета-адреноблокаторы, флуконазол; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл); блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов; ингибиторы моноаминоксидазы; сульфаниламиды; кларитромицин и другие противомикробные препараты. 2) **Риск гипергликемии.** Не рекомендовано: хлорпромазин в высоких дозах, глюкокортикостероиды, ритодрин, салбутамол, тебутилин, препараты зверобоя продырявленного. 3) **Риск дислипемии.** С осторожностью: фторхинолоны. 4) **Усиление действия антикоагулянтов** (например, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ*.** Беременность: заменить на инсулинотерапию: или заранее, или сразу после выявления беременности. **Лактация:** противопоказан. **Фертильность*.** **УПРАВЛЕНИЕ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ*.** Пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии, особенно в начале терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*.** Гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор. **Реже:** кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, эритема, макулопапулезная сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и аутоиммунные буллезные нарушения) и в исключительных случаях лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). Гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения), повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза), гепатит (единичные случаи). При появлении холестатической желтухи прекратить терапию. Преходящие зрительные расстройства в начале терапии. Класс-специфические эффекты, присущие производным сульфонилмочевины: эритроцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения, аллергический васкулит, гипонатриемия, повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например, развитием холестаза и желтухи) и гепатит, в отдельных случаях приводящие к жизнеугрожающему нарушению функции печени. **ПЕРЕДОЗИРОВКА*.** В случае гипогликемической комы внутривенно вводят раствор глюкозы. Необходимо оказание срочной медицинской помощи с немедленной госпитализацией. **ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ*.** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*.** Диабетон® MB – производное сульфонилмочевины, снижает концентрацию глюкозы крови, стимулирует секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса, восстанавливая ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливая вторую фазу секреции инсулина. Гемоваскулярные эффекты. **ФОРМА ВЫПУСКА*.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 14 или 15 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости). **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ*.** «Лаборатории Сервье Индустри», Франция. ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия. АО «Сервье»: 125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этажи 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Сервье», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этажи 7/8/9.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

SERVIER