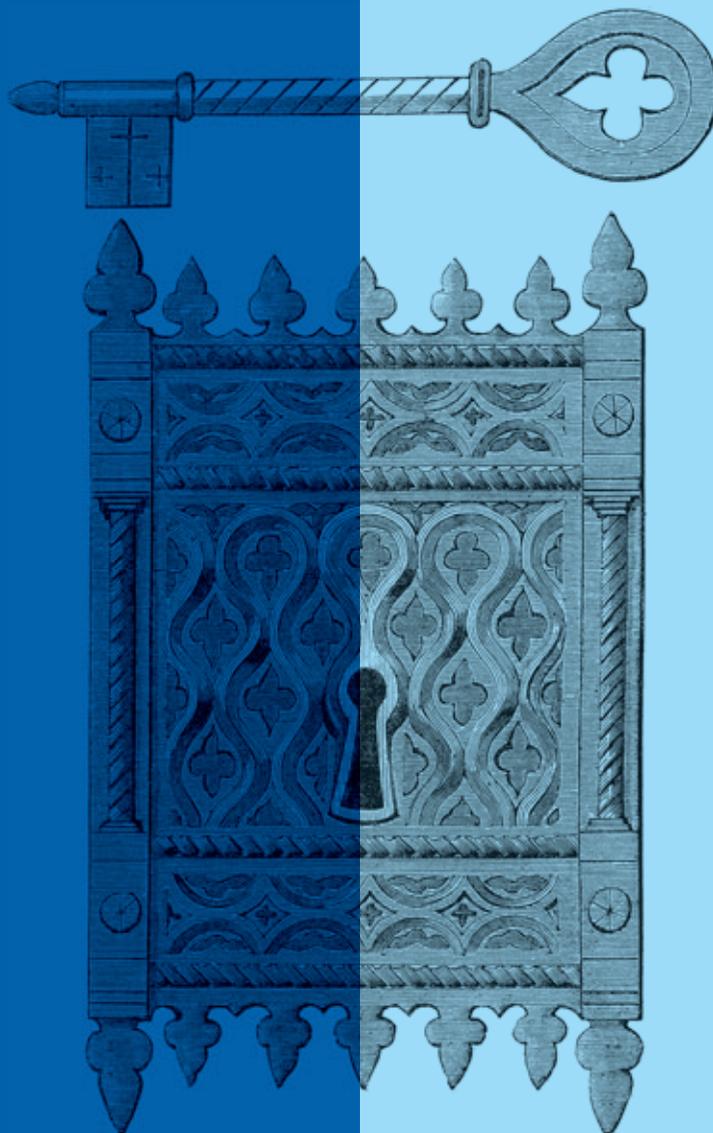


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
ФАРМАКОТЕРАПИЯ

эндокринология №1, 2019



№

5

ТЕМА НОМЕРА

«Кардиоэндокринология»



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

метформин

Сиофор®

500 мг · 850 мг · 1000 мг



В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет¹

Не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии^{1*}

Благоприятно воздействует на липидный обмен¹



1. Инструкции по медицинскому применению препарата Сиофор®500 №ПНО13673/01-191015, препарата Сиофор®850 №ПНО13674/01-211015 и препарата Сиофор®1000 № ЛС-002180-130412
2. Russian Pharma Awards 2014 (За достижения в области фармации) 1-ое место в номинации «Препарат выбора при сахарном диабете 2 типа»
* В монотерапии

КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Краткая информация по медицинскому применению

Торговое название: Сиофор®. **Международное непатентованное название:** метформин. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые оболочкой. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для контроля концентрации глюкозы в плазме крови. У взрослых препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином. У детей старше 10 лет препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в комбинации с инсулином. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину или вспомогательным компонентам препарата, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, почечная недостаточность или нарушение печеночной функции (клиренс креатинина < 60 мл/мин), печеночная недостаточность* вставив «период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгеновских исследований с введением йод-содержащих контрастных веществ; период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения хирургических вмешательств; острые состояния, способные оказать негативное влияние на функцию почек, например, дегидратация, тяжелое инфекционное заболевание; внутрисосудистое введение йодсодержащего контрастного вещества; острые или хронические заболевания, способные вызвать тканевую гипоксию, например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок; печеночная недостаточность; лактацидоз (в том числе, в анамнезе); беременность; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм, соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки), детский возраст до 10 лет. **С осторожностью применять:** в период грудного вскармливания; в детском возрасте от 10 до 12 лет и у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 500 мг 1-2 раза в сутки во время или после еды. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови до средней суточной дозы 1500-2000 мг. Максимальная доза составляет 3000 мг в сутки в 3 приема. Препарат Сиофор® можно комбинировать с инсулином для улучшения гликемического контроля. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек. Стандартная начальная доза для детей в возрасте 10-18 лет составляет 500 мг 1 раз в сутки во время или после еды. Максимальная доза для детей составляет 2000 мг в сутки в 2-3 приема. **Побочное действие.** Со стороны нервной системы: нарушение вкуса. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, боль в животе, потеря аппетита, «металлический» привкус во рту. Со стороны кожных покровов: кожные реакции, например, гиперемия, зуд, крапивница. Со стороны обмена веществ: лактоацидоз (требует прекращения лечения). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у больного мегалобластной анемии. Нарушения со стороны печени и железыводящих путей: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности «печеночных» трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина. Одновременное применение не рекомендуется с алкоголем и этанолсодержащими препаратами (особенно на фоне голодания или нарушения питания, а также печеночной недостаточности). **Условия отпуска:** по рецепту. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препарата Сиофор®500 №ПНО13673/01-191015, препарата Сиофор®850 №ПНО13674/01-211015 и препарата Сиофор®1000 № ЛС-002180-130412. Информация для специалистов здравоохранения.



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

Реклама RU-SIO-01-2018 Одобрено: 19.01.2018



VIII

(XXVI) НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ЭНДОКРИНОЛОГОВ

с международным участием
«Персонализированная медицина
и практическое здравоохранение»

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

1. Эпидемиология и патогенез эндокринных заболеваний
2. Государственные регистры больных с эндокринопатиями в науке и практике: вопросы медико-социальной реабилитации больных с эндокринными заболеваниями
3. Эндокринология будущего – персонализированная медицина в XXI веке
4. Геномный анализ – новая парадигма для решения медико-генетических задач. Технологии интеграции достижений молекулярной медицины в клиническую практику
5. Орфанные заболевания в России
6. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений у детей, подростков и взрослых. Стандартные и инновационные методы контроля гликемии. Командный подход к лечению и профилактике острых и хронических осложнений сахарного диабета. Структурированные программы и трансляционные методы обучения самоконтролю сахарного диабета
7. Помповая инсулинотерапия и непрерывный мониторинг глюкозы. Помповая терапия у детей в РФ: возможности, достижения, проблемы, перспективы. Дистанционное наблюдение детей с сахарным диабетом 1 типа: региональный опыт
8. Repродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет. Климактерий у больных с нарушением углеводного обмена и сахарным диабетом. Сохранение качества жизни пациенток
9. Инновационные высокотехнологичные методы диагностики и лечения микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета. Коморбидный пациент
10. Ремиссия сахарного диабета: инкретиновые гормоны и их роль в развитии и ремиссии диабета и ее зависимость от способа введения экзогенных гормонов
11. Актуальные проблемы эндокринной хирургии: опухоли надпочечников, адренокортикальный рак, феохромоцитомы и т.д. Эндокринная хирургия в детском возрасте
12. Ожирение и метаболический синдром – междисциплинарная проблема. Проблемы бариатрической хирургии, послеоперационный мониторинг больных
13. Инновационные достижения в диагностике, лечении и профилактике нейроэндокринных заболеваний. Опухоли гипофиза и АКТГ-зависимый гиперкортицизм. Несахарный диабет и нарушения водно-электролитного обмена
14. Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы
15. Остеопороз, остеопении и другие метаболические заболевания скелета: причины и механизмы развития, оценка эффективности лечения и профилактики, новые мишени терапии
16. Высокотехнологическая медицинская помощь в эндокринологии
17. Полиэндокринопатии: аутоиммунный полигландулярный синдром, сочетанная эндокринная аутоиммунная патология
18. Repродуктивное здоровье женщин и мужчин: от пубертата до мено- и андропauзы: передовые технологии в гинекологии и андрологии, антивозрастная медицина
19. Гипо- и гиперпаратиреоз, дефицит витамина D у детей и взрослых
20. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии
21. Разработка и оптимизация стандартов и протоколов диагностики и лечения эндокринных заболеваний
22. Представление и обсуждение проектов национальных клинических рекомендаций
23. Проблемы лекарственных взаимодействий в практике врача-эндокринолога
24. Радионуклидная диагностика и терапия эндокринных заболеваний
25. Новая модель непрерывного медицинского образования, современные информационные технологии дистанционного обучения
26. Междисциплинарная интеграция эндокринологов и врачей смежных специальностей
27. Онкоэндокринология и ядерная медицина

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:

22–25 МАЯ 2019 ГОДА

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

г. Москва, Ленинский пр-т, 32А, здание Российской академии наук

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:

WWW.RAE-ORG.RU





VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)

18–20 АПРЕЛЯ 2019 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

СОВМЕСТНЫЙ ПРОЕКТ



© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru
Генеральный директор
А. СЕНИЧКИН
Руководитель проекта «Эндокринология»
Г. МАНУКЯН
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru
General Manager
A. SINICHKIN
Advertising Manager
G. MANUKYAN
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Тираж 23 500 экз. Выходит 7 раз в год. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*),
д.м.н. (Москва)

Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.С. КОЗЛОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*),
MD, PhD (Moscow)

Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St.-Petersburg)*
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir S. KOZLOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН,
С.В. ДОГАДИН, В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,
Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА, В.А. ПЕТЕРКОВА,
Н.А. ПЕТУНИНА, О.М. СМIRНОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО,
М.В. ШЕСТАКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ

Редакция

Научный редактор направления «Эндокринология»
А.М. МКРТУМЯН
Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС
Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Т. АФОНЬКИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Editorial Board

Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St.-Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St.-Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, S.V. DOGADIN,
G.R. GALSTYAN, Yu.Sh. KHALIMOV, O.M. LESNYAK,
Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA, V.A. PETERKOVA,
N.A. PETUNINA, M.V. SHESTAKOVA, O.M. SMIRNOVA,
V.A. TERESCHENKO, V.S. ZADIONCHENKO

Editorial Staff

Scientific Editor for Gastroenterology
А.М. МКРТУМЯН
Editor-in-Chief Т. ЧЕМЕРИС
Commissioning Editor N. FROLOVA
Journalists А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Corrector Ye. SAMOYLOVA
Art Designer Т. АФОНЬКИН
Photography И. ЛУКЬЯНЕНКО

Содержание

Люди. События. Даты

Возможности эмпаглифлозина в снижении риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 6

Новые препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний 8

Тема номера «Кардиоэндокринология»

В.И. НОВИКОВ, К.Ю. НОВИКОВ
Ингибиторы АПФ в терапии больных сахарным диабетом 10

Е.В. ИВАННИКОВА, О.М. СМЕРНОВА
Роль конечных продуктов гликирования и их рецепторов в развитии осложнений сахарного диабета 20

О.А. ШАЦКАЯ, И.З. БОНДАРЕНКО, К.А. ПОПОВ, С.С. КУХАРЕНКО
Роль физических упражнений в комплексном лечении диабетической кардиомиопатии 28

Статины: мифы и реальность. Управление рисками 34

Клинические исследования

А.Е. ЮЖАКОВА, А.А. НЕЛАЕВА, Ю.В. ХАСАНОВА
Роль жировой ткани в поддержании гомеостаза углеводного обмена 44

Лекции для врачей

А.М. МКРТУМЯН
Инициация терапии сахарного диабета 2 типа: новые возможности 50

Л.В. НЕДОСУГОВА, Н.А. ПЕТУНИНА
Комбинированная пероральная сахароснижающая терапия: эффективный и безопасный выбор 58

Contents

People. Events. Dates

The Possibility of Empagliflozin in Diminishing of the Risk of Hospitalization for Heart Failure in Patients with Type 2 Diabetes 6

New Drugs for the Treatment of Cardiovascular Diseases 8

Subject of Issue 'Cardioendocrinology'

V.I. NOVIKOV, K.Yu. NOVIKOV
ACE Inhibitors in the Treatment of Patients with Diabetes 10

E.V. IVANNIKOVA, O.M. SMIRNOVA
The Role of Glycation End Products and Their Receptors in the Development of Diabetes Complications 20

O.A. SHATSKAYA, I.Z. BONDARENKO, K.A. POPOV, S.S. KUKHARENKO
The Role of Physical Exercises in the Complex Treatment of Diabetic Cardiomyopathy 28

Statins: Myths and Reality. Risk Management 34

Clinical Studies

A.E. UZHAKOVA, A.A. NELAEVA, Y.V. HASANOVA
The Role of Adipose Tissue in Maintaining Carbohydrate Metabolism Homeostasis 44

Clinical Lectures

A.M. MKRTUMYAN
Initiation of Type 2 Diabetes Therapy: New Opportunities 50

L.V. NEDOSUGOVA, N.A. PETUNINA
Combined Oral Hypoglycemic Therapy: an Effective and Safe Choice 58



Возможности эмпаглифлозина в снижении риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В Чикаго в рамках научного конгресса Американской ассоциации кардиологов (2018) были представлены результаты исследования реальной клинической практики EMPRISE. Согласно полученным данным, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа эмпаглифлозин способствовал снижению риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 44%. При этом указанный эффект не зависел от наличия/отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Полученные данные согласуются с результатами исследования EMPA-REG OUTCOME® – у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием эмпаглифлозин уменьшал относительный риск госпитализаций на 35%.

Сердечная недостаточность представляет собой прогрессирующее заболевание, вызванное декомпенсированным нарушением функции миокарда, что обуславливает неспособность последнего обеспечивать нормальное кровообращение и, следовательно, потребности организма в кислороде¹. К основным симптомам патологии относятся затрудненное дыхание, отеки и повышенная утомляемость². Сердечная недостаточность достаточно распространенное заболевание. Им страдает порядка 26 млн человек³.

О неудовлетворительности лечения свидетельствует тот факт, что до 45% больных с таким диагнозом умирают в течение одного года⁴. Кроме того, сердечная недостаточность – наиболее распространенная причина госпитализаций лиц старше 65 лет⁵. Практически 50% пациентов с сердечной недостаточностью страдают сахарным диабетом⁵⁻⁷. Диабет – хроническое заболевание, при котором организм не производит достаточного количества инсулина или не способен эффективно использовать уже произведенный⁸.

Согласно последним официальным данным, сахарным диабетом страдает 426 млн человек. При этом на долю сахарного диабета 2 типа приходится около 90% случаев⁸. Однако, по мнению экспертов, реальная распространенность заболевания значительно выше. Предполагают, что у 212 млн диагноз просто не установлен⁵. К 2045 г. количество пациентов может достичь 629 млн⁸. Повышенный уровень глюкозы в крови в совокупности с артериальной гипертензией и избыточной массой тела обуславливает быстрое развитие

¹ American Heart Association. What is heart failure? // www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/What-is-Heart-Failure_UCM_002044_Article.jsp#.WleEeLSFjBI. Last accessed February 2018.

² Watson R.D., Gibbs C.R., Lip G.Y. ABC of heart failure. Clinical features and complications // *BMJ*. 2000. Vol. 320. № 7229. P. 236–239.

³ Ambrosy A.P., Fonarow G.C., Butler J. et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63. № 12. P. 1123–1133.

⁴ Ponikowski P., Anker S.D., AlHabib K.F. et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide // *ESC Heart Fail.* 2014. Vol. 1. № 1. P. 4–25.

⁵ International Diabetes Foundation. Diabetes Atlas, 8th ed. // www.diabetesatlas.org.

⁶ Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. № 16. P. e147–239.

⁷ Suskin N., McKelvie R.S., Burns R. et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure // *Eur. Heart J.* 2000. Vol. 21. № 16. P. 1368–1375.

⁸ Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017 // *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. Vol. 17. № 1. P. 83.



Медицинские новости

сердечно-сосудистых заболеваний. Последние признаны не только наиболее значимыми осложнениями сахарного диабета, но и основной причиной смерти таких больных⁸⁻¹⁰.

При сахарном диабете риск развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в четыре раза¹¹. Около 50% пациентов с диабетом 2 типа умирают вследствие сердечно-сосудистых осложнений^{8, 12}. Кроме того, заболевание ассоциируется с уменьшением продолжительности жизни. Так, ожидаемая продолжительность жизни (при возможности дожития до 60 лет) сокращается на шесть лет¹³. При сочетании диабета с сердечной недостаточностью или инсультом – на 12 лет.

Эксперты Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA), Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) и Канадской диабетической ассоциации (Canadian Diabetes Association – CDA) рекомендуют у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и установленным сердечно-сосудистым заболеванием использовать эмпаглифлозин, поскольку он способен снизить риск сердечно-сосудистой смерти^{8, 10-12, 14}.

Эмпаглифлозин (препарат Джардинс®) представляет собой высокоселективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2. Ингибирование натрий-глюкозных транспортеров 2 приводит к выведению избыточ-

ной глюкозы с мочой. Кроме того, терапия эмпаглифлозином повышает выведение солей и лишней жидкости из организма. Препарат Джардинс® рекомендован при сахарном диабете 2 типа, однако не одобрен для использования при сахарном диабете 1 типа. Способ применения – перорально один раз в сутки.

Не так давно в рамках научного конгресса Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association – АНА) (2018) были представлены результаты исследования в условиях реальной клинической практики EMPRISE (EMPagliflozin compaRative effectIveness and SafEty – сравнительная эффективность и безопасность эмпаглифлозина)¹⁵. Исследование было начато в 2016 г. и стало результатом сотрудничества в научной сфере Brigham and Women's Hospital и компании «Берингер Ингельхайм».

«Учитывая, что ежегодно в США происходит более одного миллиона госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью, нам было важно подтвердить в условиях реальной клинической практики эффекты эмпаглифлозина в отношении снижения относительного риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, продемонстрированные в исследовании EMPA-REG OUTCOME®», – пояснила Элизабетта ПАТОРНО, врач, доктор санитарии и общественной гигиены отделения фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики Brigham and Women's Hospital, профессор

кафедры медицины Гарвардской медицинской школы, а также соисследователь EMPRISE.

EMPA-REG OUTCOME® – мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие более 7000 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий из 42 стран¹⁶. В нем оценивался эффект эмпаглифлозина в дозе 10 или 25 мг/сут и плацебо при их добавлении к стандартной терапии. Стандартная терапия включала сахароснижающие и сердечно-сосудистые препараты, в том числе антигипертензивные и гиполипидемические.

Первичная конечная точка исследования была определена как время до наступления одного из следующих событий: сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта.

Общий профиль безопасности эмпаглифлозина соответствовал результатам предыдущих исследований.

Полученные результаты продемонстрировали способность эмпаглифлозина снижать риск сердечно-сосудистой смерти.

Исследование EMPRISE¹⁵ было инициировано с целью дополнить результаты исследования EMPA-REG OUTCOME®, в частности в отношении эффективности, безопасности, использования ресурсов здравоохранения и конечной стоимости лечения. На данный момент в него вклю-

⁹ www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/#.

¹⁰ www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes.

¹¹ Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41. № 12. P. 2669–2701.

¹² Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K. et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // *Diabetologia*. 2001. Vol. 44. Suppl. 2. P. S14–21.

¹³ Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E., Kaptoge S. et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality // *JAMA*. 2015. Vol. 314. № 1. P. 52–60.

¹⁴ doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.026.

¹⁵ Patorno E. AHA Scientific Sessions, 2018. Poster Sa1112/1112.

Эмпаглифлозин



чено более 35 000 пациентов с сахарным диабетом 2 типа с и без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Общий период наблюдения составит пять лет – с 2014 по 2019 г. В качестве препарата сравнения выбраны ингибиторы дипептидилпептидазы 4.

Данные об эффективности препарата уже получены, однако они еще будут обновляться. Информация о безопасности пока недоступна и будет представлена в будущем.

Первые результаты исследования (данные об использовании эмпаглифлозина в США, собранные с августа 2014 г. по сентябрь 2016 г.) свидетельствуют о том, что применение эмпаглифлозина приводит к снижению частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Этот эффект стабилен независимо от наличия/

отсутствия сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе.

«Анализ результатов исследования EMPRISE имеет решающее значение для современного здравоохранения. Это помогает понять, как клинические исследования, соответствующие золотому стандарту (например, исследование EMPA-REG OUTCOME®), могут снизить бремя сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов в реальной клинической практике», – отметил Вахид ДЖАМАЛ, врач, вице-президент и руководитель кардиометаболического направления компании «Берингер Ингельхайм».

Так, согласно результатам исследования EMPRISE, эмпаглифлозин по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы 4 снижал риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 44%¹⁵.

Эти данные сопоставимы с данными исследования EMPA-REG OUTCOME®, в котором эмпаглифлозин снижал относительный риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 35% у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием¹⁶.

Ожидается, что по завершении исследования EMPRISE будут проанализированы данные о состоянии здоровья более 200 000 больных сахарным диабетом 2 типа, полученные от двух коммерческих поставщиков медицинских услуг в США и из базы данных Medicare. В 2019 г. информация об использовании эмпаглифлозина в условиях повседневной клинической практики может пополниться за счет получения результатов дополнительных исследований EMPRISE в Азии и Европе. ●

Новые препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний

В Москве 25–28 сентября 2018 г. состоялся Российский национальный конгресс кардиологов, участниками которого стали 5000 врачей из 21 страны.

Ведущие эксперты обсудили результаты последних исследований в области кардиологии, современные методы профилактики и лечения болезней сердца, возможности совершенствования кардиологической помощи и многое другое.

В рамках мероприятия компания «Сервъе», генеральный партнер конгресса, организовала несколько научных симпозиумов, где были представлены новые лекарственные препараты для терапии сердечно-сосудистых заболеваний: Престилол®, Эффидент®, Предуктал® ОД.

По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, ежегодно сердечно-сосудистые заболевания становятся причиной смерти более 17 млн человек. В России

болезни сердца занимают первое место в структуре смертности – 600 случаев на 100 тыс. населения. Особую опасность для пациентов представляют ишемическая болезнь сердца и артериальная ги-

пертензия. При их сочетании риск смерти значительно возрастает. Однако в случае своевременной диагностики и приверженности больных подобранной схеме лечения большое количест-

¹⁶ Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.



Медицинские новости

во преждевременных смертей можно предотвратить.

На симпозиуме «Защита сердца может быть простой и доступной», организованном компанией «Сервье», руководителем отдела ангиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, профессор, д.м.н. Юрий Александрович КАРПОВ отметил, что, воздействуя на основные механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний, бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента обеспечивают контроль артериального давления и оказывают кардиопротективный эффект у больных артериальной гипертензией, снижают риск развития осложнений и смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца.

В России появилась первая фиксированная комбинация бета-блокатора и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – препарат Престилол®. В его состав входят два широко используемых и эффективных лекарственных средства с большой доказательной базой: бисопролол и периндоприл.

По мнению заведующей кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института Российского университета дружбы народов Жанны Давидовны КОБАЛАВЫ, фиксированная комбинация прежде всего показана пациентам с артериальной гипертензией при наличии ишемической болезни сердца, перенесенного инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий или сердечной недостаточности. Однако область применения Престилола® не ограничивается указанными состояниями. Назначение препарата может быть целесообразно при артериальной гипертензии и повышенной частоте сердечных сокращений (более 80 ударов в минуту). Доля таких случаев

в клинической практике составляет 25%. В качестве потенциальной группы на получение такой терапии следует рассматривать больных гиперрениновой (васкулотоксичной) артериальной гипертензией. Применение препарата Престилол® может не только упростить схему терапии и, следовательно, повысить приверженность пациентов лечению, но и существенно снизить риск инфаркта миокарда.

Еще один недавно появившийся в России препарат – Эффидент® (прасугрел). В составе двойной антитромбоцитарной терапии он способствует профилактике осложнений у больных с острым коронарным синдромом, которым показано проведение стентирования.

Ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, д.м.н. Игорь Семенович ЯВЕЛОВ представил результаты исследования TRITON-TIMI 38, в котором сравнивалась терапия клопидогрелом и прасугрелом в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. Длительное применение комбинации прасугрела и ацетилсалициловой кислоты обеспечивало снижение частоты новых случаев инфаркта миокарда и тромбоза стентов. Это преимущество особенно было выражено у пациентов с сахарным диабетом, а также у тех больных, которым срочно потребовалось проведение стентирования для восстановления проходимости закупоренной коронарной артерии.

Участники симпозиума «Новые принципы лечения стенокардии в клинической практике» отметили, что, несмотря на совершенствование оказания медицинской помощи лицам с ишемической болезнью сердца, высокая частота приступов стенокардии сохраняется. Таковые остаются одной

из основных причин снижения качества жизни пациентов и госпитализаций. По мнению профессора кафедры гематологии и гериатрии с курсом стандартизации в здравоохранении ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», д.м.н. Марии Генриховны ГЛЕЗЕР, среди предлагаемых инноваций в лечении стенокардии практикующим врачам следует обратить особое внимание на Предуктал® ОД (триметазидин). Одним из важных свойств препарата является способность уменьшать ишемию миокарда на ранних стадиях, что предотвращает развитие ангинозной боли и нарушение работы сердца. Предуктал® ОД на 33% увеличивает синтез аденозинтрифосфата в клетках сердечной мышцы даже при недостатке кислорода. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что применение препарата Предуктал® ОД снижало частоту приступов стенокардии на 40–70%. При этом по переносимости такая терапия превосходила терапию антиангинальными препаратами с гемодинамическим действием. Кроме того, у пациентов наблюдалось повышение переносимости физических нагрузок и улучшение общих показателей качества жизни.

По словам Яны РОСТОВЦЕВОЙ, управляющего директора компании «Сервье» в России, главный результат конгресса – это интерес со стороны ведущих врачей и ученых к препаратам компании и симпозиумам, в рамках которых они были представлены. «Потребности пациентов – основной приоритет для компании „Сервье“. Мы ориентированы на поиск инноваций, чтобы предоставлять больным современные терапевтические опции, которые будут способствовать не только улучшению качества их жизни, но и увеличению ее продолжительности», – уточнила Я. Ростовцева. 🌐

эндокринология



Смоленский
государственный
медицинский
университет

Ингибиторы АПФ в терапии больных сахарным диабетом

В.И. Новиков, д.м.н., проф., К.Ю. Новиков

Адрес для переписки: Владимир Иванович Новиков, endo@smolgmu.ru

Важнейшая нерешенная проблема при сахарном диабете – терапия артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нефропатии. Нарушение регуляторных систем при указанных заболеваниях имеет общие механизмы, важнейшим из которых является неадекватное функционирование (активация) ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В статье проанализирована роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, в частности фозиноприла, в лечении больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией и нефропатией. Представлены новые данные о механизмах кардио- и нефропротективного действия указанных препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл

Сахарный диабет (СД) и ассоциированные с ним заболевания остаются одной из важнейших проблем здравоохранения, что прежде всего связано с постоянно увеличивающимся, опережающим все прогнозы темпом роста числа больных. Так, по данным экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), каждый 11-й житель Земли страдает СД, что составляет 425 млн человек. К 2045 г. количество пациентов может увеличиться до 629 млн [1]. Приводятся данные о 9 млн взрослых больных СД в Российской Федерации (IDF, 2017). Однако реальная распространенность патологии может быть значительно выше. Так, по оценкам экспертов, более чем у 4,5 млн человек СД не диагностирован [1].

Для решения указанной проблемы требуются значительные социальные, интеллектуальные и экономические ресурсы. Так, финансовые расходы здравоохранения на оказание помощи больным СД в 2017 г. превысили 650 млрд долл. США, 20 из них – расходы Российской Федерации [1].

Как было отмечено ранее, при СД поражаются разные системы и органы. Однако основной причиной смерти пациентов с СД являются сердечно-сосудистые заболевания – 65–80% случаев [2–5]. Причиной тому служит комбинация сразу нескольких заболеваний и состояний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (АГ), альбуминурия/хроническая болезнь почек (ХБП), дислипидемия, ожирение.

При СД одной из наиболее часто встречающихся и значимых нозологий в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний признана артериальная гипертензия [6, 7]. Так, в масштабном проспективном исследовании [8] по оценке факторов сердечно-сосудистого риска установлено, что самая высокая частота развития сердечно-сосудистых заболеваний была у пациентов с СД и артериальной гипертензией. Необходимо отметить, что в исследование было включено 1211 (11,0%) пациентов с СД и артериальной гипертензией, 628 (5,7%) – только с СД, 4,022 (36,4%) – только с АГ, 5189 (47,2%) лиц без указанных патологий. Группы не различались по уровню общего холестерина. Процент курящих оказался самым высоким в группе без диабета и артериальной гипертензии. Пациенты с СД и/или АГ, как правило, были старше, страдали ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В группе диабета и артериальной гипертензии зафиксированы самые высокие уровни систолического артериального давления, средние уровни глюкозы в крови натощак и высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний. За период наблюдения (в среднем – 11,7 года) зарегистрировано 2758 случаев развития сердечно-сосудистых заболеваний и событий, из них 1672 – ишемической болезни сердца, 558 – инсульта, 1375 – сердечной недостаточности.



Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых с СД в два – четыре раза выше, чем у лиц без диабета [6].

Аналогичным образом риск развития сердечно-сосудистых заболеваний соотносится с повышением систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. [9].

Сердечно-сосудистые заболевания признаны одним из наиболее значимых осложнений ХБП [10–13].

Установлено, что в отсутствие диабета артериальная гипертензия чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Однако после 64 лет показатели заболеваемости в этих группах сравниваются [14]. В то же время среди женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД распространенность АГ выше, чем среди мужчин с такими же нарушениями [15]. У женщин с СД также более высокий относительный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [16].

Общие механизмы нарушения регуляторных систем при СД, АГ и ХБП

Сахарный диабет и артериальная гипертензия имеют общие патофизиологические механизмы. Речь, в частности, идет о неадекватной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), окислительном стрессе, вызванном усиленной продукцией активных форм кислорода (ROS), воспалении, нарушении опосредованной инсулином вазодилатации, активации симпатической нервной системы (СНС) и нарушении экскреции натрия [17, 18].

Ожирение в целом и висцеральное в частности являются ключевыми факторами развития как СД, так и АГ [18]. Вследствие хронического воспаления и окислительного стресса в жировой ткани увеличивается продукция ангиотензиногена и ангиотензина II, что приводит к активации РААС [19, 20]. Кроме того, избыточная экспрессия ангиотензиногена в белой жировой ткани обуславливает повышение

артериального давления [19]. Следовательно, ангиотензиноген и ангиотензин II оказывают как локальное, так и системное влияние на регуляцию артериального давления [19, 20]. Эффекты ангиотензина II реализуются через активацию рецептора 1-го типа [21]. Активация рецептора 1-го типа ангиотензина II вне ткани надпочечников связана с целым рядом внутриклеточных изменений, включая усиление продукции ROS, снижение метаболической активности инсулина, а также пролиферативные и воспалительные сосудистые реакции, приводящие к эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности и артериальной гипертензии [21]. Таким образом, активация РААС играет значительную роль в патогенезе СД и АГ.

Ключевыми событиями в развитии артериальной гипертензии также являются повышение продукции альдостерона и усиление передачи сигналов через рецепторы минералокортикоидов [22]. Посредством активации последних кортикостероиды могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД [18]. Известно, что жировая ткань продуцирует жирорастворимый фактор, который стимулирует выработку альдостерона надпочечниками [23, 24]. Комплемент C1q фактор некроза опухоли (TNF)-связанный белок 1 – адипокин, который усиливает продукцию альдостерона при ожирении и инсулинорезистентности [25]. Активация рецепторов минералокортикоидов альдостероном в почечных дистальных канальцах и собирающих протоках обуславливает задержку натрия (Na), что приводит к увеличению объема плазмы и повышению артериального давления. Через активацию рецепторов минералокортикоидов альдостерон также изменяет окислительно-восстановительные процессы в клетках и эндотелиальную вазодилатацию [22, 24]. Таким образом, жировая ткань

способствует системному повышению артериального давления за счет локального производства компонентов РААС.

В развитии СД и АГ важную роль также играет резистентность к инсулину. Об этом свидетельствует тот факт, что инсулинорезистентность выявляется примерно у 50% пациентов с артериальной гипертензией [18, 26, 27]. Связывание инсулина с его рецептором приводит к активации не только транспорта глюкозы в чувствительных к инсулину тканях, но и эндотелиальной синтазы оксида азота (NO), что вызывает продукцию NO. Как следствие, возникает эндотелий-зависимая вазодилатация [28, 29]. Инсулин также влияет на тонус сосудов, опосредуемый митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК) [28, 30]. Активируя МАРК-зависимые сигнальные пути, инсулин стимулирует секрецию вазоконстрикторных медиаторов, в частности эндотелина 1 [31, 32], а также экспрессию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), молекулы адгезии сосудистых клеток 1 [33]. При нормальной чувствительности к инсулину баланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими действиями благоприятствует вазодилатации. В случае инсулинорезистентности равновесие смещается в сторону вазоконстрикторных механизмов [17, 18, 34].

Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность приводят к нарушению сосудистой функции, жесткости сосудов, гипертрофии, фиброзу и ремоделированию [35]. Гиперинсулинемия также усиливает симпатический тонус сосудов через вентромедиальные ядра гипоталамуса [36, 37].

Кроме того, лептин – адипокин, вырабатываемый жировой тканью у лиц с ожирением, увеличивает активацию симпатической нервной системы. Возможно, это достигается за счет активации его рецептора в центральной нервной системе [38]. По всей вероятности, этот механизм

эндокринология



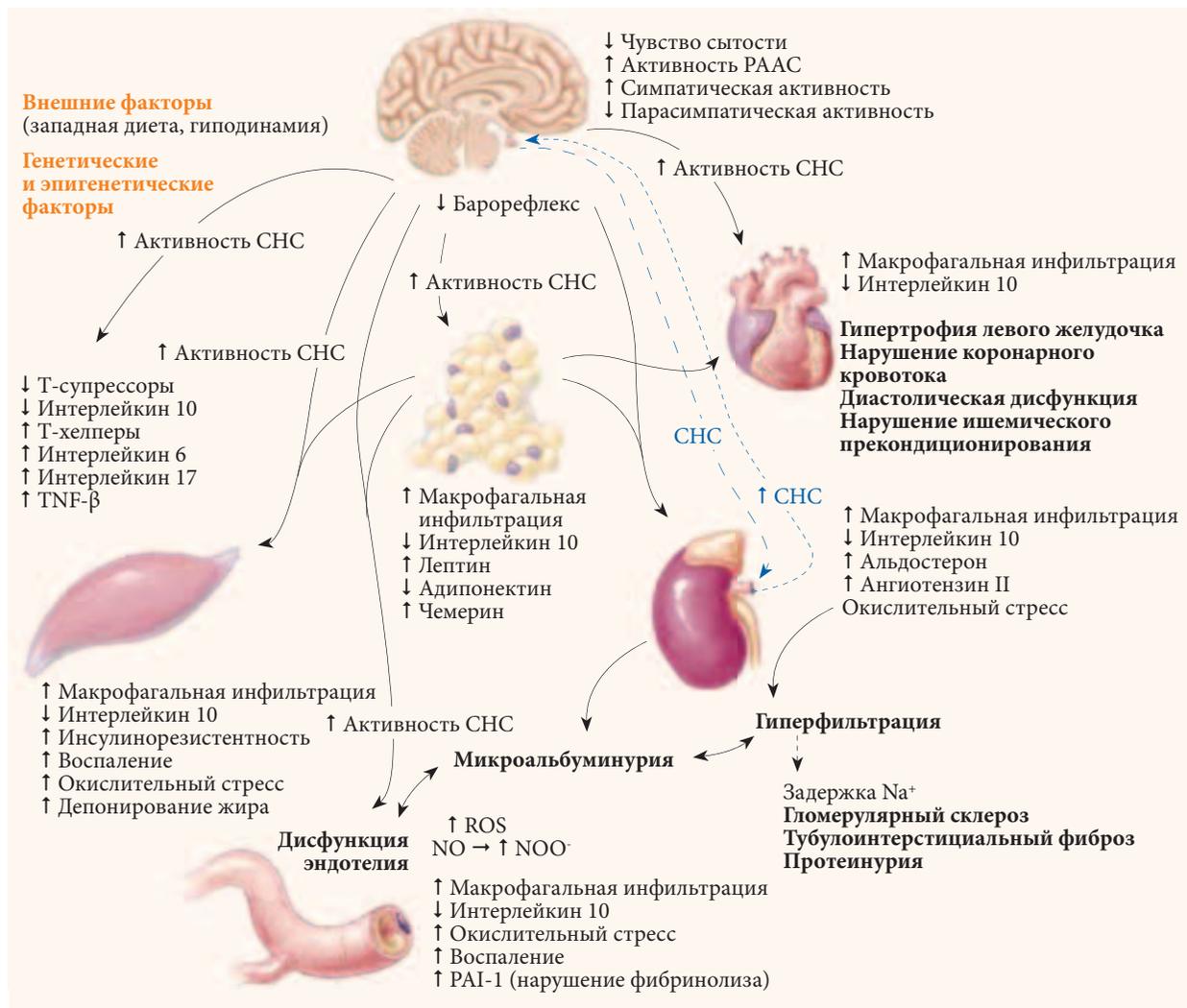
опосредуется также через нефрогенную индукцию артериальной гипертензии, связанной с ожирением и инсулинорезистентностью [18].

Важно отметить, что инсулин усиливает реабсорбцию натрия, что приводит к снижению экскреции последнего [39]. Задержка натрия, вызванная гиперинсулинемией, потенциально может способствовать возникновению артериальной гипертензии. В экспериментальном исследовании установлено, что снижение активности инсулина приводит к нарушению натрийуретического ответа и артериальной гипертензии, вероятно, вследствие

снижения продукции NO [40]. Наряду со снижением экспрессии Na ухудшается экскреция мочевой кислоты. Это способствует развитию гиперурикемии, которая часто наблюдается у пациентов с артериальной гипертензией [41]. Взаимосвязь механизмов патогенеза сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек представлена на рисунке [18].

В то же время СД и АГ являются факторами риска развития ХБП [42–44]. Так, 40% случаев терминальной стадии почечной недостаточности приходится

на больных диабетом. Около 30% случаев терминальной стадии почечной недостаточности обусловлены артериальной гипертензией [45]. Вклад диабета и артериальной гипертензии в развитие патологии почек отмечен в клинических рекомендациях по скринингу хронической болезни почек [46–48]. Сахарный диабет 2 типа является основной причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности в Нидерландах [49], Германии [50], а также в Соединенных Штатах [51]. Диабетическая нефропатия, первоначально проявляющаяся микро- и макроальбуминурией,



Общие системные и метаболические факторы, влияющие на развитие СД, АГ, сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек

эндокринология



приводит к постепенному снижению функции почек. Данная патология может прогрессировать до терминальной стадии почечной недостаточности, которая обуславливает необходимость проведения диализа или трансплантации почки [52]. Например, в Нидерландах за последние 15 лет применение заместительной почечной терапии возросло в два раза [53]. За последние пять лет доля пациентов, которым была пересажена почка, увеличилась до 57% [53].

Антигипертензивная терапия при СД

Рациональную комплексную терапию для пациентов с СД и сопутствующими заболеваниями возможно разработать только зная о взаимосвязи указанных нозологий. Например, результат лечения ишемической болезни сердца зависит от эффективности сахароснижающей и антигипертензивной терапии. Артериальная гипертензия определяет прогноз нефропатии и хронической болезни почек, которые в свою очередь влияют на риск развития ишемической болезни сердца.

Для коррекции артериального давления у пациентов с умеренной артериальной гипертензией и нормальной функцией почек может быть достаточно модифицировать образ жизни [54–56]. Однако большинству больных требуется дополнительное медикаментозное лечение.

Современные отечественные рекомендации по коррекции артериальной гипертензии и целевые уровни артериального давления представлены в табл. 1 и 2 [57].

Установлено, что широкий спектр препаратов, снижающих артериальное давление, оказывают протективный эффект в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий. К таким препаратам относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β -блокаторы, диуретики и блокаторы кальциевых каналов.

Таблица 1. Методы терапии артериальной гипертензии у пациентов с СД

Немедикаментозная терапия	Медикаментозная терапия
Ограничение потребления поваренной соли до 3 г/сут (пищу не солить!)	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
Снижение массы тела (при индексе массы тела > 25 кг/м ²)	Блокаторы рецепторов ангиотензина II
Употребление алкоголя не более 30 г/сут для мужчин и 15 г/сут для женщин (в пересчете на спирт)	Диуретики:
Отказ от курения	<ul style="list-style-type: none"> ■ тиазидные и тиазидоподобные ■ петлевые ■ калийсберегающие (антагонисты альдостерона) ■ блокаторы кальциевых каналов дигидропиридиновые ■ блокаторы кальциевых каналов недигидропиридиновые ■ β-блокаторы ■ неселективные (β_1, β_2) ■ кардиоселективные (β_1) ■ сочетанные (β_1, β_2 и α_1)
Аэробные физические нагрузки по 30–40 минут три-четыре раза в неделю	

Таблица 2. Целевые уровни артериального давления, мм рт. ст.

Возраст	Систолическое артериальное давление	Диастолическое артериальное давление
≤ 70 лет	> 120 и ≤ 140	> 70 и ≤ 85
> 70 лет	> 120 и ≤ 150	> 70 и ≤ 90
Любой при наличии ХБП с выраженной альбуминурией	> 120 и ≤ 130	> 70 и ≤ 85

Примечание. Нижняя граница целевых показателей относится к лицам, получающим антигипертензивную терапию.

Учитывая вышеизложенное, предпочтение при выборе антигипертензивной терапии следует отдавать тем препаратам, которые оказывают не только патогенетическое, но и протективное действие в отношении сердечно-сосудистой системы, а также почек. Этим требованиям в большей степени отвечают блокаторы РААС, в частности иАПФ и БРА. К преимуществам данных препаратов также следует отнести потенциальную возможность влиять на инсулинорезистентность, воспаление, окислительный стресс и эндотелиальную функцию [58, 59].

Сравнение эффектов иАПФ и БРА

Если БРА блокируют рецепторы ангиотензина II, ингибиторы конвертирующего фермента ангиотензина II снижают его активность. Уменьшение активности конвертирующего фермента ангиотензина II приводит к вазодилатации и, как следствие, сни-

жению артериального давления, а также улучшению микроциркуляции в органах и тканях [60, 61]. В исследовании HOPE сравнивали влияние иАПФ рамиприла и плацебо на сердечно-сосудистые осложнения. Средний период наблюдения – 4,5 года. Рамиприл снижал риск инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 25% [62]. При субанализе результатов исследования MICRO-HOPE в подгруппе пациентов с диабетом (n = 3577) отмечен аналогичный положительный эффект иАПФ на показатели сердечно-сосудистой и общей смертности [63].

В исследовании LIFE, включавшем 1195 пациентов с СД 2 типа, продемонстрировано значительное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов, получавших лозартан, по сравнению с принимавшими β -блокатор ателолол. Относительный риск таковых снизился на 24%. При этом на фо-

Эндокринология



не проводившегося лечения снижение артериального давления в обеих группах было сопоставимым [64].

Справедливости ради следует отметить, что в отдельных проспективных исследованиях, оценивавших долгосрочный прогноз терапии в отношении сердечно-сосудистого риска, установлено, что заболеваемость и смертность у пациентов, принимавших БРА (кандесартан в исследовании CASE-J и валсартан в исследовании VALUE), не отличались от таковых у получавших длительно действующий блокатор кальциевых каналов амлодипин. В то же время на фоне лечения БРА значительно снизилась частота возникновения СД [65, 66].

Протективный эффект в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности телмисартана (БРА) и рамиприла (иАПФ) продемонстрирован в исследовании с участием 6391 пациента с СД [67]. Однако комбинированная терапия иАПФ и БРА ассоциировалась с большей частотой побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия, обмороки и гиперкалиемия. Так, относительный риск гипотензии в этой группе составил 2,75 ($p < 0,001$). Количество пациентов, у которых уровень калия повышался более чем на 5,5 ммоль/л, достигло 480 ($p < 0,001$), в то время как в группе рамиприла и телмисартана таковых насчитывалось 283 и 287 соответственно. Кроме того, в группе «рамиприл + телмисартан» значительно увеличился относительный риск нарушения функции почек – 1,33 ($p < 0,001$). Поэтому авторы исследования сделали вывод о нецелесообразности комбинированного назначения БРА и иАПФ.

Ингибиторы РААС также оказывают защитное воздействие на почки. Согласно результатам исследований BENEDICT и ROADMAP, в которых оценивался эффект терапии иАПФ и БРА соответственно, у пациентов с СД, АГ и нормоальбуминурией (< 30 мг/сут) блокада РААС

препятствовала развитию микроальбуминурии (30–300 мг/сут) [68, 69]. Необходимо отметить, что данный эффект БРА не был подтвержден у больных СД с ретинопатией и нормотензивных больных СД [70].

Ингибиторы АПФ замедляют прогрессирование диабетической нефропатии [71, 72]. Аналогичное воздействие оказывают БРА [73]. Однако БРА в отличие от иАПФ не повышают уровень брадикинина и, следовательно, реже вызывают сухой кашель [74].

Сравнительный анализ разных методов блокады РААС свидетельствует, что иАПФ и БРА одинаково влияют на основные сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с сахарным диабетом [75]. В частности, не было отмечено существенных различий между иАПФ и БРА в отношении показателей смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда, инсульта, частоты стенокардии, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, терминальной стадии почечной недостаточности или повышения уровня креатинина в сыворотке крови.

Необходимо отметить, что профилактика терминальной стадии почечной недостаточности важна не только с медицинской, но и с экономической точки зрения. Например, на лечение ХБП в европейских странах в среднем тратится от 1 до 2% национального бюджета, терминальной стадии почечной недостаточности в Нидерландах – 42 000 евро на одного пациента в год [76–79].

В этой связи немаловажно, что терапия БРА более дорогостоящая, чем иАПФ.

Согласно большинству национальных и международных руководств, больным СД терапию иАПФ следует назначать при выявлении микро- или альбуминурии [80–82]. Однако в реальной клинической практике эти рекомендации не выполняются даже в странах с высокими бюджетами здравоохранения [83].

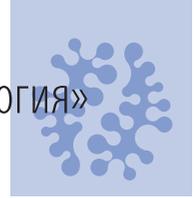
Исходя из моделей экономической эффективности [84–86], наилучший результат можно получить при назначении иАПФ сразу после выявления СД.

Фозиноприл

Одним из наиболее хорошо изученных иАПФ является фозиноприл.

В исследовании TRAIN ($n = 290$) сравнили эффект фозиноприла и плацебо у 290 пациентов с артериальной гипертензией. В среднем исходные значения артериального давления составляли 137,4/80,8 мм рт. ст. Большинство (89,8%) участников получали фозиноприл в максимальной дозе – 40 мг [87]. Прием препарата по сравнению с применением плацебо способствовал снижению как систолического (128,5 против 133,4 мм рт. ст. ($p < 0,001$)), так и диастолического (77,6 против 80,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$)) артериального давления. Кроме того, в группе фозиноприла были зарегистрированы более низкие уровни ангиотензина II – 11,10 против 12,50 пг/мл соответственно ($p < 0,001$) [87].

Терапия фозиноприлом также ассоциируется с положительной динамикой маркера активации коагуляции D-димера. Так, у большинства получавших фозиноприл в максимальной дозе выявлено статистически значимое повышение (около 10%) концентрации D-димера. Высокие уровни D-димера у больных атеросклерозом свидетельствуют об активации фибринолиза [88–90]. Ингибирование АПФ запускает профибринолитический механизм, вследствие которого восстанавливается баланс между фибринолизом и коагуляцией, возможно, за счет повышения уровня брадикинина [91]. Таким образом, повышенные уровни D-димера могут свидетельствовать о деградации ранее существовавшего фибрина [88]. У пациентов с атеросклерозом периферических сосудов к значительному увеличению уровня D-димера также могут приводить субмаксимальные физические нагрузки [88].



Под действием иАПФ в сыворотке крови увеличивается концентрация инсулиноподобного фактора роста (IGF) 1 [92] и белка, связывающего IGF (IGFBP-3) [93]. Установлено, что инфузия ангиотензина II способна снижать циркулирующие концентрации IGF-1 независимо от изменений артериального давления [94]. Сам по себе IGF-1 обладает вазопротективным эффектом, а его снижение может быть связано с началом и прогрессированием атеросклероза [95, 96]. У пожилых пациентов уровень IGF-1 обратно пропорционален атерогенности липидного профиля [95] и степени стабильности артериальных бляшек [96]. IGF-1 преимущественно синтезируется печенью в ответ на гормон роста. В кровотоке от 90 до 95% IGF-1 связывается со специфическими высокоаффинными белками, при этом наиболее активным в сыворотке крови является IGFBP-3. Он не только модулирует биологическую активность IGF-1, но и вызывает дополнительные, IGF-независимые эффекты, например ингибирует рост клеток [97] и индуцирует апоптоз [98]. Согласно результатам проспективных исследований, повышение концентрации IGF-1 связано с уменьшением риска развития ишемической болезни сердца [99]. Обратная зависимость также наблюдается между сывороточными концентрациями IGF-1 и IGFBP-3 и риском развития ишемического инсульта [100]. Влияние иАПФ на IGF-1 было подтверждено в ряде клинических исследований [101, 102]. В частности, прием фозиноприла в течение шести месяцев пожилыми пациентами с высоким сердечно-сосудистым риском привел к значительному увеличению сывороточных концентраций IGF-1 и IGFBP-3 [103].

Возможно, это является одним из механизмов кардиопротективного воздействия иАПФ.

Были выявлены и другие возможные механизмы влияния фозиноприла на состояние эндотелия. Так, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) стимулирует пролиферацию васкулярных эндотелиальных клеток и участвует в ангиогенезе. Еще одним маркером эндотелиальной дисфункции является чемерин. Этот адипокин стимулирует скорость и интенсивность ангиогенеза эндотелиальных клеток. Его уровень коррелирует с показателями инсулинорезистентности. У больных СД обнаружена повышенная экспрессия чемерина и VEGF как в сыворотке крови, так и в почечной ткани [104, 105]. Более того, выявлена положительная корреляция чемерина и VEGF со степенью альбуминурии. Это свидетельствует о важной роли чемерина и VEGF в патогенезе диабетической нефропатии. На фоне терапии фозиноприлом концентрация этих двух белков достоверно снижалась как в сыворотке крови, так и в почечной ткани, что может объяснить один из механизмов его нефропротективного действия [106]. При этом указанные механизмы нефропротекции не связаны с влиянием иАПФ на гликемию и инсулинорезистентность [107]. Положительное воздействие иАПФ на инсулинорезистентность у пациентов с АГ без СД было более выражено, чем у БРА, при сопоставимости двух препаратов в отношении эффективности контроля артериального давления [108].

Еще один из механизмов влияния фозиноприла (при добавлении к гидрохлортиазиду) на эндотелиальную функцию и провос-

палительные цитокины был выявлен у больных артериальной гипертензией с избыточной массой тела и ожирением. Так, в группе комбинированной антигипертензивной терапии в отличие от группы контроля наблюдалось значительное снижение активности i-NOS, снижение TNF- α I типа и его растворимого рецептора (sTNF- α RI), а также 8-изопростана (маркера окислительного стресса). На основании полученных результатов был сделан вывод, что такая терапия позволяет улучшить функции эндотелия, уменьшить воспаление и окислительный стресс [109]. Как было отмечено выше, реализация нефропротективного эффекта иАПФ, в частности фозиноприла, происходит независимо от уровня артериального давления, даже у нормотензивных пациентов. В последнем случае суточные дозы препарата должны составлять 10–20 мг [110].

Заключение

Нарушение регуляторных систем при СД, АГ и ХБП обусловлено общими механизмами, важнейшим из которых является неадекватное функционирование (активация) РААС. Назначение иАПФ снижает негативное влияние активированной РААС на органы и ткани, включая сердце, сосуды и почки. Благодаря этому достигается кардио- и нефропротективный эффект. Одним из эффективных иАПФ признан фозиноприл. Помимо гипотензивного эффекта он оказывает метаболические эффекты, которые обуславливают снижение инсулинорезистентности, уменьшение гликемии и воспаления. Назначение фозиноприла при выявлении СД является клинически и фармакоэкономически обоснованным. 

Эндокринология

Литература

1. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed., 2015.*
2. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group // *Diabetes*. 1995. Vol. 44. № 11. P. 1249–1258.
3. *Gerstein H.C.* Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2002. Vol. 18. Suppl. 3. P. S82–85.



4. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. № 13. P. 905–912.
5. Bulughapitiya U., Siyambalapatiya S., Sithole J., Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis // Diabet. Med. 2009. Vol. 26. № 2. P. 142–148.
6. Fox C.S., Coady S., Sorlie P.D. et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes // JAMA. 2004. Vol. 292. № 20. P. 2495–2499.
7. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9733. P. 2215–2222.
8. Alexander N., Matsushita K., Sang Y. et al. Kidney measures with diabetes and hypertension on cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study // Am. J. Nephrol. 2015. Vol. 41. № 4–5. P. 409–417.
9. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. 2002. Vol. 360. № 9349. P. 1903–1913.
10. Matsushita K., Selvin E., Bash L.D. et al. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20. № 12. P. 2617–2624.
11. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // Circulation. 2003. Vol. 108. № 17. P. 2154–2169.
12. Kottgen A., Russell S.D., Loehr L.R. et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 18. № 4. P. 1307–1315.
13. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 39. № 2. Suppl. 1. P. S1–266.
14. Chen G., McAlister F.A., Walker R.L. et al. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure // Hypertension. 2011. Vol. 57. № 5. P. 891–897.
15. Haffner S.M., Valdez R., Morales P.A. et al. Greater effect of glycemia on incidence of hypertension in women than in men // Diabetes Care. 1992. Vol. 15. № 10. P. 1277–1284.
16. Hu G., DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes // Diabetologia. 2003. Vol. 46. № 5. P. 608–617.
17. Sowers J.R., Whaley-Connell A., Hayden M.R. The role of overweight and obesity in the cardiorenal syndrome // Cardiorenal. Med. 2011. Vol. 1. № 1. P. 5–12.
18. Sowers J.R. Diabetes mellitus and vascular disease // Hypertension. 2013. Vol. 61. № 5. P. 943–947.
19. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999–2010 // JAMA. 2012. Vol. 307. № 5. P. 483–490.
20. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. № 6. P. 1735–1741.
21. Massiera F., Bloch-Faure M., Ceiler D. et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation // FASEB J. 2001. Vol. 15. № 14. P. 2727–2729.
22. Williams J.S., Williams G.H. 50th anniversary of aldosterone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. № 6. P. 2364–2372.
23. Whaley-Connell A., Johnson M.S., Sowers J.R. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension // Prog. Cardiovasc. Dis. 2010. Vol. 52. № 5. P. 401–409.
24. Caprio M., Fève B., Claës A. et al. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis // FASEB J. 2007. Vol. 21. № 9. P. 2185–2194.
25. Jeon J.H., Kim K.Y., Kim J.H. et al. A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production // FASEB J. 2008. Vol. 22. № 5. P. 1502–1511.
26. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. et al. Insulin resistance in essential hypertension // N. Engl. J. Med. 1987. Vol. 317. № 6. P. 350–357.
27. Bonora E., Capaldo B., Perin P.C. et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance are independently associated with plasma lipids, uric acid and blood pressure in non-diabetic subjects. The GISIR database // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2008. Vol. 18. № 9. P. 624–631.
28. Muniyappa R., Quon M.J. Insulin action and insulin resistance in vascular endothelium // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2007. Vol. 10. № 4. P. 523–530.
29. Vincent M.A., Montagnani M., Quon M.J. Molecular and physiologic actions of insulin related to production of nitric oxide in vascular endothelium // Curr. Diab. Rep. 2003. Vol. 3. № 4. P. 279–288.
30. Taniguchi C.M., Emanuelli B., Kahn C.R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2006. Vol. 7. № 2. P. 85–96.
31. Potenza M.A., Marasciulo F.L., Chieppa D.M. et al. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2005. Vol. 289. № 2. P. H813–822.
32. Formoso G., Chen H., Kim J.A. et al. Dehydroepiandrosterone mimics acute actions of insulin to stimulate production of both nitric oxide and endothelin 1 via distinct phosphatidylinositol 3-kinase- and mitogen-activated protein kinase-dependent pathways in vascular endothelium // Mol. Endocrinol. 2006. Vol. 20. № 5. P. 1153–1163.
33. Mukai Y., Wang C.Y., Rikitake Y., Liao J.K. Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt negatively regulates plasminogen activator inhibitor type 1 expression in vas-



- cular endothelial cells // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007. Vol. 292. № 4. P. H1937–1942.
34. Sowers J.R., Epstein M., Frohlich E.D. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update // *Hypertension*. 2001. Vol. 37. № 4. P. 1053–1059.
 35. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms // *Circulation*. 2006. Vol. 113. № 15. P. 1888–1904.
 36. Anderson E.A., Hoffman R.P., Balon T.W. et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans // *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 87. № 6. P. 2246–2252.
 37. Heagerty A.M., Heerkens E.H., Izzard A.S. Small artery structure and function in hypertension // *J. Cell. Mol. Med.* 2010. Vol. 14. № 5. P. 1037–1043.
 38. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why) // *J. Hypertens.* 2001. Vol. 19. № 3. Pt. 2. P. 523–528.
 39. Song J., Hu X., Riaz S. et al. Regulation of blood pressure, the epithelial sodium channel (ENaC), and other key renal sodium transporters by chronic insulin infusion in rats // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006. Vol. 290. № 5. P. F1055–1064.
 40. Tiwari S., Sharma N., Gill P.S. et al. Impaired sodium excretion and increased blood pressure in mice with targeted deletion of renal epithelial insulin receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105. № 17. P. 6469–6474.
 41. Muscelli E., Natali A., Bianchi S. et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* 1996. Vol. 9. № 8. P. 746–752.
 42. Levey A.S., Coresh J. Chronic kidney disease // *Lancet*. 2012. Vol. 379. № 9811. P. 165–180.
 43. Fox C.S., Coady S., Sorlie P.D. et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2007. Vol. 115. № 12. P. 1544–1550.
 44. Rao Kondapally Seshasai S., Kaptoge S., Thompson A. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 9. P. 829–841.
 45. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2011.
 46. Hallan S.I., Stevens P. Screening for chronic kidney disease: which strategy? // *J. Nephrol.* 2010. Vol. 23. № 2. P. 147–155.
 47. Crowe E., Halpin D., Stevens P., Guideline Development Group. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance // *BMJ*. 2008. Vol. 337. ID a1530.
 48. Mancina G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension // *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. № 9. P. 1751–1762.
 49. The development of the renal replacement program in the Netherlands in the period 1990–2006. Registry renal replacement Netherland, 2007.
 50. Frei U., Schober-Halstenberg H.J. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2005/2006. Berlin: Quasi-Niere, 2006.
 51. Atlas of ESRD in the United States. Bethesda. National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2001.
 52. Hou F.F., Zhang X., Zhang G.H. et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 2. P. 131–140.
 53. Dutch End-Stage Renal Disease Registry. Registratie Nierfunctieovergang Nederland, 2011 // www.reninel.nl/page?id=home&lang=en.
 54. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014 // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. Suppl. 1. P. S14–80.
 55. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement – executive summary // *Endocr. Pract.* 2013. Vol. 19. № 3. P. 536–557.
 56. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. et al. 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) // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. № 39. P. 3035–3087.
 57. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. 2017.
 58. Lastra G., Whaley-Connell A., Manrique C. et al. Low-dose spironolactone reduces reactive oxygen species generation and improves insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle in the TG(mRen2)27 rat // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 295. № 1. P. E110–116.
 59. Lastra-Lastra G., Sowers J.R., Restrepo-Eraza K. et al. Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2009. Vol. 71. № 1. P. 1–6.
 60. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial // *Lancet*. 1999. Vol. 353. № 9153. P. 611–616.
 61. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. 2002. Vol. 288. № 23. P. 2981–2997.
 62. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S., Sleight P. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. № 3. P. 145–153.



63. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet*. 2000. Vol. 355. № 9200. P. 253–259.
64. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. 2002. Vol. 359. № 9311. P. 1004–1010.
65. Ogihara T., Nakao K., Fukui T. et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial // *Hypertension*. 2008. Vol. 51. № 2. P. 393–398.
66. Fretheim A. VALUE: analysis of results // *Lancet*. 2004. Vol. 364. № 9438. P. 934–935.
67. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 15. P. 1547–1559.
68. Ruggenti P., Perna A., Ganeva M. et al. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. № 12. P. 3472–3481.
69. Haller H., Ito S., Izzo J.L. Jr. et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 10. P. 907–917.
70. Bilous R., Chaturvedi N., Sjölie A.K. et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials // *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 151. № 1. P. 11–20, W3–4.
71. Ahmad J., Siddiqui M.A., Ahmad H. et al. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. № 10. P. 1576–1581.
72. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 20. P. 1456–1462.
73. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. № 19. P. 1952–1961.
74. Matchar D.B., McCrory D.C., Orlando L.A. et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148. № 1. P. 16–29.
75. Catalá-López F., Macías Saint-Gerons D., González-Bermejo D. et al. Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: a systematic review with Network Meta-Analyses // *PLoS Med.* 2016. Vol. 13. № 3. ID e1001971.
76. Vegter S., Perna A., Hiddema W. et al. Cost effectiveness of ACE inhibitor therapy to prevent dialysis in nondiabetic nephropathy: influence of the ACE insertion/deletion polymorphism // *Pharmacogenet. Genomics*. 2009. Vol. 19. № 9. P. 695–703.
77. Peeters P., Rublee D., Just P.M., Joseph A. Analysis and interpretation of cost data in dialysis: review of Western European literature // *Health Policy*. 2000. Vol. 54. № 3. P. 209–227.
78. Van Os N., Niessen L.W., Bilo H.J. et al. Diabetes nephropathy in the Netherlands: a cost effectiveness analysis of national clinical guidelines // *Health Policy*. 2000. Vol. 51. № 3. P. 135–147.
79. De Wit G.A., Ramsteijn P.G., de Charro F.T. Economic evaluation of end stage renal disease treatment // *Health Policy*. 1998. Vol. 44. № 3. P. 215–232.
80. Nederlandse Nefrologen Vereniging (NIV), Richtlijn Diabetische Nefropathie, Samenvatting en Adviezen, 2006.
81. Hasslacher C., Gandjour A., Redaelli M. et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Diabetischen Nephropathie // *Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft* / ed. W.A. Scherbaum, K.W. Lauterbach, R. Renner. 2000.
82. Molitch M.E., DeFronzo R.A., Franz M.J. et al. Guideline of the American Diabetes Association (ADA) nephropathy in diabetes // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 1. Suppl. P. 79S–83S.
83. Gandjour A., Kleinschmit F., Lauterbach K.W., INTERCARE International Investigators. European comparison of costs and quality in the prevention of secondary complications in type 2 diabetes mellitus (2000–2001) // *Diabet. Med.* 2002. Vol. 19. № 7. P. 594–601.
84. Golan L., Birkmeyer J.D., Welch H.G. The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 131. № 9. P. 660–667.
85. Rosen A.B., Hamel M.B., Weinstein M.C. et al. Cost-effectiveness of full medicare coverage of angiotensin-converting enzyme inhibitors for beneficiaries with diabetes // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143. № 2. P. 89–99.
86. Adarkwah C.C., Gandjour A. Cost-effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in newly diagnosed type 2 diabetes in Germany // *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 2010. Vol. 26. № 1. P. 62–70.
87. Cesari M., Kritchevsky S.B., Atkinson H.H. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and novel cardiovascular risk biomarkers: results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors (TRAIN) study // *Am. Heart J.* 2009. Vol. 157. № 2. P. 334.e1–8.
88. Mustonen P., Lepäntalo M., Lassila R. Physical exertion induces thrombin formation and fibrin degradation in patients with peripheral atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998. Vol. 18. № 2. P. 244–249.
89. Van der Bom J.G., Bots M.L., Haverkate F. et al. Fibrinolytic activity in peripheral atherosclerosis in the elderly // *Thromb. Haemost.* 1999. Vol. 81. № 2. P. 275–280.
90. Fogari R., Zoppi A. Antihypertensive drugs and fibrinolytic function // *Am. J. Hypertens.* 2006. Vol. 19. № 12. P. 1293–1299.
91. Cruden N.L., Newby D.E. Clots, kinins and coronaries // *Atherosclerosis*. 2005. Vol. 183. № 2. P. 189–198.



92. Maggio M., Ceda G.P., Lauretani F. et al. Relation of angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment to insulin-like growth factor-1 serum levels in subjects >65 years of age (the InCHIANTI study) // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97. № 10. P. 1525–1529.
93. Onder G., Liperoti R., Russo A. et al. Use of ACE inhibitors is associated with elevated levels of IGFBP-3 among hypertensive older adults: results from the ILSIRENTE study // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 63. № 4. P. 389–395.
94. Brink M., Wellen J., Delafontaine P. Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor I in rats through a pressor-independent mechanism // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 97. № 11. P. 2509–2516.
95. Colao A., Spiezia S., Di S.C. et al. Circulating insulin-like growth factor-I levels are correlated with the atherosclerotic profile in healthy subjects independently of age // *J. Endocrinol. Invest.* 2005. Vol. 28. № 5. P. 440–448.
96. Martin R.M., Gunnell D., Whitley E. et al. Associations of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, IGF binding protein (IGFBP)-2 and IGFBP-3 with ultrasound measures of atherosclerosis and plaque stability in an older adult population // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. № 4. P. 1331–1338.
97. Valentinis B., Bhalra A., DeAngelis T. et al. The human insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 inhibits the growth of fibroblasts with a targeted disruption of the IGF-I receptor gene // *Mol. Endocrinol.* 1995. Vol. 9. № 3. P. 361–367.
98. Rajah R., Valentinis B., Cohen P. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor-beta1 on programmed cell death through a p53- and IGF-independent mechanism // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. № 18. P. 12181–12188.
99. Juul A., Scheike T., Davidsen M. et al. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study // *Circulation.* 2002. Vol. 106. № 8. P. 939–944.
100. Johnsen S.P., Hundborg H.H., Sorensen H.T. et al. Insulin-like growth factor (IGF) I, -II, and IGF binding protein-3 and risk of ischemic stroke // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 11. P. 5937–5941.
101. Corbalan R., Acevedo M., Godoy I. et al. Enalapril restores depressed circulating insulin-like growth factor 1 in patients with chronic heart failure // *J. Card. Fail.* 1998. Vol. 4. № 2. P. 115–119.
102. Diez J., Laviades C. Insulin-like growth factor-1 and cardiac mass in essential hypertension: comparative effects of captopril, lisinopril and quinapril // *J. Hypertens. Suppl.* 1994. Vol. 12. № 4. P. S31–S36.
103. Giovannini S., Cesari M., Marzetti E. et al. Effects of ACE-inhibition on IGF-1 and IGFBP-3 concentrations in older adults with high cardiovascular risk profile // *J. Nutr. Health Aging.* 2010. Vol. 14. № 6. P. 457–460.
104. Hu W., Feng P. Elevated serum chemerin concentrations are associated with renal dysfunction in type 2 diabetic patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 91. № 2. P. 159–163.
105. Perlman A.S., Chevalier J.M., Wilkinson P. et al. Serum inflammatory and immune mediators are elevated in early stage diabetic nephropathy // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2015. Vol. 45. № 3. P. 256–263.
106. Huang H., Hu L., Lin J. et al. Effect of fosinopril on chemerin and VEGF expression in diabetic nephropathy rats // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. Vol. 8. № 9. P. 11470–11474.
107. Tian M.L., Shen Y., Sun Z.L., Zha Y. Efficacy and safety of combining pentoxifylline with angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker in diabetic nephropathy: a meta-analysis // *Int. Urol. Nephrol.* 2015. Vol. 47. № 5. P. 815–822.
108. Yang Y., Wei R.B., Wang Z.C. et al. A meta-analysis of the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on insulin sensitivity in hypertensive patients without diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015. Vol. 107. № 3. P. 415–423.
109. Ashcheulova T., Gerasimchuk N., Rezunenko Y. et al. Pathogenetic advances of fosinopril sodium with hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients // *Georgian Med. News.* 2017. Vol. 271. P. 55–61.
110. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и заболеваний щитовидной железы / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Литера, 2011.

ACE Inhibitors in the Treatment of Patients with Diabetes

V.I. Novikov, DM, Prof., K.Yu. Novikov

Smolensk State Medical University

Contact person: Vladimir Ivanovich Novikov, endo@smolgm.ru

The most important problem unsolved in diabetes – therapy of hypertension, coronary heart disease, nephropathy. Violation of regulatory systems in the case of these diseases has common pathogenetic links, the most important of which is the inadequate functioning (activation) of the renin-angiotensin-aldosterone system.

The article analyzes the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors, in particular fosinopril, in the treatment of patients with diabetes mellitus with hypertension and nephropathy. Presented new data on the mechanisms of cardio- and nephroprotective action of indicated drugs.

Key words: diabetes mellitus, arterial hypertension, angiotensin converting enzyme inhibitors, fosinopril

Эндокринология



Роль конечных продуктов гликирования и их рецепторов в развитии осложнений сахарного диабета

Е.В. Иванникова, к.м.н., О.М. Смирнова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Екатерина Владимировна Иванникова, doc.ivannikova@gmail.com

В развитии осложнений сахарного диабета (СД) участвует огромное количество факторов. Однако ключевую роль играет гликирование белков, характерное для хронической гипергликемии, активации воспаления и окислительного стресса.

Установлено, что образование и накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) негативно воздействует на функции внутри- и внеклеточных структур. В частности, КПГ нарушают образование поперечных связей между своими рецепторами и молекулами базальной мембраны внеклеточного матрикса. Подобные изменения приводят к прогрессированию атеросклероза, ускоренному росту атеросклеротических бляшек, патологическому фиброзу миокарда с последующим развитием сердечной недостаточности.

В статье рассматривается участие КПГ и их рецепторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете.

Ключевые слова: конечные продукты гликирования, факторы роста, рецепторы конечных продуктов гликирования, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца

Конечные продукты гликирования (КПГ) – гетерогенная группа молекул, которые образуются в результате неферментативного гликирования и окисления белков, липидов и нуклеиновых кислот. К ним также относятся карбо- нильные соединения – продук-

ты их деградации [1, 2]. Хорошо изученными КПГ являются пентосидин – производное перекрестного связывания белков и N-карбоксиметил-лизин (N-carboxymethyllysine – CML). Необходимо отметить, что именно флуоресценция пентосидина лежит в основе неинвазивных

методов исследования уровня КПГ [3]. Однако чаще для определения уровня CML и КПГ используют иммуноферментный анализ.

В процессе образования КПГ выделяют несколько этапов. Сначала глюкоза связывается со свободными аминокетильными группами с формированием оснований Шиффа. Затем основания переходят в более стабильные продукты Амадори и в конечном итоге в разные по структуре КПГ – конечные продукты реакции Майяра. Образование КПГ в белках происходит в течение нескольких месяцев, поэтому их накопление больше характерно для медленно обменивающихся белков.

КПГ труднорастворимы, устойчивы к протеолитическому расщеплению, активны химически. Данные молекулы способны менять функции и свойства тканей. Это достигается патологической сшивкой белков внутриклеточного и межклеточного матрикса [3, 4] путем связывания с рецептором КПГ (рКПГ).

С возрастом накопление КПГ в организме повышается. На это влияют как эндогенные, так и экзогенные факторы. Так, табачный дым и длительная термическая



обработка стимулируют генерацию продуктов гликоокисления и липоокисления [5, 6]. Кроме того, при наличии определенных патологических состояний, например сахарного диабета (СД) или почечной недостаточности, скорость гликирования значительно увеличивается и количество КПП достигает критических значений [7, 8].

Известно, что КПП приводят к декомпенсации СД 2 типа. Кроме того, они признаны предикторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Избыток КПП отвечает за такой феномен, как метаболическая память.

Образование КПП – один из процессов, ассоциированных со старением клетки. Их воздействие преимущественно направлено на долгоживущие белки. Именно поэтому в настоящее время КПП также рассматриваются как один из возможных биомаркеров старения.

Таким образом, изучение свойств и роли КПП в патофизиологических процессах имеет важное значение, в том числе для разработки методов снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний как основной причины смерти у пациентов с СД 2 типа [9].

Механизм действия конечных продуктов гликирования на ткани

Интерес к реакции Майяра, или взаимодействию глюкозы с белками, появился в середине 1990-х гг., после того как в условиях *in vivo* было установлено, что глюкоза способна модифицировать белки без участия ферментов [8]. Эффекты КПП на ткани реализуются посредством трех основных механизмов:

- 1) скрещивание внеклеточных (матричных) белков, влияющих на механические свойства тканей [7, 9];
- 2) образование измененных поперечных межмолекулярных связей внутриклеточных белков, что приводит к их патологической функции [10, 11];

3) связывание с рКПП на клеточной поверхности для индуцирования множества внутриклеточных сигнальных каскадов [8, 9]. В большей степени неферментативному гликированию подвергаются белки внеклеточного матрикса (ВМ) (особенно коллаген 4-го типа) [8–10]. Коллаген относится к долгоживущим белкам и является основным компонентом внеклеточного матрикса [11]. Коллагеновые нити образуют каркас для кожи, сухожилий, кровеносных сосудов, костной ткани, роговицы и стекловидного тела, а также являются основой большинства паренхиматозных органов. Гликирование белков внеклеточного матрикса – коллагена и эластина делает их более жесткими и менее восприимчивыми к протеолитическому расщеплению [5]. Это может способствовать увеличению жесткости сосудов, наблюдающейся у пациентов старшей возрастной группы и с хронической гипергликемией [8, 9].

Коллаген 1-го типа – основной органический компонент костной матрицы подвергается серии посттрансляционных модификаций, больше характерных для процессов старения. Это приводит к миграции миофибробластов и формированию фиброза [7]. Согласно результатам последних исследований, артериосклероз является следствием гликирования коллагеновых цепей в артериях мышечного типа, вызванного образованием поперечных связей между коллагеновыми волокнами [11]. Ключевая роль КПП в старении кожи подтверждена Н. Pageon и соавт., проводивших эксперимент на модели восстановленной кожи, модифицированной гликированием коллагена [6]. S. Zeiman и соавт., а также R. Candido и соавт. показали, что под воздействием КПП изменяются свойства миокардиального коллагена, что приводит к развитию диастолической дисфункции [5, 12]. Подобные изменения обуславливают утолщение базальной мембраны, например

в мезангиальном матриксе почек, что вызывает развитие почечной недостаточности при СД [13].

Гликирование влияет и на структуру липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Наиболее интенсивное разрушение ЛПНП и продуктов реакции Майяра происходит в макрофагах. При этом наблюдается активация эндоцитоза и синтеза многих регуляторных молекул, в том числе инсулиноподобного фактора роста 1 и фактора роста тромбоцитов, являющихся стимуляторами деления фибробластов, гладкомышечных и мезангиальных клеток [13]. Таким образом, создаются условия для образования большого количества пенистых клеток и последующего запуска атеросклеротических изменений в сосудистой стенке (рисунок) [14, 15].

Накопление КПП приводит к бесконтрольному синтезу провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, которые влияют на рост атеросклеротических бляшек [16, 17]. Речь, в частности, идет об интерлейкине (IL) 1 α , IL-6, факторе некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor – TNF) α , молекулах межклеточной адгезии 1, молекулах адгезии сосудистых клеток 1, факторах роста эндотелия сосудов, эндотелине 1, тканевом факторе, E-селектине, тромбомодулине [18, 19].

Запуск патогенетического каскада осуществляется при взаимодействии КПП с их рецепторами и последующем фосфорилировании p21ras, митоген-активированных протеинкиназ, внеклеточной сигнально-регулируемой киназы 1/2, p38 и активации GTPases Cdc42 и Rac. Это в конечном итоге стимулирует миграцию транскрипционного фактора NF- κ B к ядру, где он начинает транскрибировать собственный целевой набор генов [20].

Рецепторы конечных продуктов гликирования и их роль

В качестве специфических рКПП рассматриваются различные мембранные белки. Это белки,



принадлежащие к суперсемейству иммуноглобулинов, которые выполняют функцию рецепторов для гликозилированных молекул КПП [21]. Однако были обнаружены и другие лиганды к рКПП, включая семейство белков S100 [22], амилоид b [23, 24] и агрегаты фибриллярных белков [25, 26].

Рецепторы КПП играют важную роль в развитии состояний, ассоциированных с участием перечисленных лигандов, например в повреждении сосудистой стенки, канцерогенезе, нейродегенерации и амилоидозах [25, 27–29]. Сообщалось, что ген рКПП расположен на шестой хромосоме между генами, кодирующими основные комплексы гистосовместимости второго и третьего классов [30].

Связывание КПП с их рецепторами приводит к эндотелиальной дисфункции вследствие активации ряда сигнальных путей, например никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы, которая усиливает образование активных форм кислорода (АФК) [31]. Последние образуются в результате митохондриального дыхания и клеточного метаболизма. В малых количествах, считающихся физиологичными, АФК задействованы в таких процессах, как

индукция стрессорных белков и ферментов, синтез и распад цитокиннов, рост, деление и дифференцировка клеток, антимикробный, противовирусный, противоопухолевый эффекты, старение и гибель клеток, разрушение поврежденных молекул, межклеточного вещества, регуляция репаративных процессов, продукция коллагена [32]. Необходимо отметить, что АФК, столь опасные согласно свободнорадикальной теории старения, вырабатываются организмом целенаправленно [33]. Было показано, что АФК играют ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений за счет изменения структуры клеточных белков, липидов и нуклеиновых кислот и, следовательно, их физиологических функций [34].

В настоящее время известно несколько типов рКПП. В частности, рКПП-1 при связывании с КПП инактивируется, что приводит к деградации лиганда. Снижение экспрессии рКПП-1 ассоциируется с ускорением гломерулярной дисфункции при СД 2 типа [34] и активацией циркулирующих мононуклеарных клеток при высоких значениях КПП у лиц с тяжелыми осложнениями СД 2 типа [35]. Функция рКПП-3 (семейство углеводов-связывающих белков) на-

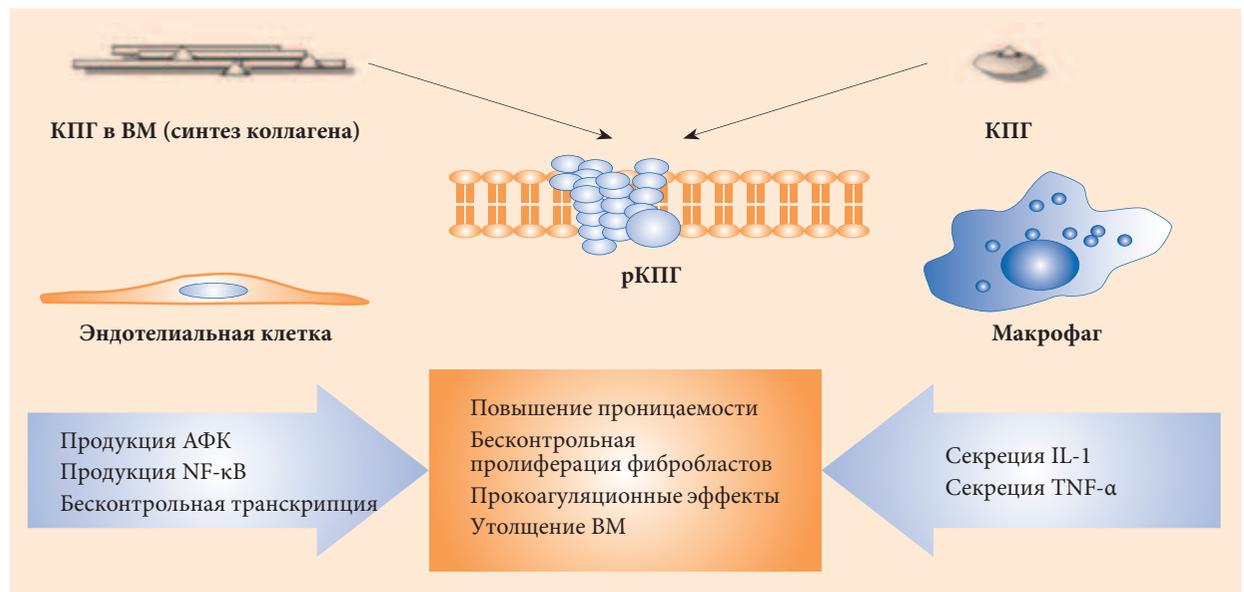
прямую зависит от длительности и степени гипергликемии. При инактивированном рКПП-3 достоверно чаще развивается диабетическая нефропатия [36].

Сердечно-сосудистая система

Образование КПП в тканях ускоряет иммуновоспалительные реакции и перекисное окисление липидов, что в условиях хронической гипергликемии приводит к декомпенсации СД.

Кроме того, накопление КПП связано не только с ранним развитием сердечно-сосудистых осложнений, но и с более негативным прогнозом в отношении выживаемости.

Так, Е.У. Choi и соавт., изучавшие в течение пяти лет уровень КПП в сыворотке крови 203 пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, установили, что высокие значения КПП являются независимым фактором риска развития рестеноза при СД 2 типа (отношение шансов – 2,659 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,431–4,940, $p = 0,002$) [37]. Уже через шесть месяцев у пациентов с высокими значениями КПП (> 170 Ед/мл) частота рестенозирования была значительно выше ($p < 0,001$). Согласно результатам, полученным К. Kiuchi и соавт., по-



Участие конечных продуктов гликирования в формировании атеросклеротической бляшки



вышение КПП прямо коррелировало со степенью стенозирования коронарных артерий, обратно – с фракцией выброса левого желудочка, а также ассоциировалось с более длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии [38]. А. Simm и соавт. показали, что значения КПП влияли на риск летального исхода у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства [39]. В работах R. Meerwaldt и соавт., а также V. Jakus и соавт. сообщалось, что снижение уровня КПП служило доказательством эффективности проведенной реваскуляризации у больных СД 2 типа [40–42].

Увеличение уровня КПП у пациентов с СД 1 типа влияло на частоту развития сердечно-сосудистых событий, независимо от наличия других факторов риска, таких как возраст, индекс массы тела, курение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия [43].

Согласно результатам проспективного исследования EURODIAB, у больных СД 1 типа увеличение артериального давления было напрямую связано с высокими значениями КПП [44]. У больных СД уровень рКПП коррелировал с толщиной комплекса «интима – медиа» брахиоцефальных артерий [45]. В нескольких экспериментальных исследованиях установлено, что КПП могут участвовать в образовании неинтими в месте повреждения. Z. Zhou и соавт. отметили, что у крыс, больных СД, при значительном увеличении уровня КПП повышалась иммунореактивность рКПП и S100/calgranulins в ответ на травматическое воздействие баллона в сонной артерии [46].

В условиях *in vitro* и *in vivo* предотвращение связывания рКПП с лигандом снижало пролиферацию эндотелиоцитов.

КПП также могут оказывать влияние на целостность структуры сосудистой стенки. В частности, чрезмерное гликирование молекул ВМ, таких как коллаген, может нарушать как клеточно-мембранные, так и межмембранные взаимодействия [47].

Для диабетической кардиомиопатии характерны гипертрофия и формирование патологического фиброза миокарда, что в конечном итоге приводит к диастолической дисфункции. Доказано, что эти процессы напрямую зависят от степени компенсации углеводного обмена, скорости снижения уровня гликированного гемоглобина. Однако в настоящее время в качестве основной причины ее развития рассматривают накопление КПП [48]. Взаимодействие КПП с внутриклеточными белками, в частности с основным фактором роста фибробластов (Basic Fibroblast Growth Factor – β -FGF), значительно стимулирует фиброзирование миокарда [49]. β -FGF – мощный модулятор клеточной дифференцировки, пролиферации и подвижности клеток [50].

Активация фибробластов в условиях гипергликемии обусловлена ускорением полиолового шунта, значительным повышением концентрации глюкозо-6-фосфата, фруктозы и фруктозо-3-фосфата, активацией С-протеинкиназы, окислительного стресса и гликирования факторов роста фибробластов [51, 52]. При неферментативном анаэробном гликолизе внутри клетки накапливаются дикарбонилы, которые признаются одними из основных участников сшивания белков [53]. Это приводит к патологической, неконтролируемой работе фибробластов. Они начинают активно пролиферировать, разрушать старый и синтезировать новый коллаген. Это приводит к перестройке стенки сосудов и, как следствие, к фиброзу.

На индукцию фиброза также влияют рКПП – регулируют трансформирующий фактор роста β (Transforming Growth Factor β – TGF- β) [53]. Гликирование TGF- β увеличивает синтез коллагена 3, 4 (α -3), 5 и 6-го типов, а также ламинина и фибронектина в ВМ [54]. R. Petrova и соавт. обнаружили, что чрезмерная экспрессия рКПП у трансгенных особей снижала внутриклеточную концентрацию кальция как во время

систола, так и во время диастолы [55]. Была также выявлена обратная связь между уровнем КПП в перикардиальной жидкости и фракцией выброса левого желудочка [56, 57].

Метилгексиллированные производные КПП активируют мРНК кардиальных рКПП, что стимулирует развитие сократительной дисфункции кардиомиоцитов. Накопление метилгексиллированных производных КПП приводит к деполаризации митохондриального мембранного потенциала, снижению инактивации гликоген синтазы киназы 3β в миокарде, что вызывает замедление регенерации (TR90) [58]. Стимуляция рецепторов γ , активируемых пероксисомными пролифераторами (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ – PPAR- γ), способствует снижению уровня рКПП.

В ряде работ были проанализированы эффекты агониста PPAR- γ (росиглитазон) у животных. Полученные данные свидетельствовали о важной роли рКПП в инициации фиброза [59].

В исследовании, проведенном R.D. Semba и соавт., было подтверждено участие КПП и их рецепторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в период постменопаузы [60]. Высокий уровень КПП (95% ДИ 1,08–3,48, $p = 0,026$) и рКПП (95% ДИ 0,98–1,65, $p = 0,07$) также ассоциировался с высокой смертностью среди женщин старшей возрастной группы, имевших нарушения углеводного обмена. В другом исследовании, проведенном Y. Коуама и соавт., установлено, что сывороточные уровни рКПП коррелировали с классами Функциональной классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов и низкой фракцией выброса [61]. Выдвинуто предположение, что рКПП являются независимым фактором развития диастолической дисфункции. K. Sugaya и соавт. подтвердили участие КПП в воспалительных процессах. В частности, в исследовании (длительность наблю-



дения – 18 лет) выявлена связь между высокими значениями сыровоточного КППГ и увеличением количества летальных случаев у пациенток с СД 2 типа в исходе ишемической болезни сердца [30]. Особый интерес представляют результаты иммуногистохимического анализа и вестерн-блоттинга 60 атеросклеротических бляшек, полученных в результате каротидной эндартерэктомии. Так, при СД 2 типа уровень макрофагов, рКППГ, Т-лимфоцитов, HLA-DR⁺, NF-κB, COX-2/mPGES-1, липидов и MMP был достоверно выше ($p < 0,0001$). При этом экспрессия рКППГ, COX-2/mPGES-1 и MMP линейно коррелировала с уровнем гликированного гемоглобина в плазме [62]. В ходе интервенционного исследования установлено, что лечение статинами до каротидной эндартерэктомии снижает не только активность воспаления, но и экспрессию рКППГ. В исследовании *in vivo* дезактивирование рКППГ ассоциировалось со снижением степени поврежде-

ния миоцитов, о чем свидетельствовало уменьшение уровня ЛПНП, продуктов с низким содержанием гликозидов – СМЛ и пентосидина, улучшение скорости функционального восстановления и синтеза аденозинтрифосфата [63]. Более того, согласно результатам иммуногистохимического исследования, у мышей с модифицированным рКППН, несмотря на наличие СД 2 типа, активность ключевых маркеров апоптоза, таких как каспаза-3 и цитохром С, была снижена. Отмечено негативное влияние КППГ на рецепторы рианодина [4] и SER-CA2a [5] в кардиомиоцитах. Нарушение их функции приводит к изменениям гомеостаза кальция и последующему развитию диабетической кардиомиопатии [35, 36]. Фибриноген состоит из трех пар неидентичных цепей, стабилизированных несколькими дисульфидными связями. Известно, что концентрация фибриногена и скорость образования сгустка

не зависят от наличия нарушений углеводного обмена [58], однако при диабете высокие уровни КППГ обуславливают нарушение гомеостаза и активацию атеросклеротических процессов. Гликирование фибриногена, активного участника свертывающей системы крови, приводит к замедлению фибринолиза и образованию в дальнейшем тромбогенной фибриновой сети [57].

Заключение

Ускоренное гликирование белков и накопление КППГ играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД. КППГ следует рассматривать в качестве маркеров развития воспалительных процессов и окислительного стресса. Изучение механизмов регуляции взаимодействия КППГ и их рецепторов позволит разработать методы предотвращения развития осложнений, связанных с хронической гипергликемией. ☼

Литература

1. Timmis A.D. Diabetic heart disease: clinical considerations // *Heart*. 2001. Vol. 85. № 4. P. 463–469.
2. Bidasee K.R., Nallani K., Yu Y. et al. Chronic diabetes increases advanced glycation end products on cardiac ryanodine receptors/calcium-release channels // *Diabetes*. 2003. Vol. 52. № 7. P. 1825–1836.
3. Bidasee K.R., Zhang Y., Shao C.H. et al. Diabetes increases formation of advanced glycation end products on Sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase // *Diabetes*. 2004. Vol. 53. № 2. P. 463–473.
4. Yan S.F., Ramasamy R., Schmidt A.M. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and cardiovascular disease // *Expert Rev. Mol. Med.* 2009. Vol. 11. P. e9.
5. Ziemann S.J., Kass D.A. Advanced glycation endproduct crosslinking in the cardiovascular system: potential therapeutic target for cardiovascular disease // *Drugs*. 2004. Vol. 64. № 5. P. 459–470.
6. Pigeon H., Poumès-Ballihaut C., Zucchi H. et al. Aged human skin is more susceptible than young skin to accumulate advanced glycoxidation products induced by sun exposure // *J. Aging Sci.* 2013. Vol. 1. № 3. P. 1–5.
7. Fishman S.L., Sonmez H., Basman C. et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review // *Mol. Med.* 2018. Vol. 24. № 1. P. 59.
8. Koyama Y., Takeishi Y., Arimoto T. et al. High serum level of pentosidine, an advanced glycation end product (AGE), is a risk factor of patients with heart failure // *J. Card. Fail.* 2007. Vol. 13. № 3. P. 199–206.
9. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging // *Annu. Rev. Med.* 1995. Vol. 46. P. 223–234.
10. Paul R.G., Bailey A.J. The effect of advanced glycation end-product formation upon cell-matrix interactions // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 1999. Vol. 31. № 6. P. 653–660.
11. Said G., Guilbert M., Millerot-Serruot E. et al. Impact of carbamylation and glycation of collagen type I on migration of HT1080 human fibrosarcoma cells // *Int. J. Oncol.* 2012. Vol. 40. № 6. P. 1797–1804.
12. Candido R., Forbes J.M., Thomas M.C. et al. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes // *Circ. Res.* 2003. Vol. 92. № 7. P. 785–792.
13. Facchini F.S., Hua N.W., Reaven G.M., Stoohs R.A. Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? // *Free Radic. Biol. Med.* 2000. Vol. 29. № 12. P. 1302–1306.
14. Cai W., He J.C., Zhu L. et al. High levels of dietary advanced glycation end products transform low-density lipoprotein into a potent redox-sensitive mitogen-activated protein kinase stimulant in diabetic patients // *Circulation*. 2004. Vol. 110. № 3. P. 285–291.
15. Sobal G., Menzel E.J., Sinzinger H. Calcium antagonists as inhibitors of in vitro low density lipoprotein oxidation and glycation // *Biochem. Pharmacol.* 2001. Vol. 61. № 3. P. 373–379.
16. Yan S.D., Schmidt A.M., Anderson G.M. et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation



- end products with their receptors/binding proteins // *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 269. № 13. P. 9889–9897.
17. *Basta G., Lazzerini G., Massaro M. et al.* Advanced glycation end products activate endothelium through signal-transduction receptor RAGE: a mechanism for amplification of inflammatory responses // *Circulation.* 2002. Vol. 105. № 7. P. 816–822.
 18. *Neumann A., Schinzel R., Palm D. et al.* High molecular weight hyaluronic acid inhibits advanced glycation end-product-induced NF-kappaB activation and cytokine expression // *FEBS Lett.* 1999. Vol. 453. № 3. P. 283–287.
 19. *Basta G., Schmidt A.M., De Caterina R.* Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes // *Cardiovasc. Res.* 2004. Vol. 63. № 4. P. 582–592.
 20. *Huttunen H.J., Fages C., Rauvala H.* Receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated neurite outgrowth and activation of NF-kappaB require the cytoplasmic domain of the receptor but different downstream signaling pathways // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. № 28. P. 19919–19924.
 21. *Neeper M., Schmidt A.M., Brett J. et al.* Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins // *J. Biol. Chem.* 1992. Vol. 267. № 21. P. 14998–15004.
 22. *Leclerc E., Fritz G., Vetter S.W., Heizmann C.W.* Binding of S100 proteins to RAGE: an update // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1793. № 6. P. 993–1007.
 23. *Sturchler E., Galichet A., Weibel M. et al.* Site-specific blockade of RAGE-Vd prevents amyloid-beta oligomer neurotoxicity // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28. № 20. P. 5149–5158.
 24. *McDonald D.R., Bamberger M.E., Combs C.K., Landreth G.E.* beta-Amyloid fibrils activate parallel mitogen-activated protein kinase pathways in microglia and THP1 monocytes // *J. Neurosci.* 1998. Vol. 18. № 12. P. 4451–4460.
 25. *Yan S.D., Chen X., Fu J. et al.* RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease // *Nature.* 1996. Vol. 382. № 6593. P. 685–691.
 26. *Deane R., Du Yan S., Subramanyam R.K. et al.* RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. № 7. P. 907–913.
 27. *Taguchi A., Blood D.C., del Toro G. et al.* Blockade of RAGE-amphoterin signalling suppresses tumour growth and metastases // *Nature.* 2000. Vol. 405. № 6784. P. 354–360.
 28. *Hofmann M.A., Drury S., Fu C. et al.* RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides // *Cell.* 1999. Vol. 97. № 7. P. 889–901.
 29. *Yan S.D., Zhu H., Zhu A. et al.* Receptor-dependent cell stress and amyloid accumulation in systemic amyloidosis // *Nat. Med.* 2000. Vol. 6. № 6. P. 643–651.
 30. *Sugaya K., Fukagawa T., Matsumoto K. et al.* Three genes in the human MHC class III region near the junction with the class II: gene for receptor of advanced glycosylation end products, PBX2 homeobox gene and a notch homolog, human counterpart of mouse mammary tumor gene int-3 // *Genomics.* 1994. Vol. 23. № 2. P. 408–419.
 31. *Wautier J.L., Wautier M.P., Schmidt A.M. et al.* Advanced glycation end products (AGEs) on the surface of diabetic erythrocytes bind to the vessel wall via a specific receptor inducing oxidant stress in the vasculature: a link between surface-associated AGEs and diabetic complications // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91. № 16. P. 7742–7746.
 32. *Basu A.K., Wood M.L., Niedernhofer L.J. et al.* Mutagenic and genotoxic effects of three vinyl chloride-induced DNA lesions: 1,N6-etheno-adenine, 3,N4-etheno-cytosine, and 4-amino-5-(imidazol-2-yl)imidazole // *Biochemistry.* 1993. Vol. 32. № 47. P. 12793–12801.
 33. *Dianzani M.U.* Lipid peroxidation and cancer // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1993. Vol. 15. № 2. P. 125–147.
 34. *Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M.* Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes // *Endocr. Rev.* 2002. Vol. 23. № 5. P. 599–622.
 35. *He C.J., Zheng F., Stitt A. et al.* Differential expression of renal AGE-receptor genes in NOD mice: possible role in non-obese diabetic renal disease // *Kidney Int.* 2000. Vol. 58. № 5. P. 1931–1940.
 36. *Pugliese G., Pricci F., Iacobini C. et al.* Accelerated diabetic glomerulopathy in galectin-3/AGE receptor 3 knockout mice // *FASEB J.* 2001. Vol. 15. № 13. P. 2471–2479.
 37. *Choi E.Y., Kwon H.M., Ahn C.W. et al.* Serum levels of advanced glycation end products are associated with in-stent restenosis in diabetic patients // *Yonsei Med. J.* 2005. Vol. 46. № 1. P. 78–85.
 38. *Kiuchi K., Nejima J., Takano T. et al.* Increased serum concentrations of advanced glycation end products: a marker of coronary artery disease activity in type 2 diabetic patients // *Heart.* 2001. Vol. 85. № 1. P. 87–91.
 39. *Simm A., Wagner J., Gursinsky T. et al.* Advanced glycation endproducts: a biomarker for age as an outcome predictor after cardiac surgery? // *Exp. Gerontol.* 2007. Vol. 42. № 7. P. 668–675.
 40. *Meerwaldt R., Links T., Zeebregts C. et al.* The clinical relevance of assessing advanced glycation endproducts accumulation in diabetes // *Cardiovasc. Diabetol.* 2008. Vol. 7. P. 29.
 41. *Meerwaldt R., van der Vaart M.G., van Dam G.M. et al.* Clinical relevance of advanced glycation end-products for vascular surgery // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2008. Vol. 36. № 2. P. 125–131.
 42. *Jakus V., Rietbrock N.* Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications // *Physiol. Res.* 2004. Vol. 53. № 2. P. 131–142.
 43. *Nin J.W., Jorsal A., Ferreira I. et al.* Higher plasma levels of advanced glycation end products are associated with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 12-year follow-up study // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 2. P. 442–447.
 44. *Schram M.T., Schalkwijk C.G., Bootsma A.H. et al.* Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study // *Hypertension.* 2005. Vol. 46. № 1. P. 232–237.
 45. *Lopes-Virella M.F., Hunt K.J., Baker N.L. et al.* Levels of oxidized LDL and advanced glycation end products-modified



- Ildl in circulating immune complexes are strongly associated with increased levels of carotid intima-media thickness and its progression in type 1 diabetes // *Diabetes*. 2010. Vol. 60. № 2. P. 582–589.
46. Zhou Z., Wang K., Penn M.S. et al. Receptor for AGE (RAGE) mediates neointimal formation in response to arterial injury // *Circulation*. 2003. Vol. 107. № 17. P. 2238–2243.
 47. Tanaka S., Avigad G., Brodsky B., Eikenberry E.F. Glycation induces expansion of the molecular packing of collagen // *J. Mol. Biol.* 1988. Vol. 203. № 2. P. 495–505.
 48. Han D., Yamamoto Y., Munesue S. et al. Induction of receptor for advanced glycation end products by insufficient leptin action triggers pancreatic β -cell failure in type 2 diabetes // *Genes Cells*. 2013. Vol. 18. № 4. P. 302–314.
 49. Giardino I., Edelstein D., Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. A model for intracellular glycosylation in diabetes // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 94. № 1. P. 110–117.
 50. Jandeleit-Dahm K., Cooper M.E. The role of AGEs in cardiovascular disease // *Curr. Pharm. Des.* 2008. Vol. 14. № 10. P. 979–986.
 51. Stepan J., Tran H., Benjo A.M. et al. Alagebrium in combination with exercise ameliorates age-associated ventricular and vascular stiffness // *Exp. Gerontol.* 2012. Vol. 47. № 8. P. 565–572.
 52. Thornalley P.J., Langborg A., Minhas H.S. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose // *Biochem. J.* 1999. Vol. 344. Pt. 1. P. 109–116.
 53. Yamagishi S., Matsui T. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2010. Vol. 3. № 2. P. 101–108.
 54. Throckmorton D.C., Brogden A.P., Min B. et al. PDGF and TGF-beta mediate collagen production by mesangial cells exposed to advanced glycosylation end products // *Kidney Int.* 1995. Vol. 48. № 1. P. 111–117.
 55. Petrova R., Yamamoto Y., Muraki K. et al. Advanced glycation endproduct-induced calcium handling impairment in mouse cardiac myocytes // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2002. Vol. 34. № 10. P. 1425–1431.
 56. Hartog J.W., Voors A.A., Bakker S.J. et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications // *Eur. J. Heart Fail.* 2007. Vol. 9. № 12. P. 1146–1155.
 57. Simm A., Müller B., Nass N. et al. Protein glycation – between tissue aging and protection // *Exp. Gerontol.* 2015. Vol. 68. P. 71–75.
 58. Ma H., Li S.Y., Xu P. et al. Advanced glycation endproduct (AGE) accumulation and AGE receptor (RAGE) up-regulation contribute to the onset of diabetic cardiomyopathy // *J. Cell. Mol. Med.* 2009. Vol. 13. № 8B. P. 1751–1764.
 59. Ihm S.H., Chang K., Kim H.Y. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation attenuates cardiac fibrosis in type 2 diabetic rats: the effect of rosiglitazone on myocardial expression of receptor for advanced glycation end products and of connective tissue growth factor // *Basic. Res. Cardiol.* 2010. Vol. 105. № 3. P. 399–407.
 60. Semba R.D., Ferrucci L., Sun K. et al. Advanced glycation end products and their circulating receptors predict cardiovascular disease mortality in older community-dwelling women // *Ageing Clin. Exp. Res.* 2009. Vol. 21. № 2. P. 182–190.
 61. Koyama H., Shoji T., Yokoyama H. et al. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. № 12. P. 2587–2593.
 62. Cipollone F., Iezzi A., Fazia M. et al. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycemic control // *Circulation*. 2003. Vol. 108. № 9. P. 1070–1077.
 63. Bucciarelli L.G., Ananthakrishnan R., Hwang Y.C. et al. RAGE and modulation of ischemic injury in the diabetic myocardium // *Diabetes*. 2008. Vol. 57. № 7. P. 1941–1951.

The Role of Glycation End Products and Their Receptors in the Development of Diabetes Complications

E.V. Ivannikova, PhD, O.M. Smirnova, DM, Prof.

National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Ekaterina Vladimirovna Ivannikova, doc.ivannikova@gmail.com

Diabetic complications appear to be multifactorial in origin, but in particular, the biochemical process of advanced glycation, which is accelerated in diabetes as a result of chronic hyperglycemia and increased oxidative stress, has been postulated to play a central role in these disorders. The presence and accumulation of advanced glycation end-products (AGEs) in many different cell types affect extracellular and intracellular structure and function. AGEs contribute to a variety of microvascular and macrovascular complications through the formation of cross-links between molecules in the basement membrane of the extracellular matrix and by engaging the receptor for advanced glycation end products.

These biological effects translate to accelerated plaque formation in diabetes as well as increased cardiac fibrosis with consequent effects on cardiac function. The purpose of this review is to discuss the role of AGEs in cardiovascular disease and in particular in heart failure.

Key words: advanced glycation end-products, growth factors, receptor for advanced glycation end-products, diabetes mellitus, coronary artery disease

ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ
АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО РАЗВИТИЮ
НОВЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ



I ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

24 АПРЕЛЯ 2019 Г.
МОСКВА, РОССИЯ

КОНГРЕСС-ЦЕНТР ЦЕНТРАЛЬНОГО ДОМА ЖУРНАЛИСТОВ,
МОСКВА, НИКИТСКИЙ БУЛЬВАР, Д. 8А (МЕТРО АРБАТСКАЯ)

8-495-414-62-70
INFO-CARDIO@CARDIO-EUA.ASIA
WWW.CARDIO-EUR.ASIA



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр эндокринологии

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Роль физических упражнений в комплексном лечении диабетической кардиомиопатии

О.А. Шацкая, к.м.н.¹, И.З. Бондаренко, д.м.н.¹, К.А. Попов^{1, 2},
С.С. Кухаренко, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Ольга Александровна Шацкая, shatskaya@bk.ru

Рассматриваются основные патофизиологические факторы диабетической кардиомиопатии. Представлены данные о механизмах влияния физической активности на метаболизм кардиомиоцитов, функцию митохондрий, окислительный стресс, апоптоз кардиомиоцитов, фиброз миокарда и микрососудистые нарушения, а также о ее эффектах.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая кардиомиопатия, физические упражнения

Распространенность сахарного диабета (СД) из года в год увеличивается. В настоящее время она достигла масштабов эпидемии. Так, согласно данным экспертов Международной федерации диабета, в 2017 г. в мире насчитывалось 425 млн больных. К 2045 г. ожидается прирост заболеваемости на 48%, то есть число страдающих СД может достичь 629 млн [1].

Сахарный диабет ассоциируется с развитием ряда заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых. Так, на долю сердечной недостаточности приходится до 70% случаев. У пациентов с диабетом в отличие от лиц без нарушений углеводного обмена риск развития сердечно-сосудистых заболеваний выше в два – пять раз. Таковые обусловлены прежде всего атеросклерозом. Течение сердечно-сосудистой патологии осложняется вслед-

ствие артериальной гипертензии, дислипидемии, активации нейрогормональных и воспалительных механизмов [2].

Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти больных СД.

В клинических и экспериментальных исследованиях доказано положительное влияние физических упражнений на сердечно-сосудистую систему при сахарном диабете. Установлено, что их кардиопротективный эффект реализуется за счет ряда молекулярных механизмов (рис. 1) [3, 4]. В результате физических нагрузок улучшается метаболизм глюкозы, повышается чувствительность клеток к инсулину, на фоне снижения массы тела улучшаются показатели кардиореспираторной функции [5, 6]. У пациентов с СД 2 типа физическая активность помимо снижения риска развития сердечно-сосудис-

тых заболеваний способствует уменьшению риска общей и сердечно-сосудистой смерти [7, 8]. При этом указанный эффект зависит от интенсивности упражнений. Так, G. Nu и соавт. доказали, что физическая активность среднего и высокого уровня способствовала снижению риска общей и сердечно-сосудистой смерти независимо от показателей индекса массы тела, артериального давления, общего холестерина и факта курения [9]. Важна также продолжительность нагрузок. J. Karjalainen и соавт. выявили отрицательную зависимость между физической активностью и ближайшим сердечно-сосудистым событием. Тем не менее тренировки в домашних условиях имели незначительное влияние на профиль риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ишемической болезнью сердца и СД 2 типа [10].

Доказано, что для достижения значимого эффекта необходимы регулярные аэробные нагрузки средней интенсивности не менее 150 минут в неделю или высокой интенсивности не менее 75 минут в неделю [11].

Диабетическая кардиомиопатия: признаки и патогенез

У многих пациентов с СД развивается диабетическая кардиомиопатия (ДКМП). Для заболевания



характерно наличие структурно-функциональных изменений миокарда в отсутствие атеросклероза коронарных артерий, явной ишемической болезни сердца и клапанной патологии [12].

Патогенез ДКМП многофакторный: изменение метаболизма миокарда (нарушение энергетического и кальциевого обмена, функции митохондрий), усиление окислительного стресса, развитие фиброза миокарда, повышение апоптоза и нарушение микроциркуляции. Сначала возникает диастолическая дисфункция, далее нарушается сократительная функция миокарда с развитием клинически значимой сердечной недостаточности [13].

Влияние физических нагрузок на патогенетические механизмы

Метаболизм кардиомиоцитов

Основными энергетическими субстратами в миокарде являются глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК). Глюкоза проникает в цитоплазму кардиомиоцита с помощью глюкозного транспортера 4 (ГЛЮТ-4). В результате гликолиза образуется пируват, который при участии пируватдегидрогеназы перемещается в матрикс митохондрий и окисляется до ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА). В митохондриях происходит β -окисление жирных кислот с образованием ацетил-КоА. Восстановленные в ходе цикла Кребса формы никотинамидадениндинуклеотида 2 и окисленного флавинадениндинуклеотида 2 поступают в дыхательную цепь с последующим синтезом аденозинтрифосфата (АТФ). Таким образом, на уровне митохондрий глюкоза и СЖК конкурируют при образовании ацетил-КоА (рис. 2).

При сахарном диабете энергетический обмен в миокарде нарушается, за счет усиления β -окисления жирных кислот уменьшается скорость окисления глюкозы. Кроме того, снижаются экспрессия и транслокация инсулинзависимого переносчика глюкозы ГЛЮТ-4. Как следствие, снижается транс-



Примечание. PI3K/Akt – сигнальный путь, основными компонентами которого являются PI3K и PKB, PGC-1 α /Akt – сигнальный путь, основными компонентами которого являются PGC-1 α и PKB.

Рис. 1. Кардиопротективные эффекты физических упражнений

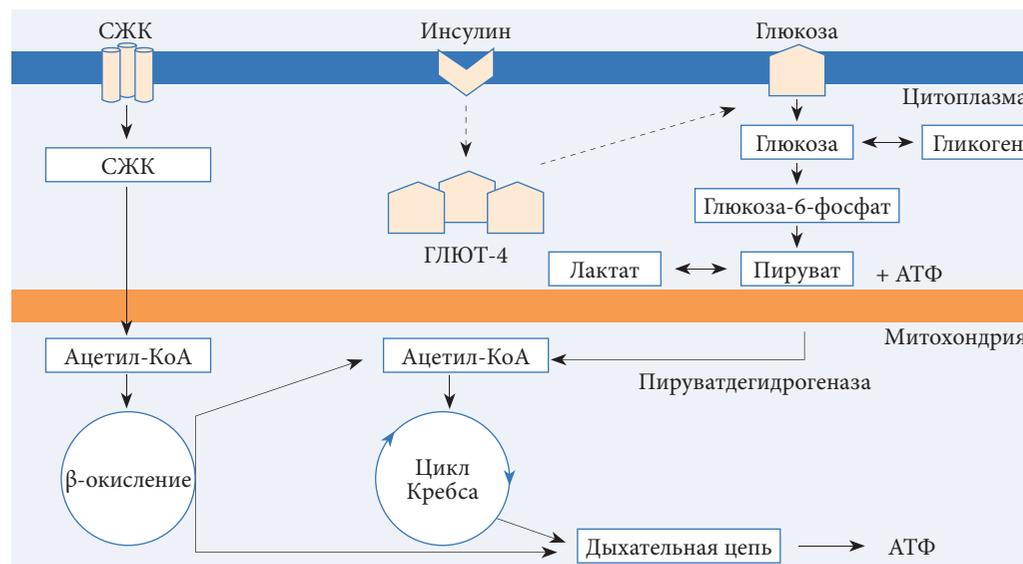


Рис. 2. Энергетический обмен в миокарде



порт глюкозы в кардиомиоциты и подавляется гликолиз, энергия которого используется ионными насосами.

Одним из основных маркеров ДКМП является нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция (Ca). Дефицит гликолитической фракции АТФ обуславливает снижение активности Ca²⁺-АТФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA2a) и увеличение концентрации ионов Ca в цитозоле. В результате диастолическая функция сердца нарушается и повышается ригидность миокарда. Это может вызвать ухудшение микроциркуляции и необратимое повреждение кардиомиоцитов [14].

Согласно результатам исследований, умеренные физические нагрузки могут усиливать экспрессию GLUT-4, а также увеличивать транспорт глюкозы и активировать пируватдегидрогеназу, которая играет ключевую роль в выборе энергетических субстратов для миокарда [15]. Физические упражнения способны улучшать экспрессию и активность SERCA2a. Это достигается регулированием высвобождения и повторного захвата Ca²⁺ саркоплазматическим ретикулумом. В результате улучшается диастолическая функция сердца [16].

Функция митохондрий

Митохондрии признаны центром энергетического обмена. Поэтому их дисфункция может играть ре-

шающую роль в патогенезе ДКМП. Так, при ДКМП в миокарде отмечаются снижение плотности митохондрий, их отек и разрушение, увеличение митохондриального матрикса [17].

Умеренные нагрузки препятствуют развитию дисфункции митохондрий путем увеличения в клетке количества 1-α-коактиватора γ-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PGC-1α). PGC-1α стимулирует экспрессию ряда факторов транскрипции, активирующих гены ядерного и митохондриального генома. Они необходимы для биосинтеза митохондрий [18].

Кроме того, механизмы, с помощью которых физические упражнения способны улучшить функцию митохондрий, могут быть связаны с регуляцией уровня Ca²⁺. Последний является ключевым активатором ферментов в митохондриях [16, 19].

Упражнения с отягощением улучшают работу сердца и функцию митохондрий, что сопровождается повышением экспрессии белков биогенеза митохондрий, таких как PGC-1α и транскрипционный фактор А митохондрий [20].

Окислительный стресс

Окислительный стресс считается ключевым звеном в развитии ДКМП. В физиологических условиях в организме поддерживается баланс между активными формами кислорода (АФК) и сво-

бодными радикалами. Фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) фосфорилирует фактор транскрипции – ядерный респираторный фактор 2 (Nrf2), который играет важную роль в регуляции экспрессии генов антиоксидантных ферментов.

В условиях гипергликемии повышается продукция активных форм кислорода и одновременно снижается активность антиоксидантных систем, что ведет к накоплению свободных радикалов и повреждению кардиомиоцитов (рис. 3).

К основным механизмам, с помощью которых физические упражнения приводят к уменьшению окислительного стресса, относятся [21]:

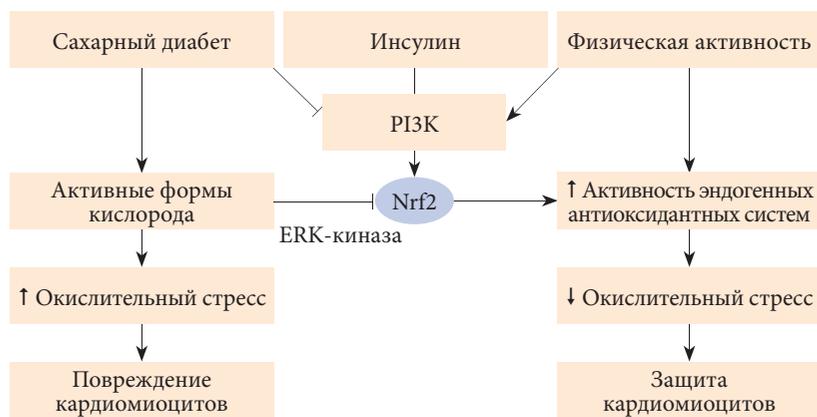
- снижение выработки АФК в организме за счет снижения активности восстановленной никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы;
- усиление экспрессии NO-синтазы и повышение уровня оксида азота и, как следствие, повышение антиоксидантной функции эндотелия.

Установлено, что физические нагрузки приводят к активации Nrf2, который регулирует экспрессию естественных антиоксидантов. Таким образом обеспечивается защита клеток от АФК [22, 23]. При длительных аэробных нагрузках низкий интенсивности повышенный уровень малонового диальдегида в миокарде снижается и увеличивается активность антиоксидантных систем, таких как супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза и каталаза [24]. Кроме того, доказано влияние физических упражнений на уровни ингибитора активатора плазминогена 1 и эндотелиальной NO-синтазы [25].

Апоптоз кардиомиоцитов

Апоптоз кардиомиоцитов, индуцированный сахарным диабетом, является отличительной чертой ДКМП.

В настоящее время выделяют два механизма запуска гибели клеток: внутренний (митохондриальный) и внешний (рецепторный)



Примечание. ERK-киназа – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами.

Рис. 3. Влияние физических упражнений на активность антиоксидантных систем

эндокринология



(рис. 4). При внутреннем – изменяется баланс митохондриальных проапоптотических (белка В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2)) и апоптотических (Вах, Bid) факторов, что приводит к открытию пор на наружной мембране митохондрий и выходу цитохрома С в цитоплазму.

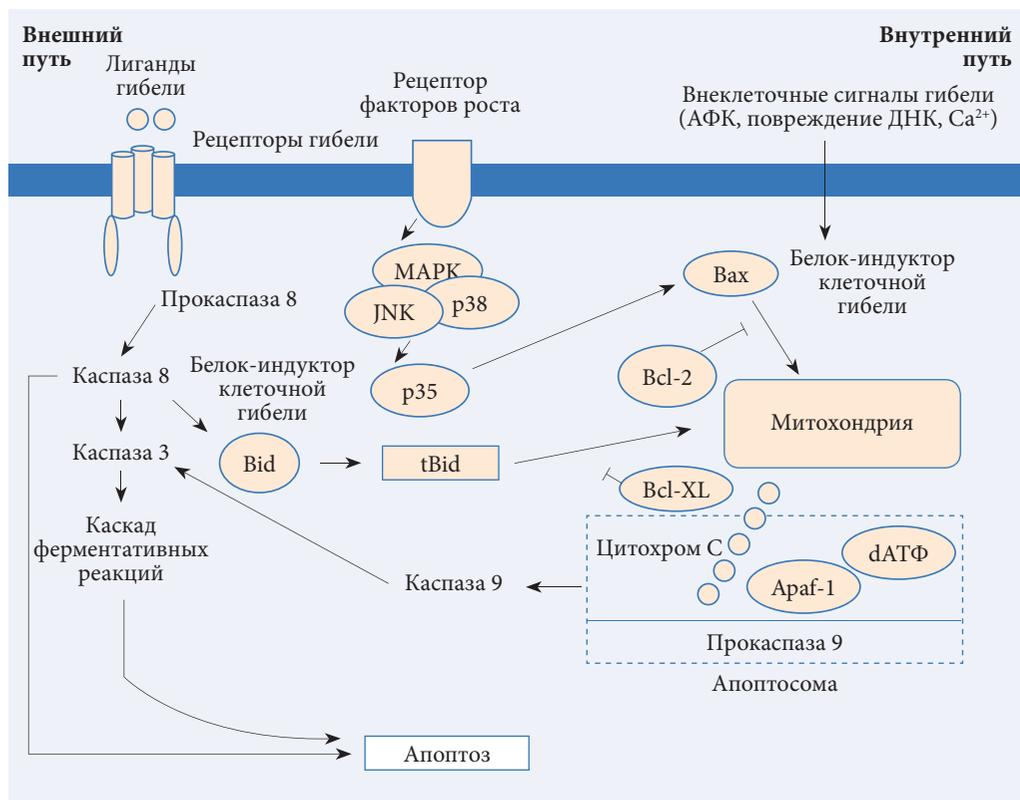
Внешний механизм апоптоза заключается в активации каспазы 8, которая напрямую связывает рецепторы клеточной гибели с другими каспазами. Например, каспаза 8 расщепляет белок Bid. Его С-фрагмент (tBid) перемещается в митохондрии и активирует протеин Вах, стимулируя выброс апоптогена.

Высвободившийся цитохром С соединяется с апоптоз-активирующим фактором 1 (Araf-1) и биотинилированной аденозинтрифосфорной кислотой (dATФ). Это запускает олигомеризацию Araf-1 и активацию прокаспазы 9. Активированная каспаза 9 переводит прокаспазу 3 в активный фермент. В результате запускается каскад реакций, ведущих к апоптозу.

В индукции апоптоза участвуют также митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), в частности с-Jun N-терминальная киназа (JNK), которая активирует каспазу 8 и клеточный белок Вах. Это стимулирует выход цитохрома С из митохондрий и, как следствие, апоптоз [26].

В условиях гипергликемии избыточное образование АФК может приводить к высвобождению цитохрома С в цитоплазму за счет повышения экспрессии Вах и повреждения структуры митохондрий, что вызывает активацию каспазы 3 и гибель кардиомиоцитов. Этот процесс играет важную роль в гипертрофии и ремоделировании миокарда, а также в развитии сердечной недостаточности.

S. Veeranki и соавт. установили, что физические упражнения уменьшают высвобождение цитохрома С в цитоплазму за счет увеличения митохондриального трансмембранного потенциала. Таким об-



Примечание. Bcl-XL – противоапоптотический белок, p35 – фактор транскрипции, p38 – киназа семейства МАРК.

Рис. 4. Механизмы апоптоза клеток

разом предотвращается апоптоз кардиомиоцитов [27]. В ряде исследований, в которых моделировали ожирение у животных, физические нагрузки приводили к снижению фосфорилирования JNK, то есть блокировался один из сигнальных путей гибели клетки. Согласно данным M. Kanter и соавт., физические нагрузки низкой интенсивности вызывают торможение апоптоза кардиомиоцитов, улучшают морфологические и биохимические показатели миокарда [24].

В исследовании, проведенном S. Khakdan и соавт., интервальные тренировки высокой интенсивности привели к значительному увеличению экспрессии сиртуина 1 (SIR1) и Bcl-2 у животных с СД [28]. По-видимому, физические нагрузки высокой интенсивности защищают миокард, способствуя блокаде стресс-индуцированного апоптоза эндоплазматического ретикула [25].

Физические упражнения и проявления заболевания

Фиброз миокарда

Фиброз миокарда – гистологическое проявление ДКМП. Отложение коллагена в клетках миокарда, интерстициальный и периваскулярный фиброз в конечном итоге вызывают нарушения структуры и функции сердца [29].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что умеренные физические нагрузки могут снизить уровень глюкозы в крови, уменьшить фиброз миокарда, способствовать обратному ремоделированию сердечной мышцы и улучшить функцию сердца [29]. В качестве механизма уменьшения фиброза миокарда указано снижение перегрузки давлением вследствие его нормализации [29]. На фоне физических упражнений увеличивается содержание матриксной металлопротеиназы 2, которая участвует



в разрушении коллагена и ингибирует фиброз в миокарде [30]. В условиях гипергликемии происходит гликирование коллагена с образованием конечных продуктов гликирования. Последние повышают жесткость сосудов сердца и усиливают эндотелиальную дисфункцию [31].

К механизмам, с помощью которых физические упражнения могут уменьшить фиброз миокарда, также следует отнести улучшение энергетического обмена, снижение уровня глюкозы в крови и отложения гликогена в миокарде [32].

U. Novoa и соавт. доказали, что интенсивная регулярная физическая нагрузка оказывает положительное влияние на ремоделирование сердца, о чем свидетельствуют снижение гипертрофии миоцитов, уменьшение отложения коллагена и фиброза миокарда [33].

Микрососудистые нарушения

Нарушение микроциркуляции является одним из патологических изменений при ДКМП. Гипергликемия обуславливает изменение структур эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции. Повышается про-

дукция факторов, способствующих ангиоспазму, нарушению проницаемости сосудистой стенки, гиперкоагуляции, тромбообразованию, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, активации провоспалительных факторов. В результате нарушаются кровоснабжение миокарда и его функции.

В настоящее время установлены два механизма протективного воздействия физических нагрузок на микрососудистое русло:

- 1) повышение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и продукции оксида азота, что улучшает релаксацию миокарда и диастолическую функцию, а также повышает перфузию тканей [31];
- 2) усиление внутриклеточных инсулин-зависимых сигнальных каскадов. Инсулин при посредничестве субстрата инсулинового рецептора 1 активирует PI3K, которая участвует в активации протеинкиназы B (PKB). Этот механизм опосредует инсулин-стимулированную продукцию оксида азота, независимую от активности NO-синтазы. В свою очередь инсулин через MAPK-сиг-

нальный путь стимулирует выработку вазоконстриктора эндотелина 1. Таким образом, физическая активность поддерживает баланс между сосудорасширяющими и вазоконстрикторными свойствами эндотелия. Благодаря этому обеспечивается нормальная вазомоторная функция [34].

Заключение

Физические упражнения оказывают кардиопротективное воздействие у больных с диабетической кардиомиопатией. Под влиянием физических нагрузок улучшается энергетический метаболизм в миокарде, нормализуется обмен кальция, снижается окислительный стресс, скорость апоптоза кардиомиоцитов и выраженность фиброза, улучшается микроциркуляция. Поэтому регулярные тренировки являются важным немедикаментозным методом снижения сердечно-сосудистого риска.

Выявление молекулярных механизмов, лежащих в основе указанных выше эффектов физических упражнений, имеет большое значение для разработки новых терапевтических стратегий. ❁

Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th ed., 2017 // www.diabetesatlas.org.
2. Borghetti G., von Lewinski D., Eaton D.M. et al. Diabetic cardiomyopathy: current and future therapies. Beyond glycaemic control // Front. Physiol. 2018. Vol. 9. P. 1514.
3. Golbidi S., Laher I. Molecular mechanisms in exercise-induced cardioprotection // Cardiol. Res. Pract. 2011. Vol. 2011. ID 972807.
4. Nystoriak M.A., Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise // Front. Cardiovasc. Med. 2018. Vol. 5. P. 135.
5. Jakicic J.M., Jaramillo S.A., Balasubramanyam A. et al. Effect of a lifestyle intervention on change in cardiorespiratory fitness in adults with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD study // Int. J. Obes. (Lond.). 2009. Vol. 33. № 3. P. 305–316.
6. Lavie C.J., Johannsen N., Swift D. et al. Exercise is medicine – the importance of physical activity, exercise training, cardiorespiratory fitness and obesity in the prevention and treatment of type 2 diabetes // Eur. Endocrinol. 2014. Vol. 10. № 1. P. 18–22.
7. Anand V., Garg S., Garg J. et al. Impact of exercise training on cardiac function among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // J. Cardiopulm. Rehabil. Prev. 2018. Vol. 38. № 6. P. 358–365.
8. Tanasescu M., Leitzmann M.F., Rimm E.B., Hu F.B. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes // Circulation. 2003. Vol. 107. № 19. P. 2435–2439.
9. Hu G., Jousilahti P., Barengo N.C. et al. Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 4. P. 799–805.
10. Karjalainen J.J., Kiviniemi A.M., Hautala A.J. et al. Effects of physical activity and exercise training on cardiovascular risk in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 4. P. 706–715.
11. American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. Suppl. 1. P. S38–S50.
12. Murarka S., Movahed M.R. Diabetic cardiomyopathy // J. Card. Fail. 2010. Vol. 16. № 12. P. 971–979.
13. Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity // Circ. Res. 2018. Vol. 122. № 4. P. 624–638.



14. Isfort M., Stevens S.C., Schaffer S. et al. Metabolic dysfunction in diabetic cardiomyopathy // *Heart Fail. Rev.* 2014. Vol. 19. № 1. P. 35–48.
15. Le Page L.M., Rider O.J., Lewis A.J. et al. Increasing pyruvate dehydrogenase flux as a treatment for diabetic cardiomyopathy: a combined ¹³C hyperpolarized magnetic resonance and echocardiography study // *Diabetes.* 2015. Vol. 64. № 8. P. 2735–2743.
16. Stolen T.O., Hoydal M.A., Kemi O.J. et al. Interval training normalizes cardiomyocyte function, diastolic Ca²⁺ control, and SR Ca²⁺ release synchronicity in a mouse model of diabetic cardiomyopathy // *Circ. Res.* 2009. Vol. 105. № 6. P. 527–536.
17. Croston T.L., Thapa D., Holden A.A. et al. Functional deficiencies of subsarcolemmal mitochondria in the type 2 diabetic human heart // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014. Vol. 307. № 1. P. H54–65.
18. Wang H., Bei Y., Lu Y. et al. Exercise prevents cardiac injury and improves mitochondrial biogenesis in advanced diabetic cardiomyopathy with PGC-1 α and Akt activation // *Cell. Physiol. Biochem.* 2015. Vol. 35. № 6. P. 2159–2168.
19. Epp R.A., Susser S.E., Morissette M.P. et al. Exercise training prevents the development of cardiac dysfunction in the low-dose streptozotocin diabetic rats fed a high-fat diet // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2013. Vol. 91. № 1. P. 80–89.
20. Ko T.H., Marquez J.C., Kim H.K. et al. Resistance exercise improves cardiac function and mitochondrial efficiency in diabetic rat hearts // *Pflugers Arch.* 2018. Vol. 470. № 2. P. 263–275.
21. Grijalva J., Hicks S., Zhao X. et al. Exercise training enhanced myocardial endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats // *Cardiovasc. Diabetol.* 2008. Vol. 7. P. 34.
22. Muthusamy V.R., Kannan S., Sadhaasivam K. et al. Acute exercise stress activates Nrf2/ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium // *Free Radic. Biol. Med.* 2012. Vol. 52. № 2. P. 366–376.
23. Narasimhan M., Rajasekaran N.S. Exercise, Nrf2 and antioxidant signaling in cardiac aging // *Front. Physiol.* 2016. Vol. 7. P. 241.
24. Kanter M., Aksu F., Takir M. et al. Effects of low intensity exercise against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat heart // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2017. Vol. 125. № 9. P. 583–591.
25. Chengji W., Xianjin F. Exercise protects against diabetic cardiomyopathy by the inhibition of the endoplasmic reticulum stress pathway in rats // *J. Cell. Physiol.* 2019. Vol. 234. № 2. P. 1682–1688.
26. Zhou Y.Y., Li Y., Jiang W.Q., Zhou L.F. MAPK/JNK signaling: a potential autophagy regulation pathway // *Biosci. Rep.* 2015. Vol. 35. № 3. Pii: e00199.
27. Veeranki S., Givvimani S., Kundu S. et al. Moderate intensity exercise prevents diabetic cardiomyopathy associated contractile dysfunction through restoration of mitochondrial function and connexin 43 levels in db/db mice // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016. Vol. 92. P. 163–173.
28. Khakdan S., Delfan M., Heydarpour Meymeh M. et al. High-intensity interval training (HIIT) effectively enhances heart function via miR-195 dependent cardiomyopathy reduction in high-fat high-fructose diet-induced diabetic rats // *Arch. Physiol. Biochem.* 2018. Vol. 15. P. 1–8.
29. Silva E., Natali A.J., Silva M.F. et al. Ventricular remodeling in growing rats with experimental diabetes: the impact of swimming training // *Pathol. Res. Pract.* 2013. Vol. 209. № 10. P. 618–626.
30. Hafstad A.D., Lund J., Hadler-Olsen E. et al. High- and moderate-intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in mice with diet-induced obesity // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. № 7. P. 2287–2294.
31. Cohen N.D., Dunstan D.W., Robinson C. et al. Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008. Vol. 79. № 3. P. 405–411.
32. Lund J., Hafstad A.D., Boardman N.T. et al. Exercise training promotes cardioprotection through oxygen-sparing action in high fat-fed mice // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015. Vol. 308. № 8. P. H823–829.
33. Novoa U., Arauna D., Moran M. et al. High-Intensity exercise reduces cardiac fibrosis and hypertrophy but does not restore the nitroso-redox imbalance in diabetic cardiomyopathy // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. Vol. 2017. ID 7921363.
34. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms // *Circulation.* 2006. Vol. 113. № 15. P. 1888–1904.

The Role of Physical Exercises in the Complex Treatment of Diabetic Cardiomyopathy

O.A. Shatskaya, PhD¹, I.Z. Bondarenko, DM¹, K.A. Popov^{1,2}, S.S. Kukhareno, PhD¹

¹ National Medical Research Center for Endocrinology

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Olga Aleksandrovna Shatskaya, shatskaya@bk.ru

The main pathophysiological factors of diabetic cardiomyopathy are considered. Provided the data on the mechanisms of physical activity influence on cardiomyocyte metabolism, mitochondrial function, oxidative stress, cardiomyocyte apoptosis, myocardial fibrosis and microvascular disorders and its effects.

Key words: diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, physical exercises

Эндокринология



Статины: мифы и реальность. Управление рисками

Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смерти в нашей стране. Основным классом препаратов для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, по праву считаются статины. Это одни из наиболее изученных лекарственных средств для снижения уровня липидов.

Современным целям применения гиполипидемической терапии, анализу эффективности и безопасности статинов при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистой патологии был посвящен симпозиум, организованный компанией «Сандоз» в рамках Российского национального конгресса кардиологов «Новые технологии – в практику здравоохранения» (Москва, 25 сентября 2018 г.). На симпозиуме были представлены данные о частоте назначения статинов и достижения целевых уровней липидов в российской популяции пациентов. Особый акцент сделан на преимуществах применения генерического препарата Сувардио® (розувастатин).



Д.м.н., профессор
Ю.А. Карнов

Руководитель отдела ангиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор Юрий Александрович КАРПОВ акцентировал внимание участников симпозиума на эволюции представ-

Дислипидемия и атеросклероз: от клинических рекомендаций к реальной клинической практике

лений о роли липидов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Выступающий отметил, что еще в начале прошлого века академик Н.Н. Аничков и соавт. выдвинули гипотезу о том, что без холестерина (ХС) нет атеросклероза. Спустя 100 лет данная гипотеза была подтверждена результатами эпидемиологического исследования. В частности, доказана связь между уровнем холестерина в крови и частотой смертей от ишемической болезни сердца (ИБС) (рис. 1)¹. Позднее была установлена причинно-следственная связь между уровнем общего холестерина и риском сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов 40 лет и старше².

Безусловно, чем выше уровень холестерина, тем быстрее развиваются клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в исследовании J.D. Horton и соавт. (2009) продемонстрировано, что пожизненная экспозиция крайне высоких уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (ГХС) коррелирует с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний³. В России, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность ГХС как одного из факторов риска развития ССЗ достигает порядка 60%⁴.

¹ Verschuren W.M., Jacobs D.R., Bloemberg B.P. et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study // JAMA. 1995. Vol. 274. № 2. P. 131–136.

² Prospective Studies Collaboration, Lewington S., Whitlock G. et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9602. P. 1829–1839.

³ Horton J.D., Cohen J.C., Hobbs H.H. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism // J. Lipid. Res. 2009. Vol. 50. Suppl. P. S172–177.

⁴ Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. № 6. С. 4–11.



Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

По словам профессора Ю.А. Карпова, методы коррекции нарушенного липидного обмена отражены в многочисленных рекомендациях, наиболее приемлемыми являются рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) и Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society – EAS) 2016 г. Они в большей степени сходны с рекомендациями Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) и Российского кардиологического общества (РКО) 2017 г. Алгоритм ведения пациентов прежде всего предусматривает оценку сердечно-сосудистого риска. Так, при наличии значимой (стеноз $\geq 50\%$) или осложненной атеросклеротической бляшки любой локализации пациентам относят к группе очень высокого риска и назначают статины. Целевой уровень ХС ЛПНП составляет менее 1,8 ммоль/л, согласно европейским рекомендациям, или менее 1,5 ммоль/л, согласно российским рекомендациям. Статины заслуженно считаются базовыми препаратами для гиполлипидемической терапии. Помимо липидоснижающего они продемонстрировали ряд плеiotропных эффектов, которые также уменьшают риск сердечно-сосудистых событий, в первую очередь развития острого тромбоза⁵. Речь, в частности, идет о противовоспалительном, антиагрегантном воздействии, стабилизации атеросклеротических бляшек.

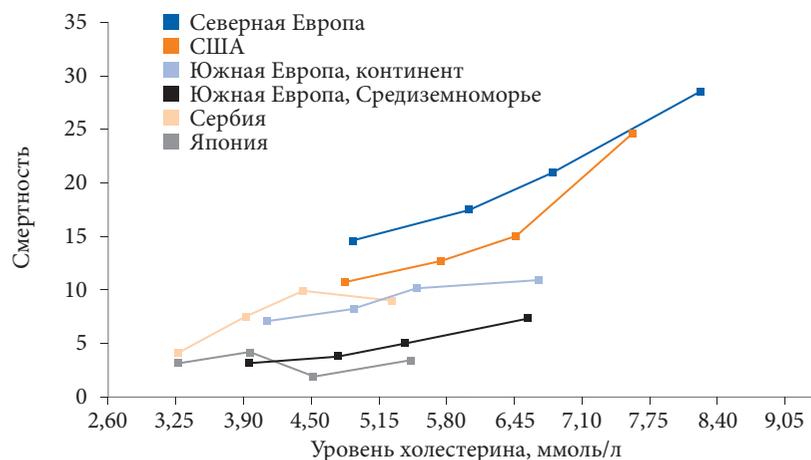


Рис. 1. Частота смертей от ИБС на 1000 мужчин в зависимости от уровня холестерина

Роль статинов в снижении риска сердечно-сосудистых событий доказана в многочисленных исследованиях. Еще в исследовании 4S было установлено, что статины снижают риск общей смерти при ИБС на 30%⁶. В крупномасштабных исследованиях подтверждена эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике ССС^{7,8}. Согласно результатам метаанализа 27 рандомизированных клинических исследований, включавших 174 тыс. участников, достижение целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии статинами в значительной степени уменьшало риск основных сердечно-сосудистых событий⁹. В крупномасштабном рандомизированном клиническом исследовании HOPE-3 у пациентов со средним (умеренным) риском развития сердечно-сосудистых событий те-

рапия розувастатином в дозе 10 мг в отличие от плацебо способствовала достоверному его снижению¹⁰. Согласно результатам наблюдения за участниками рандомизированного клинического исследования ASCOT, через 16 лет риск развития сердечно-сосудистой смерти у пациентов, изначально получавших статины, был на 15% ниже, чем у других участников исследования. Необходимо отметить, что в исследование были включены лица с артериальной гипертензией и другими факторами риска, за исключением ИБС. Авторы работы предположили, что связанная с приемом статинов стабилизация атеросклеротической бляшки оказывает положительное влияние и через много лет¹¹. В то же время анализ данных рутинной клинической практики показал, что статины назначают

⁵ Catapano A.L., Graham I., De Backer G. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 39. P. 2999–3058.

⁶ Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. 1994. Vol. 344. № 8934. P. 1383–1389.

⁷ Rosenson R.S. Statins: can the new generation make an impression? // Expert Opin. Emerg. Drugs. 2004. Vol. 9. № 2. P. 269–279.

⁸ LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 14. P. 1425–1435.

⁹ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J., O'Connell R. et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials // Lancet. 2015. Vol. 385. № 9976. P. 1397–1405.

¹⁰ Yusuf S., Bosch J., Dagenais G. et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 21. P. 2021–2031.

¹¹ Gupta A., Mackay J., Whitehouse A. et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial // Lancet. 2018. Vol. 392. № 10153. P. 1127–1137.



редко или в недостаточно эффективных дозах. Это подтверждают результаты российского исследования АРГО, в котором оценивались распространенность и эффективность лечения ГХС в амбулаторной практике¹².

В исследование были включены 18 273 пациента (53% женщины) старше 30 лет, которые обратились за медицинской помощью к участковому врачу или кардиологу в период с октября 2013 г. по июль 2014 г. Гиперхолестеринемия обнаружена у 80,3% пациентов, при этом почти половине из них статины назначены не были. Большинство получавших лечение разными статинами (симвастатин, аторвастатин и розувастатин) не достигли целевого уровня общего холестерина (ОХС) из-за недостаточности доз препаратов. Так, розувастатин в дозе 40 мг получали только 0,7% больных.

В группе симвастатина целевой уровень ОХС < 4,0 ммоль/л отмечен у 4% пациентов, в группе аторвастатина – у 8%, в группе розувастатина – у 13% больных. Розувастатин в большей степени способствовал достижению жестких целей лечения.

Согласно результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, среди пациентов с ИБС 9,7% полу-

чали статины. Из них только 9,2% достигли рекомендованного целевого уровня ОХС < 1,8 ммоль/л⁴.

Какова обратная сторона отсутствия эффективного лечения?

Н. Zhang и соавт. (2017) установили, что при прекращении терапии статинами частота случаев нефатального инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и смерти от всех причин возрастает на 13%¹³. Таким образом, без эффективной терапии вероятность развития сердечно-сосудистых событий может повыситься и вернуться к исходным значениям. Терапия статинами – один из наиболее эффективных способов профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, но, к сожалению, ее востребованность в реальной клинической практике остается очень низкой. Прежде всего это связано с увеличением расходов на лечение. Проблему доступности рассматриваемой терапии для пациентов позволяют решить дженерики. К таковым относится препарат Сувардио® (розувастатин). В российском исследовании сравнивали эффективность препарата Сувардио® и оригинального препарата розувастатина у пациентов, перенесших острый ИМ. Сувардио® продемонстрировал сопостави-

мую с оригинальным препаратом розувастатина эффективность в снижении ХС ЛПНП через четыре недели лечения¹⁴.

Существуют три простых правила, которых следует придерживаться в клинической практике при назначении гиполипидемической терапии. Во-первых, необходимо определить уровень ХС ЛПНП (общего холестерина) и другие показатели. Во-вторых, установить сердечно-сосудистый риск и целевой уровень ХС ЛПНП. В-третьих, назначить терапию статинами и контролировать достижение целевого уровня ХС ЛПНП и побочные эффекты.

В заключение профессор Ю.А. Карпов сделал следующие выводы:

- гиперхолестеринемия – независимый фактор риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений;
- липидоснижающая терапия, главным образом статинами, является эффективным методом профилактики развития и лечения атеросклероза;
- неприменение статинов и назначение их в недостаточных дозах – одна из основных проблем амбулаторной практики в нашей стране.



К.м.н.
Н.М. Ахмеджанов

Безопасность терапии статинами: соотношение риска и пользы

Как отметил ведущий научный сотрудник отдела профилактики метаболических нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, к.м.н. Надир Мигдатович АХМЕДЖАНОВ, несмотря на достигнутые в последние годы успехи, стандартизированные показатели смертности

в нашей стране остаются высокими и в три раза превышают показатели смертности в зарубежных странах. Среди причин преждевременной смерти россияне первое место традиционно занимают болезни системы кровообращения – более 50% случаев. Согласно результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, основными факторами риска развития неинфекционных забо-

¹² Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО). Часть 1 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т. 11. № 3. С. 253–260.

¹³ Zhang H., Plutzky J., Shubina M., Turchin A. Continued statin prescriptions after adverse reactions and patient outcomes: a cohort study // Ann. Intern. Med. 2017. Vol. 167. № 4. P. 221–227.

¹⁴ Александров М.В., Ушакова С.Е., Пишеничникова Т.В., Васильева Н.В. Фармакоэкономический анализ использования статинов на раннем этапе реабилитации пациентов, перенесших инфаркт миокарда // Лечебное дело. 2018. № 1. С. 82–89.



Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

леваный в российской популяции являются повышенный уровень холестерина, повышенное артериальное давление, ожирение, повышенный уровень глюкозы, недостаточная физическая активность, избыточное потребление соли, недостаточное потребление овощей и фруктов, курение⁴.

В то же время типичный портрет пациента амбулаторно-поликлинического звена выглядит следующим образом: старше 70 лет, с артериальной гипертензией и рядом других заболеваний, например с ИБС, атеросклерозом коронарных артерий, гиперлипидемией и гиперхолестеринемией, хронической сердечной недостаточностью. Таким больным для более интенсивного снижения уровня холестерина показана терапия статинами в максимально эффективной дозе, в частности розувастатином в дозе 40 мг.

Пациентам с гиперхолестеринемией, относящимся к группе высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, помимо медикаментозных следует назначать немедикаментозные методы лечения, прежде всего соблюдение диеты с ограничением употребления насыщенных жиров от общего калоража (таблица)¹⁵. Однако последние данные свидетельствуют, что с более высокими показателями общей смертности ассоциируется повышенное потребление углеводов, а не жиров. Общее количество жиров и отдельные их виды не связаны с развитием ССЗ, ИМ или сердечно-сосудистой смертью. Кроме того, содержание насыщенных жиров имело обратную корреляцию с риском развития инсульта¹⁶.

Мероприятия, направленные на профилактику развития сердечно-сосудистых заболеваний

Мероприятие	Примечание
Отказ от курения	Полный отказ от курения в любом виде
Соблюдение диеты	Ограничение жиров (< 30%), насыщенных жиров (< 10%) от общего калоража
Умеренная физическая активность	От 2,5 до 5 ч/нед или 30–60 мин/сут
Снижение массы тела	Индекс массы тела – 18–25 кг/м ² , окружность талии – < 94 см (для мужчин) и < 80 см (для женщин)
Снижение артериального давления	< 140/90 мм рт. ст.
Контроль сахарного диабета	Уровень гликированного гемоглобина – 6–7%

Одним из существенных препятствий к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости является курение. «Сегодня речь идет не о сокращении выкуриваемых сигарет, а о полном отказе от курения», – отметил выступающий. Если пациент с артериальной гипертензией и ГХС отказывается от табака, риск сердечно-сосудистых событий сокращается на 50%¹⁷. Далее Н.М. Ахмеджанов проанализировал последние рекомендации НОА и РКО (2017)¹⁵. Выступающий отметил, что целевые уровни холестерина при очень высоком риске ССЗ существенно снизились – ХС ЛПНП < 1,5 ммоль/л и ОХС < 4,0 ммоль/л. Для их достижения рекомендуется назначать один из статинов в максимально возможной или переносимой дозе (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Если у пациентов с очень высоким риском не удается достичь целевого уровня ХС ЛПНП на монотерапии максимальной дозой статина или в комбинации с эзетимибом, назначается ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин/кесинового 9-го типа (PCSK9)

(класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).

Как часто следует контролировать уровень липидов на фоне такого лечения? Уровень липидов следует проверять через восемь недель от начала приема препаратов и один раз в шесть месяцев после достижения целевых значений лечения.

Наиболее выраженным эффектом в отношении снижения ХС ЛПНП обладает розувастатин. Преимущество разных доз розувастатина (10–80 мг) перед разными дозами аторвастатина (10–80 мг), правастатина и симвастатина (10–80 мг) через шесть недель применения продемонстрировано в исследовании STELLAR¹⁸.

Особый акцент докладчик сделал на профиле безопасности терапии статинами, отметив, что именно эта группа препаратов окружена большим количеством мифов.

Действительно ли статины настолько опасны?

Считается, что статины могут способствовать развитию сахарного диабета (СД) 2 типа. Однако подавляющее большинство (83,7%) пациентов с сахарным диабетом

¹⁵ Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. 6-й пересмотр, 2017.

¹⁶ Dehghan M., Mente A., Zhang X. et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study // Lancet. 2017. Vol. 390. № 10107. P. 2050–2062.

¹⁷ Hackshaw A., Morris J.K., Boniface S. et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports // BMJ. 2018. Vol. 360. P. j5855.

¹⁸ Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) // Am. J. Cardiol. 2003. Vol. 92. № 2. P. 152–160.



умирают от инфаркта миокарда и инсульта¹⁹. Кроме того, метаанализ 13 рандомизированных клинических исследований (n = 91 140) показал, что при длительной терапии статинами на каждый дополнительный случай диабета предотвращается 5,5 сердечно-сосудистого события^{20, 21}. При этом, чтобы он развился, необходимо лечить 498 больных высокими дозами статинов в течение пяти лет. Следовательно, риск развития СД на фоне терапии статинами низкий. Поэтому в российских рекомендациях по диагностике и коррекции липидного обмена указано, что риск возникновения СД не должен влиять на решение о назначении статинов¹⁵. Европейские эксперты рекомендуют гиполипидемическую терапию статинами всем пациентам с СД 1 и 2 типов старше 40 лет, поскольку потенциальная польза от снижения риска сердечно-сосудистых катастроф превышает возможные риски. Не подтвердилось также отрицательное влияние статинов на когнитивные функции²². При этом установлено, что на фоне приема статинов у пациентов с хронической болезнью почек частота ССС снижается на 20%. Кроме того, согласно результатам метаанализа, у пациентов с нарушенной функцией почек терапия статинами не ухудшала течение хронической почечной недостаточности²³.

Терапия статинами способствовала уменьшению риска развития желчекаменной болезни.

Статины не ухудшали прогноз при хронических вирусных гепатитах и исключительно редко способствовали прогрессированию печеночной недостаточности. Умеренное асимптомное повышение уровня трансаминаз, в частности аланинаминотрансферазы, не достигло клинической значимости²².

На фоне терапии статинами отмечено снижение риска развития инсульта. Так, в исследовании SPARKL снижение ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциировалось с уменьшением риска развития ишемического инсульта на 15–35%. Несмотря на то что в данном исследовании наблюдалось незначительное повышение частоты геморрагических инсультов у пациентов с инсультами в анамнезе, в рандомизированных и когортных исследованиях эти данные подтверждены не были²².

На сегодняшний день какие-либо данные, свидетельствующие о роли статинов в развитии онкологических заболеваний, отсутствуют. Более того, применение статинов сопряжено со снижением риска развития колоректального рака на 50%, рака простаты на 21%²⁴.²⁵ У пациентов с семейной гиперхолестеролиемией, принимавших статины, смертность от фатальных онкологических заболева-

ний снижалась на 37%. В такой же степени указанные препараты способствовали профилактике осложнений ИБС у этой категории пациентов²⁶.

Перечисленные выше факты позволяют утверждать, что польза от применения статинов значительно превосходит возможные риски. Главное – выбрать наиболее оптимальный для пациента препарат.

Согласно отечественным рекомендациям по рациональной фармакотерапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, при выборе препарата прежде всего следует оценить, насколько широко он зарегистрирован в зарубежных странах и в первую очередь в США. Розувастатин (компания «Сандоз») представлен в «Оранжевой книге» («Orange Book») Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. В нее включают зарегистрированные лекарственные препараты с доказанной терапевтической эквивалентностью. Согласно результатам российского исследования, препарат Сувардио® сопоставим по эффективности с оригинальным препаратом розувастатина [14]. Кроме того, он имеет достаточно низкую стоимость.

Препарат Сувардио® выпускается в удобной экономичной упаковке – 10 мг № 90. «Этого количества хватает на три месяца терапии», – констатировал Н.М. Ахмеджанов.

¹⁹ De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // Eur. Heart J. 2003. Vol. 24. № 17. P. 1601–1610.

²⁰ Shah R.V., Goldfine A.B. Statins and risk of new-onset diabetes mellitus // Circulation. 2012. Vol. 126. № 18. P. e282–284.

²¹ Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis // JAMA. 2011. Vol. 305. № 24. P. 2556–2564.

²² Mach F., Ray K.K., Wiklund O. et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 27. P. 2526–2539.

²³ Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial // Lancet. 2011. Vol. 377. № 9784. P. 2181–2192.

²⁴ Poynter J.N., Gruber S.B., Higgins P.D. et al. Statins and the risk of colorectal cancer // N. Engl. Med. 2005. Vol. 352. № 21. P. 2184–2192.

²⁵ Boudreau D.M., Yu O., Buist D.S., Miglioretti D.L. Statin use and prostate cancer risk in a large population-based setting // Cancer Causes Control. 2005. Vol. 19. № 7. P. 767–774.

²⁶ Neil A., Cooper J., Betteridge J. et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. № 21. P. 2625–2633.



Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

Вопросы приверженности терапии статинами. Как развеять сомнения пациентов

Атеросклероз сосудов как опасное заболевание известно с незапамятных времен. Синдром стенокардии впервые был описан в XVIII в., а тромбоз коронарных артерий при остром инфаркте миокарда – только в XX в. По словам заведующего Центром лечения критической сердечной недостаточности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова», профессора кафедры кардиологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, члена-корреспондента Российской академии наук, д.м.н. Алексея Олеговича ШЕВЧЕНКО, наиболее распространенными среди инфарктов считаются острые инфаркты миокарда 1 и 2 типов. Они встречаются в 66–92 и 3–24% случаев. Первый связан с ишемией вследствие первичного коронарного события, такого как эрозия бляшки и/или разрушение, растрескивание или расслоение.

Как отметил выступающий, на сегодняшний день большую опасность представляет острый атеротромбоз.

Острый атеротромбоз чаще, чем хроническая ишемия, становится причиной смерти и мозгового инсульта. Субстрат атеротромбоза более чем в 70% случаев представлен бессимптомными атеросклеротическими бляшками, которые могут формироваться даже в молодом возрасте и стать причиной внезапной катастрофы²⁷.

Именно бессимптомная атеросклеротическая бляшка считается самой частой причиной острого атеротромбоза (рис. 2)²⁸. Так, по данным экспертов ESC, острый мозговой инсульт или инфаркт миокарда в 49% случаев может развиться на фоне полного благополучия²⁹.

В настоящее время наиболее эффективными антиатеросклеротическими средствами признаны статины. К положительным эффектам препаратов следует отнести снижение риска смерти, острых атеротромботических событий и, возможно, развития целого ряда патологий. При этом побочные эффекты такой терапии сильно преувеличены.

Существуют три основных принципа назначения статинов:

- 1) чем раньше, тем лучше (назначать сразу при выявлении показаний – риск ССЗ, диагноз ССЗ, высокий уровень холестерина, СД 2 типа, хроническая болезнь почек);
- 2) чем дольше, тем лучше;
- 3) чем ниже доза, тем лучше (для первичной профилактики, на-



Д.м.н., профессор
А.О. Шевченко

пример, доза розувастатина повышается до 20 мг, для вторичной – до 40 мг с учетом переносимости).

Серьезным препятствием к достижению необходимого эффекта статинотерапии может стать низкая приверженность пациентов лечению.

Реальность такова, что цена низкой приверженности – увеличивающиеся затраты на здравоохранение, рост заболеваемости, частоты госпитализаций и смертей. М. Serban и соавт. (2017) доказали, что у пациентов, переставших принимать статины, риски ССС возрастал в два раза³⁰.

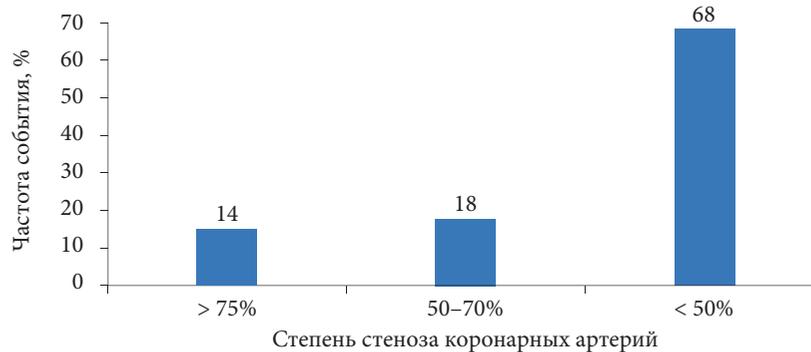


Рис. 2. Частота острого атеротромбоза в зависимости от степени стеноза коронарных артерий

²⁷ Мициев О.Д., Шевченко О.П., Шевченко А.О. Патогенез острого коронарного синдрома: системность и мультифокальность изменений при атеротромбозе // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. Т. 5. № 5. С. 245.

²⁸ Falk E., Shah P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption // Circulation. 1995. Vol. 92. № 3. P. 657–671.

²⁹ www.scardio.ru.

³⁰ Serban M.C., Colantonio L.D., Manthripragada A.D. et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. 2017. Vol. 69. № 11. P. 1386–1395.

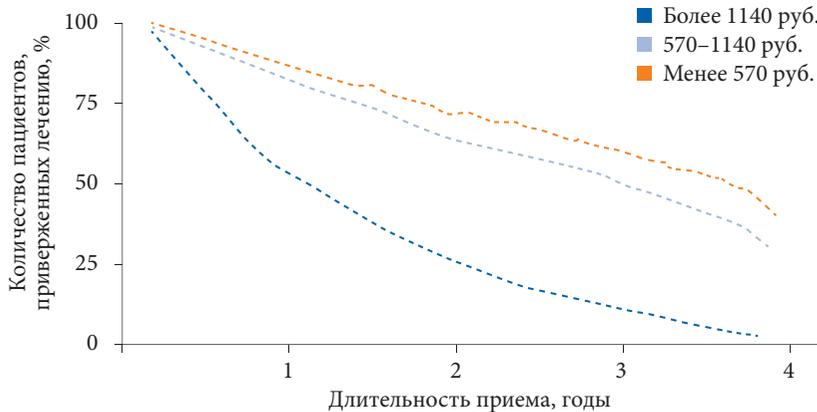


Рис. 3. Влияние стоимости лечения на его длительность

К факторам, определяющим низкую приверженность лечению статинами, относятся женский пол, возраст, низкий социальный и экономический статус, отсутствие симптомов, депрессия и деменция. Безусловно, стоимость статинов также влияет на комплаентность больного, особенно при необходимости длительного применения (рис. 3)³¹.

Как можно повысить приверженность пациентов лечению? Прежде всего следует упростить режим приема препарата и снизить его стоимость. Исходя из этого, препаратом выбора для длительной терапии может стать Сувардио® (розувастатин). К его главным преимуществам следует отнести возможность достижения целевых уровней ХС ЛПНП, что сопоставимо с оригинальным розувастатином, доступную стоимость и удобство применения¹⁴.

Следующий шаг – необходимо сформировать у больного привычку выполнять назначенные рекомендации. По мнению профессора А.О. Шевченко, первое, что необходимо донести до больного: «Нам это нужно, но без вас мы ничего не сделаем, потому что именно вы – эксперт своей жизни».

Следует учитывать, что изменение привычек и развитие приверженности – процесс ста-

дийный. Поэтому, прежде чем начать убеждать пациента в необходимости каких-либо изменений, следует оценить стадию его готовности к таковым. Первая стадия – допроблемная, когда пациент недостаточно информирован и пребывает в неведении о своем состоянии. Вторая стадия – пациент готов действовать в обозримом будущем, предполо-

жительно через шесть месяцев. Пока же он взвешивает все за и против. Третья стадия – пациент готов действовать прямо сейчас, что, по мнению психологов, означает через один месяц. Четвертая и пятая стадии считаются активными. Пациент уже начал применять статины и не намерен прерывать лечение.

Клинический опыт показывает, что приверженность большой терапии статинами может варьироваться в зависимости от ее длительности. Чтобы предупредить рецидив, необходимо наладить систему обратной связи. Это предполагает непрерывный мониторинг состояния пациента и своевременное его мотивирование на продолжение лечения.

«Большинство пациентов не готовы к изменениям, принятию чего-то нового, поэтому следует ставить реалистичные цели и шаг за шагом двигаться к их достижению», – пояснил профессор А.О. Шевченко в заключение.

Заключение

На сегодняшний день статина – одна из наиболее изученных групп препаратов, способных снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Важно, что польза от терапии статинами значительно превосходит потенциальные риски. Поэтому препараты данной группы по праву занимают одну из ключевых позиций в международных и отечественных клинических рекомендациях по лечению и профилактике ССЗ. К сожалению, востребованность статинов и приверженность пациентов такому лечению в реальной клинической практике остается низкой. Одна из причин этого – высокая стоимость лечения. В этом отношении широкое внедрение качественных генериков розува-

статина представляется достойной альтернативой оригинальным препаратам. К таковым относится препарат Сувардио®. Результаты исследования доказали терапевтическую эквивалентность Сувардио® оригинальному розувастатину.

Сувардио® обеспечивает достижение целевых уровней ХС ЛПНП и отличается доступной стоимостью. По данным ООО «Ай Эм Хэлс» на сентябрь 2018 г., Сувардио® является самым доступным розувастатином в дозе 10 и 20 мг. Это показал анализ средней розничной цены розувастатинов в аналогичных дозах, разрешенных к продаже на территории России.

Одной упаковки препарата (10 мг № 90) хватает на три месяца терапии. ☼

³¹ Ellis J.J., Erickson S.R., Stevenson J.G. et al. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations // J. Gen. Intern. Med. 2004. Vol. 19. № 6. P. 638–645.

эндокринология

Уверенное движение к целям гиполипидемической терапии^{1, 2}



Контроль уровня холестерина, сопоставимый с оригинальным розувастатином¹



Поддержка пациента на пути приверженности терапии^{3, 4}



**Большая упаковка 10 мг №90
3 месяца доступной терапии^{3, 4}**



25 ЛЕТ ДОВЕРИЯ
SANDOZ A Novartis Division

340 «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3.
Тел.: +7(495) 660-75-09. www.sandoz.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.



RU1901952420

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Сувардио®. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** розувастатин. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-003023. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения оказываются недостаточными; семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой гиполипидирующей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (IV тип по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет у мужчин, старше 60 лет у женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска, такого как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** для суточной дозы 5 мг, 10 мг и 20 мг – повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, предрасположенных к развитию миопатических осложнений; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь в любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетки не разжевывать, не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой. До начала терапии препаратом Сувардио® пациент должен начать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее в течение всего периода терапии. Дозу препарата Сувардио® подбирать индивидуально с учетом целевых показателей концентрации холестерина и индивидуального терапевтического ответа на проводимую терапию. Рекомендуемая начальная доза препарата Сувардио® составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы. При выборе начальной дозы следует руководствоваться концентрацией холестерина и возможным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у данного пациента, а также следует оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. При необходимости через 4 недели можно скорректировать дозу препарата. В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы в 20 мг не была достигнута целевая концентрация холестерина и которые будут находиться под врачебным наблюдением. При назначении дозы 40 мг рекомендовано тщательное наблюдение врача. Не рекомендуется назначать дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение. Нарушения со стороны эндокринной системы: часто – сахарный диабет 2-го типа. Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, тошнота, боль в области живота. Лабораторные показатели: повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации глюкозы, гликозилированного гемоглобина, билирубина в плазме крови, активности гамма-глutamилтрансаминазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы. Прочие: часто – астенический синдром, гипоксемия, периферические отеки. Нарушения со стороны мочевыделительной системы: при приеме розувастатина может наблюдаться протеинурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия до наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдаются менее чем у 1% пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3%, принимающих препарат в дозе 40 мг. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто – миалгия. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой. Через 2–4 недели после начала лечения или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). Определение показателей функции печени рекомендуется проводить до и через 3 месяца после начала лечения. Возможна взаимодействие с другими лекарственными препаратами (см. соответствующий раздел инструкции). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами, занятыми потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психоэмоциональной реакции (риск развития головокружения).

1. Александров М.В. и др. Фармакоэкономический анализ использования статинов на раннем этапе реабилитации пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. 2018. Лечение. дело. 82-89.
2. Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., ... & Reiner, Z. (2016). 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. European heart journal, 37(39), 2999-3058.
3. По данным Ellis JJ et al. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. J Gen Med. 2004 Jun;9(6):638-645.
4. По данным IMS Health (ООО «Алкховиа Солонхен») от 28.11.2018, Сувардио в дозировке 10 мг №90 и 20 мг №20 является самым доступным среди розувастатинов европейского производства на российском рынке (средняя цена в ретейле 437,09 руб. за упаковку 10 мг; 518,70 руб. за упаковку 20 мг в сравнении с минимальной ценой другого розувастатина европейского производства 536,21 руб. и 745,36 руб. соответственно).

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Первичная медицинская помощь
НМО – врачам общей практики
Переподготовка терапевтов

8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.

Открыт прием заявок на публикацию тезисов

Конгресс состоится в Центре международной торговли, г. Москва, Краснопресненская наб., 12

Секретариат конгресса: info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

8–11 апреля 2019 года пройдет старейший конгресс,
ставший уже культовым в нашей стране

Место проведения:

Центр международной торговли (конгресс-центр ЦМТ)

Адрес:

123610, г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12

Долгом профессионалов здравоохранения является постоянное текущее обновление знаний. XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» окажет в этом поддержку врачам. Школы для практикующих врачей будут проведены и аккредитованы в рамках системы непрерывного профессионального образования.

В целях предоставления врачам возможности выстраивания персональной траектории участия предложен особый порядок избранных мероприятий конгресса, получивший название «саммит». Саммит – это особый регламент для целого медицинского направления в рамках конгресса «Человек и лекарство». На заседаниях будут обсуждаться самые актуальные проблемы здравоохранения с участием ведущих российских и иностранных специалистов. Регламент предусмотрен для следующих направлений: «Саммит по первичной медико-санитарной помощи», «Гастросаммит», «Кардиосаммит», «Саммит пульмонологов» и др.

В рамках конгресса пройдет III Съезд молодых терапевтов, делегатами которого станут молодые ученые и интернисты – лидеры исследовательских и научных проектов, делегаты советов молодых ученых и студенческих научных обществ, посвятивших себя терапии.

Программным комитетом конгресса определены приоритетные темы докладов. Если указанные темы входят в сферу ваших научных интересов, вы можете подать заявку на включение вашего доклада в научную программу соответствующего саммита.

**Приглашаем вас принять участие в работе
XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»**



¹ Консультативно-диагностический центр «Эндос»

² Тюменский государственный медицинский университет

Роль жировой ткани в поддержании гомеостаза углеводного обмена

А.Е. Южакова¹, А.А. Нелаева, д.м.н., проф.^{1,2}, Ю.В. Хасанова, к.м.н.²

Адрес для переписки: Анна Евгеньевна Южакова, agamzina@yandex.ru

На сегодняшний день перед врачами всего мира стоит актуальная задача – преодоление эпидемии сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена. Одним из факторов, предрасполагающих к их развитию, считается нарушение гомеостаза жировой ткани. Известно, что жировая ткань обладает высокой метаболической активностью. На ее баланс влияют лептин и свободные жирные кислоты. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что высокие уровни свободных жирных кислот и лептина в крови являются ранними маркерами нарушения углеводного обмена. Немаловажная роль в этом отводится пищевым привычкам, времени отхода ко сну, хроническому стрессу.

Ключевые слова: жировая ткань, лептин, свободные жирные кислоты, нарушение углеводного обмена

Введение

Сахарный диабет (СД) и другие нарушения углеводного обмена признаны неинфекционной эпидемией XXI в. Ее преодоление остается актуальной задачей системы здравоохранения всех стран мира.

Нарушение углеводного обмена является не первопричиной, а следствием повреждения организма на клеточном уровне. Патогенетический процесс развивается под влиянием как генетических, так и эпигенетических факторов. К одному из самых распространенных следует отнести нарушение гомеостаза жировой ткани.

Жировая ткань играет ведущую роль в терморегуляции, участвует в синтезе энергии и гормонов, обмене жирорастворимых витаминов, поддержании гомеостаза свертывающей системы крови и построении клеточных мембран. Кроме того, в настоящее время жировая ткань признана самостоятельным метаболическим органом.

Традиционно жировую ткань подразделяют на белую (WAT – white adipose tissue) и бурую (BAT – brown adipose tissue). Данные виды ткани различаются по функциям, анатомической локализации и морфологической структуре.

WAT преимущественно отвечает за запас энергии в виде триглицеридов, BAT – за рассеивание энергии в виде тепла при холод- или диет-индуцированном термогенезе. Количество BAT обратно пропорционально индексу массы тела (ИМТ). Поэтому количество или активность термогенной функции BAT могут способствовать или препятствовать снижению веса [1]. Кроме того, BAT ассоциируется с низким содержанием жировой ткани и низким риском развития СД 2 типа. Метаболические эффекты связаны с повышенным захватом глюкозы и липидов, необходимых для процесса окисления [2]. Не так давно был открыт третий тип жировой ткани – бежевая жировая ткань (beige/brite

(brown in white)). Установлено, что при ее стимуляции увеличивается уровень термогенных маркеров. Кроме того, бежевая жировая ткань оказывает положительное влияние на углеводный, липидный и энергетический обмен.

Белая жировая ткань преимущественно располагается в подкожно-жировом слое, сальнике, между органами, бурая и бежевая – в области почек, шее, вдоль верхней части спины, на плечах.

На сегодняшний день одним из триггеров нарушения углеводного обмена признана именно висцеральная жировая ткань. При избытке висцеральной жировой ткани изменяется работа одного из важных регуляторов энергетического обмена – лептина. В норме содержание лептина в общей циркуляции крови подчиняется суточному ритму (увеличение в ночные часы), а секреция носит импульсный характер. Нарушение гомеостаза лептина приводит к метаболическим нарушениям. При ожирении гиперлептинемия и лептинорезистентность обуславливают возникновение относительного дефицита лептина и, следовательно, снижение его физиологических эффектов [3]. У лиц с избыточной массой тела прогрессирование гиполептинемии аналогично нарушению секреции инсулина. Так, снижение физиологических эффектов лептина ассоциируется с уменьшением антилипотоксического эффекта, элиминации глюкозы, увеличением продукции глюкозы печенью, то есть с прогрессированием инсулинорезистентности. Таким образом порочный круг замыкается. В дальнейшем из-за снижения стимулированного инсулином синтеза лептина



секреция последнего уменьшается и развивается абсолютная гиполептеинемия.

Необходимо отметить, что белая, бурая и бежевая жировые ткани оказывают различное влияние на уровень лептина. Так, при развитии висцерального ожирения уровень лептина возрастает, одновременно повышается и лептинорезистентность. Бурая и бежевая жировые ткани такого воздействия не оказывают.

Если лептин считается одним из главных регуляторов энергетического обмена, то свободные жирные кислоты (СЖК) – одним из главных энергетических субстратов. Свободные жирные кислоты образуются в процессе липолиза триглицеридов (ТГ), накопленных в клетках жировой ткани (посредством аденилатциклазной системы), и их гидролиза (под влиянием липопротеиновой липазы). В физиологических условиях уровень СЖК в крови может повышаться и снижаться очень быстро, удовлетворяя потребность организма в этой форме энергии. Их содержание, как правило, снижается после всасывания углеводов и выброса в ответ на это инсулина и повышается по мере снижения уровня глюкозы в крови. Глюкагон, адреналин, гормон роста и адренкортикотропный гормон также увеличивают уровень СЖК. Главными физиологическими регуляторами содержания СЖК признаны инсулин и адреналин [4].

Хронически высокий уровень СЖК может быть обусловлен нарушением пищевого поведения (избыточным потреблением углеводов) и/или хроническим стрессом, а также низкой физической активностью. Указанные факторы приводят к нарастанию окислительного стресса и неадекватному реагированию организма на действие инсулина. При избытке адипозных тканей их липолиз увеличивается. В норме высвобождение СЖК из адипоцитов строго регулируется, что позволяет обеспечить другим тканям необходимым количеством энергии. Однако при ожирении в кровоток поступает патологически высокое количество сигнальных молекул,

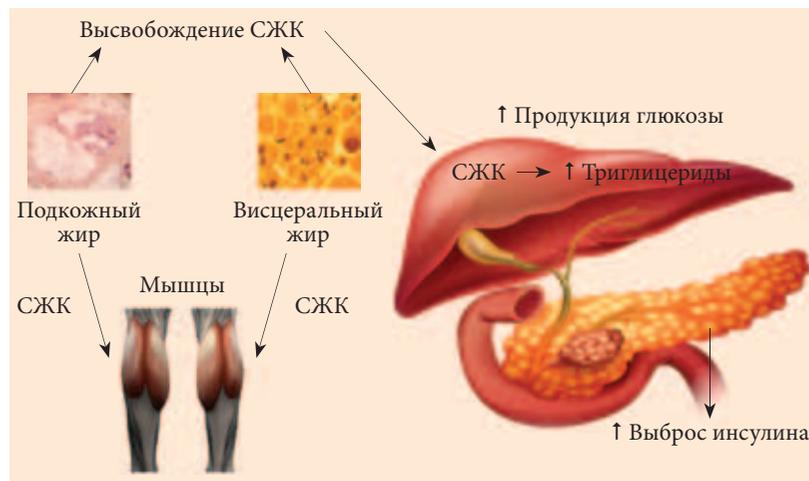
особенно фактора некроза опухоли α (ФНО- α), что приводит к нарушению метаболического гомеостаза [5]. Таким образом, изменения, приводящие к нарушению действия инсулина и инсулинорезистентности, сначала происходят именно в адипоцитах задолго до нарушения толерантности к глюкозе. В ряде зарубежных источников отмечено, что повышение СЖК в плазме крови свидетельствует о начале развития метаболического синдрома.

В распределении жирных кислот участвуют преимущественно два гормона: гормон роста и лептин. Первый контролирует мобилизацию жирных кислот из жировой ткани, второй – β -окисление жирных кислот в митохондриях. Таким образом, еще одной важной функцией лептина является удержание ТГ в адипоцитах. Поэтому нормальный уровень лептина обеспечивает защиту органов от избытка жировой ткани. Хронический стресс, переедание, избыток сахара, гиподинамия приводят к нарушению работы лептиновой системы. Развитие резистентности к лептину обуславливает увеличение количества СЖК. Чрезмерное поступление СЖК через воротную вену ассоциируется с развитием печеночной инсулинорезистентности. Под действием СЖК в жировой ткани образуются более крупные адипоциты, резистентные к действию инсулина, инициирует-

ся местное воспаление, увеличивается секреция провоспалительных цитокинов, негативно воздействующих на организм. В частности, интерлейкин 6 и ФНО-альфа утяжеляют инсулинорезистентность, ангиотензин II способствует повышению артериального давления и развитию атеросклероза.

Избыток СЖК сопровождается накоплением ТГ в паренхимальных клетках разных видов тканей, а именно в скелетных и кардиальных миоцитах, а также в гепатоцитах, что приводит к их повреждению и хронической дисфункции [6, 7]. В условиях инсулинорезистентности печень начинает активно синтезировать СЖК, ТГ, ускоряется липолиз, но уже в жировой ткани. Печень теряет способность метаболизировать СЖК путем β -окисления, активизируется перекисное окисление липидов, в большом количестве продуцируются активные формы кислорода, возникает окислительный стресс. Все это в совокупности приводит к фосфорилированию субстрата инсулинового рецептора и появлению резистентности к инсулину. Таким образом возникает еще один порочный круг.

Согласно результатам последних исследований, нарушение пути передачи инсулинового сигнала преимущественно связано с патологическим метаболизмом СЖК в клетках скелетных мышц, не справляющихся с их утилизацией [4] (рисунок).



Метаболизм свободных жирных кислот

эндокринология



Повышенный уровень СЖК приводит к дислипидемии и атерогенезу, что обусловлено снижением уровня липопротеинов высокой плотности, образованием атерогенных частиц липопротеинов низкой плотности и повышением уровня ТГ в плазме крови. Кроме того, в условиях инсулинорезистентности при высоком уровне СЖК в митохондриях макрососудистых эндотелиальных клеток индуцируется синтез активных форм кислорода, что приводит к развитию воспалительного процесса в стенках сосудов [8].

Как было отмечено ранее, одним из факторов, предрасполагающих к нарушению углеводного обмена, является неправильное пищевое поведение. Поэтому для профилактики метаболических заболеваний большое значение придается характеру и режиму питания – соотношению белков, жиров и углеводов, времени приема пищи с учетом хронобиологии. На сегодняшний день наиболее рациональной признана средиземноморская диета – соотношение белков, жиров и углеводов составляет 10:30:60% соответственно. Избыток фруктозы вызывает развитие резистентности к лептину и повышение уровня триглицеридов. При высоком уровне триглицеридов нарушается проникновение лептина через гематоэнцефалический барьер, следовательно, сигнал о насыщении поступает несвоевременно. Такое состояние сопровождается чувством голода и желанием насытиться углеводами как быстродействующими источниками энергии. Установлено, что лептин играет хрономодулирующую роль в суточных вариациях глюкозы в крови и частоты приема пищи. Поэтому для оптимального контроля уровня глюкозы не рекомендуется нарушать режим питания в течение дня (не более трех раз), пропускать завтрак. Нарушение режима приема пищи связано с усилением инсулинорезистентности и повышением постпрандиальной гликемии в обеденные часы (за счет снижения постпрандиальной инсулинемии и увеличения концентрации глюкозы) [9–12]. Важно также контролировать распределение калорийнос-

ти принимаемой пищи. Известно, что прием более калорийной пищи в обед и ужин способствует развитию абдоминального ожирения, жирового гепатоза и повышению гликемии в ночные часы [13–15].

Немаловажная роль в развитии нарушений углеводного обмена отводится времени отхода ко сну. Такое влияет на гликемию натошак и инсулинорезистентность. K.L. Knutson и соавт. установили, что чем позднее время отхода ко сну, тем выраженнее инсулинорезистентность. Это справедливо как в отношении пациентов с СД 2 типа, так и лиц без СД [9, 16, 17].

Целью нашего исследования стало определение роли жировой ткани, хронического стресса, пищевых привычек, времени отхода ко сну в формировании нарушений углеводного обмена.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГАУЗ ТО «Консультативно-диагностический центр „Эндос“» (Тюмень) с 2015 по 2016 г. В нем приняли участие 40 пациентов с впервые выявленными ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО), которые диагностировались по результатам перорального глюкозотолерантного теста (группа РНУО), 40 больных СД 2 типа с длительностью заболевания менее пяти лет (по данным государственного регистра больных СД) (группа СД) и 40 лиц без нарушений углеводного обмена (группа контроля).

Критерии включения в исследование:

- ✓ возраст от 40 до 70 лет;
- ✓ ожирение первой степени;
- ✓ отягощенный семейный анамнез в отношении СД;
- ✓ для женщин – рождение детей более 4 кг и/или гестационный СД;
- ✓ случаи повышения гликемии по результатам анализа крови;
- ✓ подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

У всех пациентов определяли антропометрические показатели (окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) в см, рост в см и массу тела в кг для расчета ИМТ). Необходимо отметить, что неуниверсальности

определения ИМТ с помощью измерения массы тела и роста была посвящена не одна публикация. В них указывалось, что массу тела преимущественно определяют жировая и мышечная ткани, влияние других тканей на таковую незначительно. Наиболее точно оценить наличие абдоминального ожирения позволяет такой простой антропометрический показатель, как отношение окружности талии к окружности бедер. У мужчин при накоплении жировой ткани в абдоминальной области данный коэффициент будет превышать 1,0, у женщин – 0,85.

Помимо антропометрических показателей оценивали биохимические маркеры нарушения углеводного обмена. В венозной крови определяли уровень глюкозы плазмы натошак (ГПН), гликированного гемоглобина (HbA1c), лептина, инсулина. Для оценки уровня глюкозы в крови применяли ферментативный метод с использованием гексокиназы (BIOSEN C_line, Германия), HbA1c – метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (BIO-RADD-10, США), лептина – метод иммуноферментного анализа. Для исследования иммунореактивного инсулина (ИРИ) – радиоиммунный метод (BIOSEN C_line, Германия). Значения индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: ИРИ × ГПН : 22,5.

Кроме того, каждый участник исследования вел дневник питания, в котором отражалась информация о времени приема пищи, количестве и наименовании продуктов, их калорийности.

Для сравнения результатов трех выборок использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса, корреляционный анализ Спирмена, а также множественный линейный регрессионный анализ. Критическое значение значимости приняли равным 0,05. Математическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы SPSS 22.0, Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

Исследуемые группы не различались по полу (женщины – 75%, муж-



чины – 25%) и возрасту (от 40 до 69 лет). Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1997 г., все пациенты страдали ожирением первой степени. Так, ИМТ у лиц без нарушений углеводного обмена в среднем составил $31,35 \pm 5,85$ кг/м², у лиц с РНУО – $32,70 \pm 5,12$ кг/м², у больных СД 2 типа – $33,21 \pm 6,12$ кг/м². Однако на основании классификации ВОЗ 2017 г. значения ИМТ, полученные в трех группах, соответствовали ожирению второй степени ($30,1-35,0$ кг/м²) (с наличием СД и/или сердечно-сосудистых катастроф).

Средние значения лептина, ОТ, ОБ и соотношения ОТ/ОБ представлены в табл. 1.

Средний уровень ГПН в группах контроля, РНУО и СД достигал $4,96 \pm 0,46$, $5,34 \pm 0,48$ и $6,89 \pm 1,34$ ммоль/л, HbA1c – $5,57 \pm 0,45$, $6,07 \pm 0,53$, $6,27 \pm 1,34\%$ соответственно, что согласуется с диагностическими критериями нарушений углеводного обмена. Во всех трех группах была отмечена положительная корреляционная зависимость между ИМТ и ОТ, ИМТ и ОБ. При этом чем более выражены были нарушения углеводного обмена, тем сильнее была эта связь. В группах контроля и СД установлена прямая зависимость ИМТ от возраста, в группе РНУО – соотношения ОТ/ОБ от возраста (табл. 2). Полученные результаты подтверждают, что с возрастом количество и качество жировой ткани претерпевают изменение, масса жировой ткани начинает преобладать над массой мышечной ткани.

Положительная корреляционная зависимость также установлена между уровнем лептина и значениями ИМТ: в группе контроля – $r = 0,4$ ($p < 0,02$), в группе РНУО – $r = 0,4$ ($p < 0,007$), в группе СД – $r = 0,7$ ($p < 0,0001$) соответственно. Это характерно при избыточной массе жировой ткани, приводящей к повышению содержания инсулина и лептина, развитию резистентности к ним и неадекватной ограничительной реакции со стороны гипоталамических центров регуляции жирового обмена [18].

Ожирение играет важную роль в прогрессировании инсулиноре-

Таблица 1. Средние значения лептина, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ

Группа	Лептин, нг/мл	ОТ, см	ОБ, см	ОТ/ОБ
СД	$9,15 \pm 4,09$	$104,05 \pm 5,69$	$114,42 \pm 7,76$	$0,91 \pm 0,02$
РНУО	$15,78 \pm 8,39$	$98,75 \pm 16,49$	$112,00 \pm 18,91$	$0,88 \pm 0,01$
Контроль	$11,84 \pm 10,03$	$96,65 \pm 8,53$	$110,92 \pm 21,89$	$0,85 \pm 0,04$

Таблица 2. Средние значения ИМТ, корреляция ИМТ с ОТ, ОБ, возрастом, а также корреляция ОТ/ОБ с возрастом

Группа	ИМТ, кг/м ²	Корреляция			
		ИМТ/ОТ	ИМТ/ОБ	ИМТ/возраст	ОТ/ОБ/возраст
СД	$33,21 \pm 6,12$	$r = 0,6$ ($p < 0,0001$)	$r = 0,7$ ($p < 0,0001$)	$r = -0,5$ ($p < 0,0001$)	–
РНУО	$32,70 \pm 5,12$	$r = 0,6$ ($p < 0,0001$)	$r = 0,6$ ($p < 0,0001$)	–	$r = 0,4$ ($p < 0,004$)
Контроль	$31,35 \pm 5,85$	$r = 0,4$ ($p < 0,02$)	$r = 0,4$ ($p < 0,02$)	$r = 0,4$ ($p < 0,01$)	–

зистентности не только у пациентов с СД 2 типа, но и у лиц с предиабетом и без нарушений углеводного обмена. Это также подтверждают полученные нами результаты (табл. 3). Уровень ТГ в группах контроля, РНУО, СД в среднем составил $2,5 \pm 1,05$, $7,4 \pm 2,6$ и $1,4 \pm 0,02$ ммоль/л соответственно. В группе СД он оказался ниже, что, скорее всего, обусловлено коррекцией дислипидемии на фоне проводившейся терапии.

При анализе данных была установлена связь между инсулинорезистентностью и избыточной продукцией СЖК (табл. 4). Полученные результаты свидетельствуют о наличии избытка СЖК при висцеральном ожирении еще до манифестации СД 2 типа.

Анализ данных дневников питания отражает общую тенденцию – обеднение рациона клетчаткой, белками и жирами. В нем преобладали простые углеводы, фруктоза. Чем серьезнее были нарушения углеводного обмена, тем более выраженным был дисбаланс белков, жиров и углеводов в группах (табл. 5).

Во всех группах суточный калораж пищи в среднем составлял 2200, однако большая часть калорий потреблялась во второй половине дня. Кроме того, прослеживалась тенденция к более позднему отходу ко сну. Распространенное время засыпания – 23.30.

Заключение

Жировая ткань обладает высокой метаболической активностью. На баланс жировой ткани влияют

такие энергетические единицы, как лептин и СЖК. В свою очередь гомеостаз лептина и СЖК зависит от типа и характера распределения жировой ткани. Результаты проведенного исследования доказывают, что избыток СЖК и лептина в крови

Таблица 3. Средние значения уровня инсулина, НОМА-IR и их корреляция с ОТ, а также ОБ

Группа	Инсулин, мкМЕ/мл	НОМА-IR	Корреляция
СД	146,46	4,24	ОТ/инсулин – $r = 0,5$ ($p < 0,001$) ОБ/инсулин – $r = 0,6$ ($p < 0,0001$)
РНУО	90,21	2,46	ОТ/НОМА-IR – $r = 0,5$ ($p < 0,002$) ОБ/НОМА-IR – $r = 0,5$ ($p < 0,002$)
Контроль	67,55	2,02	ОТ/инсулин – $r = 0,3$ ($p < 0,03$) ОБ/инсулин – $r = 0,3$ ($p < 0,04$)

Таблица 4. Средние значения триглицеридов и их корреляция с ОТ и ОБ

Группа	Триглицериды, ммоль/л	Корреляция
СД	$1,40 \pm 0,02$	ОТ/ТГ – $r = 0,5$ ($p < 0,001$) ОБ/ТГ – $r = 0,6$ ($p < 0,0001$)
РНУО	$7,40 \pm 2,60$	ОТ/ТГ – $r = 0,5$ ($p < 0,002$) ОБ/ТГ – $r = 0,5$ ($p < 0,002$)
Контроль	$2,50 \pm 1,05$	ОТ/ТГ – $r = 0,3$ ($p < 0,03$) ОБ/ТГ – $r = 0,3$ ($p < 0,04$)

Таблица 5. Соотношение белков, жиров и углеводов в группах, %

Группа	Соотношение белков, жиров и углеводов
СД	5:10:85
РНУО	5:20:75
Контроль	15:25:70



можно считать ранним маркером нарушения углеводного обмена. Помимо ожирения на развитие такого влияют нарушение пищевого поведения (избыток углеводов в рационе, дефицит белков и жиров, нарушение распределения калорийности пищи в течение суток, нарушение хронобиологических ритмов приема пищи), время отхода ко сну, хронический стресс. ❁

Литература

1. Stanford K.I., Middelbeek R.J., Townsend K.L. et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity // *J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 123. № 1. P. 215–223.
2. Lidell M.E., Betz M.J., Enerbäck S. Brown adipose tissue and its therapeutic potential // *J. Intern. Med.* 2014. Vol. 276. № 4. P. 364–377.
3. Ouellet V., Routhier-Labadie A., Bellemare W. et al. Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 1. P. 192–199.
4. Ježek P., Jabůrek M., Holendová B., Plecítá-Hlavatá L. Fatty acid-stimulated insulin secretion vs. lipotoxicity // *Molecules.* 2018. Vol. 23. № 6. Pii: E1483.
5. Yi H., Xu D., Wu X. et al. Isosteviol protects free fatty acid- and high fat diet-induced hepatic injury via modulating PKC- β /p66Shc/ROS and ER stress pathways // *Antioxid. Redox Signal.* 2018 [Epub ahead of print].
6. Gallo G., Bruno R., Taranto A., Martino G. Are polyunsaturated fatty acid metabolites, the protective effect of 4-hydroxytyrosol on human red blood cell membranes and oxidative damage (4-hydroxyalkenals) compatible in hypertriglyceridemic patients? // *Pharmacogn. Mag.* 2017. Vol. 13. Suppl. 3. P. S561–S566.
7. Seo Y.J., Lee K., Song J.H. et al. Ishige okamurae extract suppresses obesity and hepatic steatosis in high fat diet-induced obese mice // *Nutrients.* 2018. Vol. 10. № 11. Pii: E1802.
8. Ghosh A., Gao L., Thakur A. et al. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction // *J. Biomed. Sci.* 2017. Vol. 24. № 1. P. 50.
9. Knutson K.L., Wu D., Patel S.R. et al. Association between sleep timing, obesity, diabetes: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) Cohort Study // *Sleep.* 2017. Vol. 40. № 4.
10. Isherwood C.M., Van der Veen D.R., Johnston J.D., Skene D.J. Twenty-four-hour rhythmicity of circulating metabolites: effect of body mass and type 2 diabetes // *FASEB J.* 2017. Vol. 31. № 12. P. 5557–5567.
11. Jakubowicz D., Wainstein J., Landau Z. et al. Influences of breakfast on clock gene expression and postprandial glycemia in healthy individuals and individuals with diabetes: a randomized clinical trial // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. № 11. P. 1573–1579.
12. Nas A., Mirza N., Hägele F. et al. Impact of breakfast skipping compared with dinner skipping on regulation of energy balance and metabolic risk // *Am. J. Clin. Nutr.* 2017. Vol. 105. № 6. P. 1351–1361.
13. Rocha L.S.D., de Matos R.J.B., de Souza J.A. et al. Daytime increase in caloric intake without change in total 24-h caloric intake can increase adiposity but not total bodyweight in rats with inverted feeding pattern // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2017. Vol. 42. № 9. P. 931–940.
14. Jakubowicz D., Barnea M., Wainstein J., Froy O. Effects of caloric intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome // *Clin. Sci. (Lond.)* 2013. Vol. 125. № 9. P. 423–432.
15. Moore M.C., Smith M.S., Farmer B. et al. Morning hyperinsulinemia primes the liver for glucose uptake and glycogen storage later in the day // *Diabetes.* 2018. Vol. 67. № 7. P. 1237–1245.
16. Nagata C., Tamura T., Wada K. et al. Sleep duration, nightshift work, and the timing of meals and urinary levels of 8-isoprostane and 6-sulfatoxymelatonin in Japanese women // *Chronobiol. Int.* 2017. Vol. 34. № 9. P. 1187–1196.
17. McHill A.W., Phillips A.J., Czeisler C.A. et al. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat // *Am. J. Clin. Nutr.* 2017. Vol. 106. № 5. P. 1213–1219.
18. Древаль А.В., Триголосова И.В., Мисникова И.В. Секрция лептина у женщин с избыточным весом в зависимости от степени нарушения углеводного обмена // *Сахарный диабет.* 2013. № 2. С. 21–26.

The Role of Adipose Tissue in Maintaining Carbohydrate Metabolism Homeostasis

A.E. Uzhakova¹, A.A. Nelaeva, DM, Prof.^{1,2}, Y.V. Hasanova, PhD²

¹ Consultative and diagnostic center 'Endos'

² Tyumen State Medical University

Contact person: Anna Evgenievna Uzhakova, agamzina@yandex.ru

Today, before doctors around the world, remains an urgent task to overcome the epidemic of diabetes and other disorders of carbohydrate metabolism. One of the most common factors predisposing to the formation of carbohydrate metabolism disorders can be attributed to the violation of homeostasis of adipose tissue in the body. Adipose tissue has a high metabolic activity. The balance of adipose tissue is influenced by leptin and free fatty acids (FFA). In the course of our work it was found that the excess of FFA and leptin in the blood can be attributed to the early marker of carbohydrate metabolism disorders. Among the factors that affect the development of carbohydrate metabolism disorders, in addition to obesity, food habits, bedtime, chronic stress can be noted.

Key words: adipose tissue, leptin, free fatty acids, carbohydrate metabolism disorders



Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова

Всероссийская научно-образовательная конференция
с международным участием

«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ФОРУМ — КАК ПОБЕДИТЬ ОЖИРЕНИЕ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА? ФОКУС НА ПАЦИЕНТА»

22–24 МАРТА 2019 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Место проведения: Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2,
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

WWW.ALMAZOVCENTRE.RU



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Инициация терапии сахарного диабета 2 типа: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Количество пациентов с сахарным диабетом 2 типа неуклонно увеличивается во всем мире. Согласно прогнозам экспертов Международной федерации диабета, к 2045 г. число таких больных может достичь 629 млн. Однако масштабность проблемы еще более значительна, поскольку помимо официально зарегистрированных больных у части населения сахарный диабет не диагностирован, а также уже имеется нарушение толерантности к глюкозе или гликемии натощак. Именно поэтому, несмотря на большой арсенал противодиабетических средств, поиск максимально эффективных и безопасных (в отношении увеличения массы тела и гипогликемии) способов лечения продолжается. В статье представлены данные о препарате из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 дапаглифлозине и его фиксированной комбинации с метформинем МВ (Сигдуо Лонг). Их применение не только позволяет эффективно корректировать гипергликемию, но и дает дополнительные преимущества в виде повышения приверженности лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2, дапаглифлозин, метформин, приверженность лечению, Сигдуо Лонг

Введение

В настоящее время сахарный диабет (СД) 2 типа является глобальной проблемой здравоохранения – распространенность патологии достигла масштабов эпидемии как в развитых, так и развивающихся странах [1].

На 1 января 2017 г. общее число больных СД составило 425 млн,

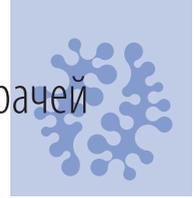
из них 123 млн старше 65 лет, 327 млн в возрасте от 20 до 64 лет. Согласно прогнозам экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), уровень заболеваемости к 2045 г. увеличится до 629 млн. При этом количество пациентов с СД старше 65 лет повысится до 253 млн, от 20 до 64 лет – до 438 млн [2].

Масштабность проблемы более значительна, если учитывать, что наряду с официально зарегистрированными больными СД 2 типа у части населения данная патология не установлена, кроме того, имеется нарушенная толерантность к глюкозе или нарушение гликемии натощак. Так, А. Norhammer и соавт. установили, что среди пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) нормальная толерантность к глюкозе имела место у 34%, нарушенная толерантность к глюкозе – у 35%, СД 2 типа – у 31% [3].

Кроме того, сахарный диабет ассоциируется с развитием ряда заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых и почек [1].

Краеугольным камнем терапии больных СД 2 типа остается изменение образа жизни. Однако на фоне немедикаментозной терапии большинство пациентов не достигает индивидуальных целей лечения, в связи с чем требуется назначение лекарственных средств [1].

Следует подчеркнуть, что при неэффективности сахароснижающей терапии (на любом этапе заболевания) ее коррекция должна проводиться своевременно. При этом следует выбирать наиболее оптимальный для пациента вариант лечения. К сожалению, на практике инициация или интен-



сификация фармакотерапии часто отсрочивается. Вследствие неудовлетворительного контроля гликемии развиваются и прогрессируют сосудистые и неврологические осложнения СД, ухудшается течение сопутствующих заболеваний.

Учитывая многофакторный патогенез СД 2 типа, можно предположить, что эффективного, долгосрочного контроля гликемии можно достичь с помощью препаратов, которые воздействуют на фундаментальные патофизиологические нарушения [4, 5].

В этой связи важнейшим этапом на пути совершенствования стратегии фармакотерапии стало создание фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов.

Комбинированная сахароснижающая терапия имеет ряд неоспоримых преимуществ. Во-первых, действие препаратов, входящих в состав комбинации, направлено на разные патофизиологические звенья. Кроме того, происходит взаимное потенцирование их эффектов. Во-вторых, использование каждого компонента препарата в более низких суточных дозах по сравнению с монотерапией способствует уменьшению частоты развития нежелательных реакций и, как следствие, улучшению переносимости лечения. В-третьих, простота применения препарата и титрования его дозы, что в свою очередь повышает приверженность пациентов фармакотерапии. Установлено, что несоблюдение рекомендаций врача – одно из основных препятствий для успешного лечения любого хронического заболевания, в том числе СД 2 типа. Все чаще препятствием к такому признается одновременный прием нескольких лекарственных средств [6]. Упрощение схемы фармакотерапии является одним из способов повышения ее эффективности при СД 2 типа.

Контроль сахарного диабета и сердечно-сосудистый риск

Сахарный диабет 2 типа считается классическим коморбидным заболеванием. Очень часто ему

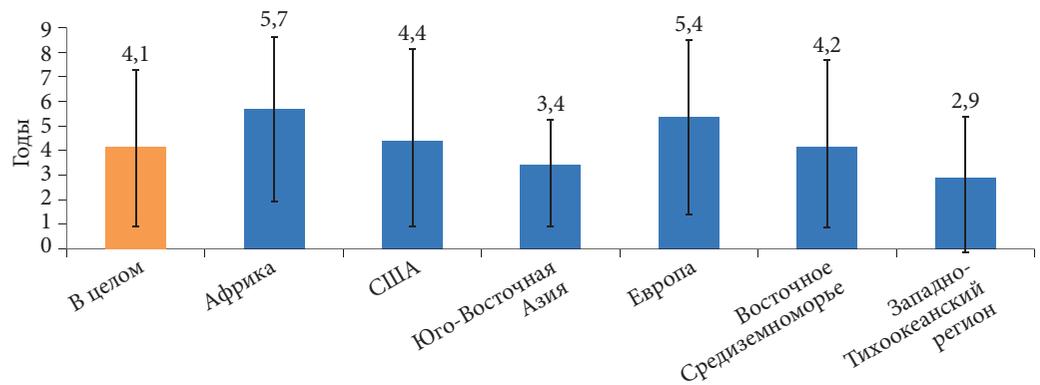


Рис. 1. Среднее время от постановки диагноза до назначения второй линии терапии

сопутствуют избыточная масса тела, артериальная гипертензия, дислипидемия и сердечно-сосудистая патология. Риск развития СД 2 типа значительно возрастает при ожирении [7, 8]. Так, у 2/3 пациентов с ожирением развивается СД 2 типа, при этом у 85% больных СД 2 типа масса тела избыточна [9]. Артериальная гипертензия встречается у 71% больных СД [10]. Повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности отмечен у 65% пациентов с СД 2 типа [10].

Таким образом, можно констатировать, что пусковым фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2 типа является триада ГОД: Гипертензия, Ожирение, Дислипидемия.

Как было отмечено ранее, от 40 до 70% больных СД 2 типа не достигают целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) < 7,0% [11]. Начало второй линии терапии откладывается более чем на четыре года (рис. 1). На момент добавления второго препарата средний показатель HbA1c, как правило, составляет $8,4 \pm 1,7\%$ [12].

Влияние задержки интенсификации лечения в сочетании с гликемической нагрузкой на отдаленный риск развития макрососудистых событий у пациентов с СД 2 типа оценивалось в ретроспективном когортном исследовании реальной клинической практики, проведенном S. Paul и соавт. Для этого были использованы данные Datalink (Великобритания) с 1990 по 2012 г. Под

наблюдением находилось две когорты пациентов. Первую составили 110 543 пациента с уровнем HbA1c > 7,0% в течение одного года. Отсрочка интенсификации терапии на шесть месяцев (добавление второго перорального сахароснижающего препарата (ПССП) или ПССП + инсулин) привела к увеличению риска развития инфаркта миокарда на 26% (отношение рисков (ОР) 1,26 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,13–1,40) и любого другого сердечно-сосудистого заболевания на 20% (ОР 1,2 (95% ДИ 1,13–1,28)) [13]. Вторая когорта включала 105 477 пациентов с уровнем HbA1c $\geq 7,0\%$ в течение двух лет. Отсрочка интенсификации терапии на один год обусловила повышение риска развития инфаркта миокарда на 80% (ОР 1,80 (95% ДИ 1,45–2,22)), а также любого другого сердечно-сосудистого заболевания, в том числе сердечной

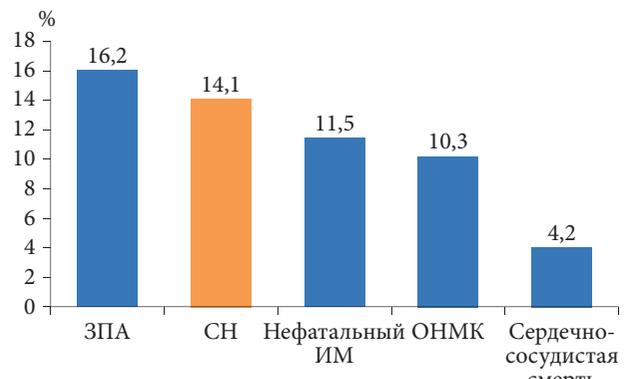


Рис. 2. Первые сердечно-сосудистые события, связанные с диабетом



недостаточности (СН), на 64% (ОР 1,64 (95% ДИ 1,45–1,85)) [14]. В другом когортном исследовании, включавшем 1,9 млн пациентов с СД, установлено, что заболевание периферических артерий (ЗПА) и сердечная недостаточность – наиболее распространенные первые сердечно-сосудистые события, ассоциированные с СД (рис. 2). Тем не менее, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в исследованиях по-прежнему указываются в качестве основных компонентов комбинированной конечной точки при СД [15].

A.G. Bertoni и соавт. проанализировали данные 115 803 пациентов в возрасте 65 лет и старше с СД, но без СН. Данные больные были застрахованы в рамках национальной программы медицинского страхования США Medicare. Встречаемость СН оценивали по клинико-статистическим группам. Исследователи установили, что у пациентов с развившейся СН по сравнению с пациентами без СН показатели выживаемости значительно снижались (рис. 3) [16].

Согласно данным L.J. Voonman-de Winter и соавт., сердечная недостаточность остается недиагностированной у 28% пациентов с СД 2 типа [17]. По мнению исследователей, таким больным необходим скрининг на наличие СН.

Вероятность СН высока у лиц пожилого возраста, женщин с СД, у пациентов с индексом массы тела ≥ 30 кг/м², одышкой, жалобами на усталость, артериальной гипертензией. Следует также учитывать, что у большинства больных СД при впервые выявленной

СН фракция выброса левого желудочка, как правило, сохранна.

В то же время известно, что некоторые антидиабетические препараты способны ухудшать течение СН. Так, согласно результатам метаанализа рандомизированных клинических исследований, частота госпитализаций вследствие сердечной недостаточности при применении ингибитора дипептидилпептидазы 4 саксаглиптина была достоверно выше, чем при использовании плацебо – ОР 1,19 (95% ДИ 1,03–1,37), $p = 0,015$ [18].

У пациентов с предиабетом и СД ($n = 20\ 191$) в группе тиазолидиндионов, росиглитазона или пиоглитазона по сравнению с группой контроля был отмечен более высокий риск развития хронической сердечной недостаточности – ОР 1,72 (95% ДИ 1,21–2,42), $p = 0,002$ [19].

Заболеваемость хронической сердечной недостаточностью возрастает более чем в два раза при интенсификации противодиабетической терапии инсулином по сравнению с добавлением метформина или производного сульфонилмочевины. В то же время лечение метформином ассоциируется с протективным эффектом в отношении хронической сердечной недостаточности [20]. Монотерапия производными сульфонилмочевины второго поколения в отличие от монотерапии метформином также увеличивает риск развития хронической сердечной недостаточности – ОР 1,18–1,30 ($p = 0,01$ и $p < 0,001$) [21]. Еще один немаловажный феномен, связанный с СД, – метаболическая память. В обширных рандомизированных исследованиях доказано, что ранний интенсивный контроль гликемии в долгосрочной перспективе снижает риск диабетических осложнений, как микро-, так и макрососудистых [22].

Возможности ранней комбинированной терапии

Противодиабетическая терапия должна быть направлена не только

на снижение уровня HbA1c, но и на коррекцию патогенетических аномалий [23]. Многофакторность СД обуславливает необходимость использования сразу нескольких препаратов, что обеспечит влияние на разные патофизиологические дефекты.

Для профилактики микро- и макрососудистых осложнений жесткий контроль гликемии должен начинаться уже в дебюте заболевания. Ранняя комбинированная терапия предотвращает прогрессивное снижение функции β -клеток.

Оптимальной комбинацией считается та, в которой учтены взаимодополняющие механизмы действия сахароснижающих препаратов, которая позволяет длительно контролировать гликемию при низком риске побочных эффектов, в том числе гипогликемий, снизить массу тела, замедлить прогрессирование заболевания, снизить артериальное давление, повысить приверженность пациентов назначенной терапии [24].

Комбинация метформина МВ и дапаглифлозина

Комбинирование метформина МВ с дапаглифлозином для начала фармакотерапии СД может быть целесообразно у пациентов с исходно высоким уровнем HbA1c. Дапаглифлозин ингибирует транспортный белок – натрий-глюкозный котранспортер 2. В результате реабсорбция глюкозы в почечных канальцах снижается. Экскреция глюкозы с мочой достигает приблизительно 70 г/сут. Это позволяет одномоментно снизить уровень глюкозы в крови, массу тела и артериальное давление. Метформин улучшает чувствительность к инсулину, увеличивает поглощение глюкозы мышцами, подавляет гепатическую продукцию глюкозы и частично снижает реабсорбцию глюкозы печенью. Таким образом, данная комбинация воздействует на шесть из 11 патогенетических механизмов СД 2 типа.

Препарат Сигдуо Лонг представляет собой фиксированную

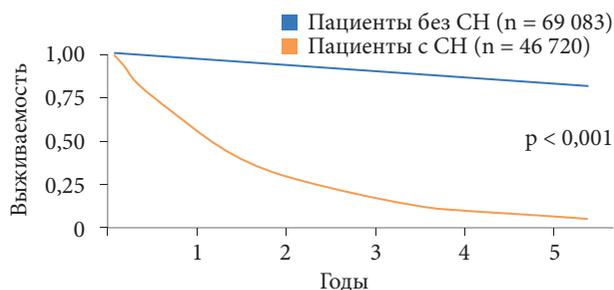
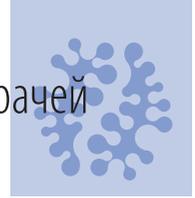


Рис. 3. Влияние СН на выживаемость пациентов с СД



комбинацию дапаглифлозина и метформина МВ. Для его производства использована инновационная технология Gel Shield. После перорального применения препарата слой, содержащий дапаглифлозин, растворяется, а слой, содержащий метформин, впитывает жидкость из желудочно-кишечного тракта, заставляя полимеры гидратироваться и набухать. Молекула метформина высвобождается через гелевую матрицу путем диффузии, которая практически не зависит от pH среды. Вследствие медленного высвобождения метформина не достигается окно насыщения, характерное для метформина быстрого высвобождения, переносимость терапии улучшается.

R.R. Henquet и соавт. провели два рандомизированных двойных слепых 24-недельных исследования с участием больных СД 2 типа, ранее не получавших фармакотерапии. Исходный уровень HbA1c составлял 7,5–12,0%. Пациенты были рандомизированы на три группы: дапаглифлозин плюс метформин, монотерапия дапаглифлозином и монотерапия метформином. В первом исследовании доза дапаглифлозина в составе комбинированной и монотерапии составляла 5 мг, во втором – 10 мг. Метформин титровали до 2000 мг. В качестве первичной конечной точки выбрана динамика уровня HbA1c, вторичных конечных точек – изменение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) и массы тела.

В обоих исследованиях комбинированная терапия способствовала более значительному снижению HbA1c, чем любой вариант монотерапии. Таковой в первом исследовании в группе «дапаглифлозин + метформин» уменьшился на 2,05%, в группе дапаглифлозина – на 1,19%, в группе метформина – на 1,35% ($p < 0,0001$). Во втором исследовании в группе комбинированной терапии уровень HbA1c относительно исходного снизился на 1,98%, в группе дапаглифлозина – на 1,45%, мет-

формина – на 1,44% ($p < 0,0001$) (рис. 4). Комбинированная терапия достоверно превосходила монотерапию в отношении уменьшения значений ГПН ($p < 0,0001$ для обоих исследований) (рис. 5). В первом исследовании развитие генитальной инфекции было зарегистрировано в 6,7, 6,9 и 2,0% случаев соответственно, во втором – в 8,5, 12,8 и 2,4%. События, ассоциированные с инфекцией мочевыводящих путей, в первом исследовании отмечали у 7,7, 7,9 и 7,5% пациентов соответствуй-

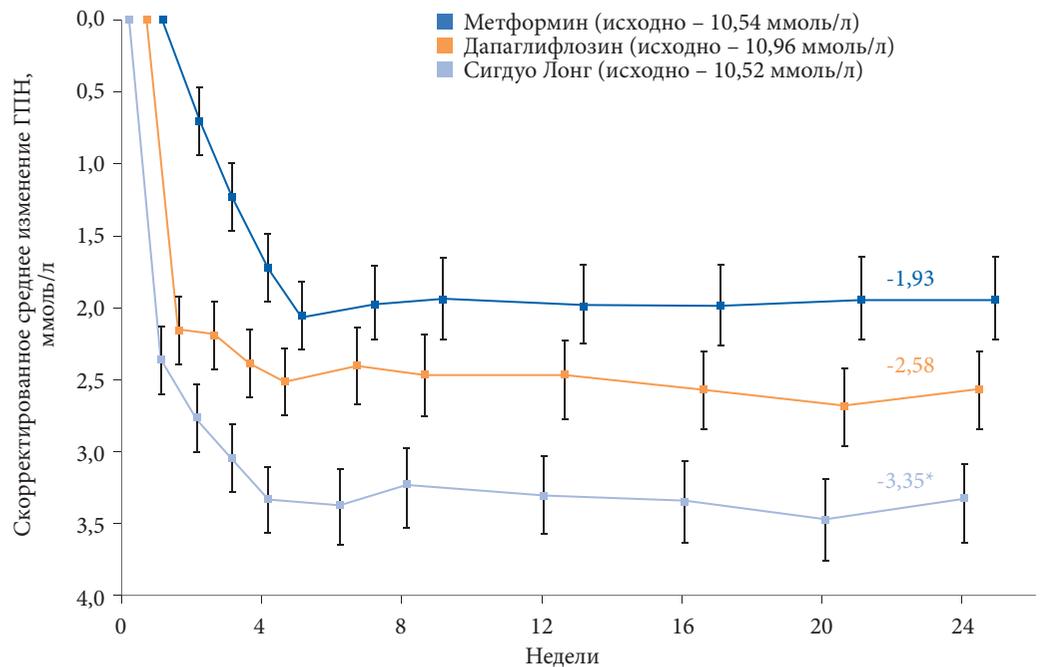


Рис. 4. Динамика уровня HbA1c через 24 недели терапии (исходный HbA1c $\geq 9,1\%$)

*p value $< 0,0001$.

Рис. 5. Снижение ГПН через 24 недели терапии

ующих групп, во втором – у 7,6, 11,0 и 4,3%.

К 24-й неделе уровня HbA1c $< 7,0\%$ в группе Сигдуо Лонг достигли 46,6% пациентов, в группе дапаглифлозина – 31,7%, в группе метформина – 35,2% больных ($p = 0,0012$ и $p = 0,0165$ соответственно) (рис. 6).

Несмотря на раннее назначение комбинированной терапии, у пациентов, принимавших Сигдуо Лонг, не было зарегистрировано ни одного случая тяжелой гипогликемии. Частота эпизодов гипогликемии в группах терапии представлена на рис. 7 [25].

У пациентов группы Сигдуо Лонг в отличие от пациентов группы метформина масса тела снизилась более чем в два раза. Скоррек-

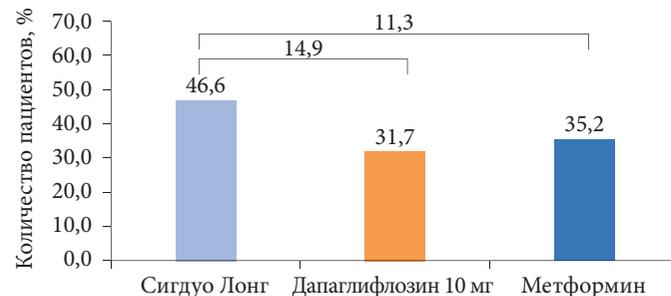


Рис. 6. Количество пациентов, достигших через 24 недели терапии HbA1c $< 7,0\%$

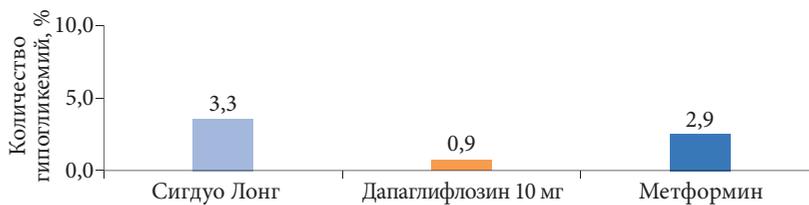


Рис. 7. Частота гипогликемий на фоне терапии Сигдуо Лонг, дапаглифлозином и метформином

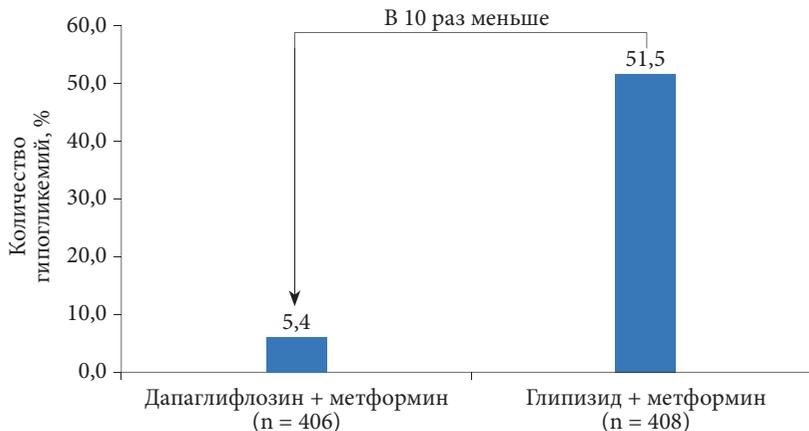


Рис. 8. Частота гипогликемий на фоне комбинаций «дапаглифлозин + метформин» и «глипизид + метформин»

тированное среднее изменение массы тела от исходных значений в группе Сигдуо Лонг составило -3,3 кг, в то время как в группе монотерапии метформином – -1,4 кг ($p < 0,0001$).

Через 24 недели в группах Сигдуо Лонг, дапаглифлозина и метформина систолическое артериальное давление снизилось

на 3,3, 4,0 и 1,2 мм рт. ст. соответственно.

В другом исследовании, длительность которого составила четыре года, комбинация дапаглифлозина и метформина в отличие от комбинации производного сульфонилмочевины глипизид с метформином ассоциировалась с меньшим риском гипоглике-

мий. Кроме того, на фоне первой терапии не было зафиксировано ни одного случая тяжелой гипогликемии (рис. 8) [26].

Благодаря удобству применения Сигдуо Лонг и гибкому дозированию (препарат выпускается в двух дозах: 10 мг дапаглифлозина/1000 мг метформина МВ и 5 мг дапаглифлозина/1000 мг метформина МВ) значительно повышается приверженность пациентов терапии, что, несомненно, отразится на результатах лечения [27].

Необходимо отметить, что фиксированные комбинации пероральных сахароснижающих препаратов имеют преимущества перед свободными комбинациями. Так, приверженность пациентов лечению при использовании фиксированных комбинаций увеличивается до 86%, свободных – до 65% [28].

Заключение

Лечение пациентов с впервые выявленным СД 2 типа при $HbA1c \geq 7,5\%$ рекомендуется начинать с комбинированной терапии, так как это позволит замедлить прогрессирование заболевания и его осложнений.

Фиксированная комбинация дапаглифлозина с метформином МВ (Сигдуо Лонг) эффективно снижает уровень $HbA1c$ при низком риске гипогликемий. Кроме того, она способствует уменьшению артериального давления и массы тела. 🌟

Литература

1. Мкртумян А.М., Егшатыян Л.В. Новый инсулинзависимый подход к терапии сахарного диабета 2 типа. Дапаглифлозин: результаты клинических исследований // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 11. Эндокринология. Спецвыпуск. «АстраЗенека»: мировые стандарты лечения в диабетологии и кардиоэндокринологии. С. 17–25.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. // www.idf.org/diabetesatlas.
3. Norhammar A., Tenerz A., Nilsson G. et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study // Lancet. 2002. Vol. 359. № 9324. P. 2140–2144.
4. DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. 1999. Vol. 131. № 4. P. 281–303.
5. Reasner C.A., Goke B. Overcoming the barriers to effective glycaemic control for type 2 diabetes // Br. J. Diabetes Vasc. Dis. 2002. Vol. 2. № 4. P. 290–295.
6. Donnan P.T., MacDonald T.M., Morris A.D. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study // Diabet. Med. 2002. Vol. 19. № 4. P. 279–284.
7. Ожирение / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство, 2004.
8. Sjöström L., Rissanen A., Andersen T. et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9123. P. 167–172.
9. http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/comp/fig7_overweight.htm.
10. National Diabetes Statistics Report, 2014 // www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/2014StatisticsReport.html.

СИГДУОЛОНГ®

ПРИЁМ 1 РАЗ В СУТКИ

Единственная фиксированная комбинация ингибитора SGLT2 (дапаглифлозина) и метформина пролонгированного действия, зарегистрированная в России¹



БОЛЬШЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО СТАРТА



Значимое снижение HbA1c
(до -2% от исходного со старта терапии^{1,2})



Дополнительное снижение массы тела^{1,2}
(до -3,3 кг от исходного)*



Дополнительное снижение артериального давления^{1,2}
(-5 мм рт.ст. снижения САД от исходного)*

1 раз в день
СИГДУОЛОНГ®
(дапаглифлозин + метформин пролонгированного действия)
ДЕЙСТВУЙ, НЕ ЖДИ!

Реклама

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА Сигдуолонг®. Регистрационный номер: ПЛ-005093. Торговое наименование: Сигдуолонг®. Группировочное наименование: дапаглифлозин + метформин. Лекарственная форма: таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Показания к применению. Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов, для которых целесообразна комбинированная терапия дапаглифлозином и метформин. **Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Сахарный диабет 1 типа. Нарушение функции почек от средней до тяжелой степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), терминальная стадия почечной недостаточности или пациенты, получающие гемодиализ. Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). Пациенты, принимающие «степень» диуретики (м. разд. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), или со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), например, вследствие острой почечной недостаточности (таких как желтушно-почечные заболевания). Почечные пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии дапаглифлозином). Нарушение функции печени. Острые заболевания, при которых имеется риск развития нарушения функции почек: дегидратация (при рвоте, диарее), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания). Острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз, с комой или без комы. В случае диабетического кетоацидоза следует применять препараты инсулина. Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут привести к развитию тканевой гипоксии (дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда). Серьезные хирургические операции и травмы (когда показано проведение инфузионной терапии). Хронический алкоголизм и острое отравление этанолом. Лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе). Период не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиологических или рентгенологических исследований с введением йодсодержащих контрастных средств. Соблюдение гипотензивной диеты (< 100 ммоль/сут). **Осторожностью:** инфекции мочевыводящих путей, риск снижения ОЦК, пожилые пациенты, повышенное значение гемоглобина, пациенты в возрасте старше 60 лет, выполняющие тяжелую физическую работу. **Способ применения и дозы.** Внутрь, один раз в сутки во время завтрака. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, не изменяя и не разламывая. Дозу следует подбирать индивидуально, учитывая эффективность и переносимость проводимой терапии. При необходимости дозу повышают постепенно, чтобы уменьшить риск побочных эффектов метформина со стороны желудочно-кишечного тракта. Максимальная суточная доза дапаглифлозина составляет 10 мг, метформина пролонгированного действия – 2 г. Если препарат Сигдуолонг® был назначен пациенту, принимающему метформин пролонгированного действия в вечернее время, следует пропустить прием последней вечерней дозы метформина пролонгированного действия накануне приема первой дозы препарата Сигдуолонг®. Пациентам со сниженным ОЦК необходима коррекция этого состояния до начала терапии препаратом Сигдуолонг®. Неактивные ингредиенты препарата Сигдуолонг® могут выводиться через кишечник в виде мягкой, влажной массы, которая может создавать форму принятой таблетки. Полную версию раздела «Способ применения и дозы» смотрите в полном варианте инструкции. **Побочное действие.** Дапаглифлозин и метформин. Оценка безопасности проводилась на основании объединенных данных 8 краткосрочных плацебо-контролируемых исследований, в которых дапаглифлозин применялся в комбинации с метформин (в данной комбинации и в дополнение к другой гипогликемической терапии). В этих исследованиях 983 пациента получали дапаглифлозин в дозе 10 мг один раз в сутки и метформин, и 1185 пациентов получали плацебо и метформин. Общая частота нежелательных явлений в группе дапаглифлозина в дозе 10 мг и метформина составила 60,3% по сравнению с 58,2% в группе плацебо и метформина. У 4% пациентов в группе дапаглифлозина 10 мг и метформина терапия была отменена из-за нежелательных реакций по сравнению с 3,3% в группе плацебо и метформина. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к отмене терапии и отмене лечения, как минимум, у 3 пациентов в группе дапаглифлозина 10 мг и метформина, были нарушение функции почек (0,7%), повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (0,2%), уменьшение КК (0,2%) и инфекции мочевыводящих путей (0,2%). В Таблице 1 приведены нежелательные реакции по данным 8 краткосрочных плацебо-контролируемых исследований, вне зависимости от оценки исследователем причинно-следственной связи, которые были отмечены, как минимум, у 2% пациентов, принимавших дапаглифлозин и метформин, и, как минимум, на 1% чаще по сравнению с пациентами, получавшими метформин и плацебо.

Таблица 1. Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях* (вне зависимости от оценки исследователем причинно-следственной связи), отмеченные с частотой ≥ 2% у пациентов, получавших дапаглифлозин и метформин, и, как минимум, на 1% чаще по сравнению с пациентами, получавшими метформин и плацебо (за исключением гипогликемии)[†]

Системно-органный класс Термин предпочтительного оупотребления	Дапаглифлозин 10 мг и метформин N=983
Инфекции и инвазии Генитальные инфекции [‡]	Часто
Инфекции и инвазии Инфекции мочевыводящих путей [‡]	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Полурия [‡]	Часто

* В плацебо-контролируемых исследованиях включали 2 исследования стартовой комбинированной терапии с метформин, 2 исследования добавления к терапии метформин, 2 исследования добавления к терапии инсулином, 1 исследование добавления к терапии огаглиптином и 2 исследования добавления к комбинированной гипогликемической терапии. Приведенные данные относятся к краткосрочной терапии (до 24 недель) независимо от назначения дополнительных гипогликемических средств.

[†] См. подраздел «Гипогликемия».

[‡] Включает следующие предпочтительные термины (перечислены в порядке убывания частоты): вульвовагинальная грибковая инфекция, баланит, вагинальная инфекция, генитальная грибковая инфекция, генитальная инфекция, вульвовагинальный кандидоз, кандидозный баланит, вульвовагинит, генитальный кандидоз, вульвит, баланопостит, генитальная инфекция у мужчин, инфекции мочеполового тракта, абсцесс пениса, инфекция пениса, постит, абсцесс вульвы и бактериальный вагинит.

[§] Включает следующие предпочтительные термины (перечислены в порядке убывания частоты): инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочеполового тракта, пилелонефрит, гриппоз, цистрит, инфекция почек и простатит.

[¶] Включает следующие предпочтительные термины (перечислены в порядке убывания частоты): полипозиярия, полиурия и увеличение объема выделяемой мочи.

Полную версию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. Раздел «Способы указания» смотрите в полном варианте инструкции. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

* Препарат Сигдуолонг® не показан для лечения ожирения и артериальной гипертензии. Изменения массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками клинических исследований. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

Ссылки:
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сигдуолонг®. Регистрационное удостоверение № ПЛ 005093 от 09.10.2018
2. Henry R, et al. Int J Clin Pract. 2012;66(5):446–456
ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс»: 125284, Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 495 7995699, факс: +7 495 7995698 www.astrazeneca.ru
XG-RU-4796, Дата одобрения: 20.11.2018, Дата истечения: 20.11.2020.





11. De Pablos-Velasco P, Parhofer K.G., Bradley C. et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2014. Vol. 80. № 1. P. 47–56.
12. Khunti K, Gomes M.B., Pocock S. et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a systematic review // Diabetes Obes. Metab. 2018. Vol. 20. № 2. P. 427–437.
13. Paul S., Thorsted B.L., Wolden M. et al. Delay in treatment intensification increases the risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes // Diabetol. 2013. Vol. 56. Suppl. 1. P. S534–S535.
14. Paul S.K., Klein K., Thorsted B.L. et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetol. 2015. Vol. 14. P. 100.
15. Shah A.D., Langenberg C., Rapsomaniki E. et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. Vol. 3. № 2. P. 105–113.
16. Bertoni A.G., Hundley W.G., Massing M.W. et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. № 3. P. 699–703.
17. Boonman-de Winter L.J., Rutten F.H., Cramer M.J. et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes // Diabetologia. 2012. Vol. 55. № 8. P. 2154–2162.
18. Monami M., Dicembrini I., Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2014. Vol. 24. № 7. P. 689–697.
19. Lago R.M., Singh P.P., Nesto R.W. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9593. P. 1129–1136.
20. Nichols G.A., Koro C.E., Gullion C.M. et al. The incidence of congestive heart failure associated with antidiabetic therapies // Diabetes Metab. Res. Rev. 2005. Vol. 21. № 1. P. 51–57.
21. Tzoulaki I., Molokhia M., Curcin V. et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database // BMJ. 2009. Vol. 339. P. b4731.
22. Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: the "metabolic memory" // Vascul. Pharmacol. 2012. Vol. 57. № 5–6. P. 133–138.
23. DeFronzo R.A., Eldor R., Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. Suppl. 2. P. S127–138.
24. Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S., Rajpathak S.N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 5. P. 410–417.
25. Henry R.R., Murray A.V., Marmolejo M.H. et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial // Int. J. Clin. Pract. 2012. Vol. 66. № 5. P. 446–456.
26. Del Prato S., Nauck M., Duran-Garcia S. et al. 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. Vol. 17. № 6. P. 581–590.
27. Rozenfeld Y., Hunt J.S., Plauschinat C., Wong K.S. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care // Am. J. Manag. Care. 2008. Vol. 14. № 2. P. 71–75.
28. Thom S., Poulter N., Field J. et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial // JAMA. 2013. Vol. 310. № 9. P. 918–929.

Initiation of Type 2 Diabetes Therapy: New Opportunities

A.M. Mkrtumyan, DM, Prof.

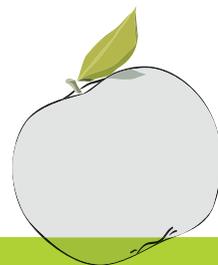
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrtumyan, vagrshot@mail.ru

The number of patients with type 2 diabetes is constantly increasing worldwide. According to the forecasts of the International Diabetes Federation experts, by 2045 their number may reach 629 million. However, the scale of the problem is even more significant, as in addition to officially registered patients, as for the large part of the population diabetes has not been diagnosed, and there is already a violation of tolerance to glucose or fasting glycaemia. That is why, despite the large arsenal of antidiabetic agents, the search for the most effective and safe (with respect to weight gain and hypoglycemia) treatments continues.

The article presents data on the drug from the group of inhibitors of sodium-glucose co-transporter 2 dapagliflozin and its fixed combination with metformin MV (Sigduo Long). Their use not only allows correcting hyperglycemia effectively, but also provides additional benefits in the form of increased adherence to treatment.

Key words: diabetes mellitus type 2, an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, drugs, dapagliflozin, metformin, adherence, Sigduo Long



12/04/19

XIV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Научные руководители:

Ашот Мусаелович Мкртумян,

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России,
заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Нина Александровна Петунина,

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой
эндокринологии Института профессионального образования
ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им.И.М. Сеченова» Минздрава России

09.00 – 18.00

Москва, Новый Арбат, 36
Здание правительства Москвы
Малый конференц-зал

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер., 7

+7 495 699 14 65

+7 495 699 81 84

www.medq.ru

info@medq.ru

Реклама



Комбинированная пероральная сахароснижающая терапия: эффективный и безопасный выбор

Л.В. Недосугова, к.м.н., Н.А. Петунина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Людмила Викторовна Недосугова, profmila@mail.ru

Несмотря на увеличивающийся спектр пероральных сахароснижающих средств как для моно-, так и для комбинированной терапии, проблема выбора наиболее эффективного, безопасного и экономичного лечения у больных сахарным диабетом 2 типа остается актуальной.

В обзоре рассмотрены широко используемые при сахарном диабете препараты – метформин и производные сульфонилмочевины (ПСМ), а также их комбинация с точки зрения риска гипогликемических состояний, увеличения массы тела и кардиотоксичности. Отмечено кардиопротективное действие такой терапии. В частности, способность метформина оказывать антиатеросклеротический эффект, наиболее безопасных ПСМ – глимегирида и гликлазида влиять на инсулинорезистентность и окислительный стресс.

Представлены также данные об отечественных пероральных сахароснижающих препаратах охарактеризованных групп.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, окислительный стресс, метформин, гликлазид, глимегирид

В настоящее время сахарным диабетом (СД) страдают более 425 млн человек, треть из них лица старше 65 лет. Еще 352 млн находятся в группе высокого риска развития диабета из-за наличия нарушенной толерантности к глюкозе.

По прогнозам экспертов Международной федерации диабета, к 2045 г. количество больных может возрасти до 693 млн.

Распространенность СД, наряду с другими неинфекционными заболеваниями, наиболее высока в странах с низким и средним уровнем дохода. Эпицентр эпидемии находится

в странах Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана: только в Китае насчитывается 121 млн больных СД, в Индии – 74 млн [1].

Значимость проблемы обусловлена тем, что СД часто приводит к инвалидизации пациентов. Так, заболевание занимает 11-е место среди факторов, приводящих к инвалидности. Кроме того, данная патология ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Причиной выраженного поражения сосудистого русла признана гипергликемия и окислительный стресс в результате самоокисления глюкозы.

Среди пациентов среднего возраста, живущих в странах с высоким и средним уровнем дохода, до 27 из 1000 ежегодно умирают от сердечно-сосудистых заболеваний: треть от инсульта, четверть – от ишемической болезни сердца [1]. Не случайно на сегодняшний день СД 2 типа считается эквивалентом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Кроме того, патология признана эквивалентом метаболического синдрома.

Метаболический синдром (синдром инсулинорезистентности, плюриметаболический синдром) встречается у 30–40% лиц в возрасте до 65 лет. Основными диагностическими критериями метаболического синдрома являются понижение холестерина липопротеинов высокой плотности, повышение триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, артериального давления и уровня глюкозы в плазме натощак. Все указанные критерии связаны с увеличением массы тела, накоплением абдоминального жира и, как следствие, повышением окружности талии. Первым привлек внимание клиницистов к этой кластеризации метаболических нарушений, особенно у людей с избыточной массой тела, G.M. Reaven. Ученый обозначил эту взаимосвязь как синдром X или смертельный квартет [2].

Безусловно, возрастание частоты инвалидизации пациентов с СД, смертности становится тяжелым



экономическим бременем для системы здравоохранения.

Сказанное выше обуславливает необходимость поиска опций, способных повысить эффективность и безопасность лечения СД.

В последнее время основанием для изменения показаний к назначению разных классов пероральных сахароснижающих препаратов, для пересмотра и обновления алгоритмов лечения послужило новое понимание патогенеза СД 2 типа [3]. В настоящее время развитие СД рассматривается как совокупность механизмов. Помимо инсулиновой недостаточности, инсулинорезистентности к таковым относятся повышение продукции глюкозы печенью за счет α -клеток поджелудочной железы, инкретиновый дефект, дисфункция выработки нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, активация липолиза в жировой ткани, реабсорбция глюкозы в канальцах почек, ускорение всасывания пищи в кишечнике, нарушение кишечной микробиоты и иммунитета.

Тем не менее как в международных, так и в отечественных рекомендациях по лечению СД в качестве препарата первого выбора указан метформин ввиду доказанной эффективности и безопасности, в первую очередь в отношении ССЗ, и относительно невысокой стоимости [4, 5].

Основное действие метформина направлено на снижение инсулинорезистентности за счет повышения активности тирозинкиназы инсулинового рецептора в периферических тканях. В результате улучшается утилизация и окисление глюкозы в периферических тканях [6, 7], подавляется липолиз и окисление свободных жирных кислот как альтернативного энергосубстрата [5, 7]. Именно с повышением чувствительности к инсулину тканей печени связывают снижение глюконеогенеза и гликогенолиза [8, 9]. Таким образом, сахароснижающий эффект метформина является не столько гипогликемическим, сколько антигипергликемическим, так как препарат приводит к снижению продукции глюкозы

печенью. Повышение чувствительности к инсулину сопровождается снижением гиперинсулинемии, а следовательно, нормализацией липидного спектра, улучшением реологии крови, снижением артериального давления. В результате сокращается риск развития ССЗ, смерти от таковых и проявлений метаболического синдрома.

Однако метформин нельзя назначать пациентам с хронической болезнью почек четвертой степени и выше и при его непереносимости. В качестве резервных средств современные алгоритмы рекомендуют применять ингибиторы дипептидилпептидазы 4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 либо ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2.

При недостижении целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в течение трех-шести месяцев целесообразно добавление второго препарата. При наличии большого арсенала пероральных сахароснижающих средств остро встает вопрос выбора наиболее эффективного и безопасного с точки зрения риска гипогликемических состояний, развития ССЗ и смерти от таковых, увеличения массы тела и др.

После метформина препаратами выбора считаются производные сульфонилмочевины (ПСМ). Они эффективны, относительно безопасны и дешевы [10]. Их эффект направлен на инсулиновую недостаточность. Таким образом, при комбинации с метформином оказывается воздействие на два ключевых патогенетических дефекта при СД 2 типа [11]. Установлено, что добавление к метформину ПСМ, которые стимулируют секрецию инсулина, способствовало дополнительному уменьшению HbA1c на 0,8%. Как следствие, число больных, достигших целевых значений гликемии, увеличилось [12, 13]. Кроме того, сочетание ПСМ и метформина оказалось наиболее экономичным вариантом лечения по сравнению с применением ингибиторов дипептидилпептидазы 4, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, инсулина и тиазолидиндионов [14, 15].

ПСМ увеличивают секрецию инсулина за счет связывания со специфическими рецепторами плазматической мембраны β -клетки (SUR), которые интегрированы в структуру АТФ-зависимых K^+ -каналов плазматических мембран [16]. При связывании с SUR они стимулируют секрецию инсулина, вызывая серию последовательных ионных событий: закрытие K^+ -каналов, открытие вольтаж-зависимых Ca^{2+} -каналов, поступление Ca^{2+} в β -клетки. Являясь сократительным микроэлементом, Ca^{2+} способствует быстрому экзоцитозу инсулина через эндоплазматическую сеть [17].

Грозным побочным эффектом сахароснижающей терапии является гипогликемия. В той или иной форме гипогликемические события развиваются у каждого пятого пациента с СД 2 типа [18]. Они опасны, поскольку могут вызывать развитие сердечно-сосудистых осложнений. Среди механизмов выделяют выброс катехоламинов. Последние повышают сократимость сердечной мышцы, усиливают сердечный выброс и нагрузку на миокард, что может приводить к развитию ишемии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. Гипогликемия также ассоциируется со значительным удлинением QT-интервала у пациентов с СД как с высоким риском желудочковых тахикардий и внезапной смерти, так и без такового.

Повышение секреции катехоламинов и гиперинсулинемия обуславливают развитие гипокалиемии, потенцирующей нарушение сердечной реполяризации во время гипогликемии.

При развитии гипогликемии также отмечено повышение маркеров воспаления: С-реактивного белка, интерлейкинов 6 и 8, фактора некроза опухолей α , эндотелина 1. Они потенцируют повреждение эндотелия, нарушение коагуляции и функции тромбоцитов, что приводит к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений [19].

Результаты больших клинических исследований относительно влияния сахароснижающей терапии

эндокринология



на риск развития гипогликемий и сердечно-сосудистых осложнений противоречивы. Согласно ретроспективному анализу данных 14 670 пациентов с ишемической болезнью сердца, включенных в Bezafibrate Infarction Prevention Study, гипогликемия, определяемая как уровень гликемии < 70 мг% (3,9 ммоль/л), была предиктором повышения всех видов летальности (относительный риск – 1,84), но не повышал смертности от сердечно-сосудистых осложнений [20]. В исследовании ACCORD независимо от интенсивности лечения сердечно-сосудистая смертность была выше у больных с тяжелой гипогликемией [21]. При этом относительный риск смерти, связанной с тяжелой гипогликемией, в группе стандартной терапии был выше, чем в группе интенсивного лечения (2,87 против 1,28), несмотря на большее количество эпизодов тяжелой гипогликемии в последней. В исследовании VADT также отмечено повышение случаев тяжелой гипогликемии на фоне интенсивной терапии без достоверной разницы в частоте развития сердечно-сосудистых осложнений между сравниваемыми группами [22]. Представленные данные свидетельствуют о том, что тяжелые гипогликемии сами по себе могут стать причиной летального исхода у некоторых пациентов, и это не зависит от используемой стратегии лечения (стандартное или интенсивное). К группе риска относятся пациенты более пожилого возраста, женского пола, с большой длительностью диабета, более высоким уровнем HbA1c и низким клиренсом креатинина. Однако именно эти пациенты, ввиду длительности заболевания, его плохой компенсации и наличия осложнений, в большей степени нуждаются в максимально эффективной и безопасной терапии. Поэтому вопрос назначения им ПСМ является особенно актуальным. Доказано, что ПСМ различаются по селективности [23], профилю секреции инсулина [24], стимуляции секреции инсулина при гипогликемиях [25], риску развития гипогликемий [26–30] и влиянию

на контррегуляторную защиту при гипогликемиях. Поскольку гипогликемия связана с риском развития ишемии сердца [31], важно отметить, что гликлазид и глимепирид ассоциируются с наименьшим риском сердечно-сосудистой и общей смертности [32].

Как указывалось выше, ПСМ стимулируют выработку инсулина при связывании с SUR-1. Установлено, что глимепирид характеризуется самыми высокими соотношениями константы диссоциации (Koff) и константы ассоциации (Kon) с SUR, оно превышает таковое глибенкламида в три-четыре раза [33]. У глимепирида константа ассоциации (Kon) с SUR в два с половиной – три раза ниже, а константа диссоциации (Koff) в восемь-девять раз выше, чем у глибенкламида. Этим обусловлен более быстрый и короткий стимулирующий эффект препарата на секрецию инсулина. Как следствие, на фоне применения глимепирида в отличие от использования других ПСМ реже развиваются гипогликемические состояния и они значительно слабее.

При изучении кинетических характеристик глимепирида выявлено [33], что на β -клетке глимепирид взаимодействует с SUR-X (молекулярная масса – 65 kDa). В то же время ПСМ первой и второй генерации связываются с SUR-1 (молекулярная масса – 140 kDa). В четырехлетнем популяционном проспективном исследовании, проведенном А. Holstein и соавт., установлено, что у 30 768 пациентов с СД 2 типа, обращавшихся за медицинской помощью в стационар с симптомами тяжелой гипогликемии, терапия глимепиридом в 6,5 раз реже приводила к развитию тяжелых гипогликемий, чем терапия глибенкламидом – 0,86 и 5,60 эпизода на 1000 пациентов в год [26].

Как было отмечено ранее, необходимым условием для стимуляции секреции инсулина ПСМ является закрытие K^+ _{АТФ}-каналов. Для оказания полного влияния на секрецию инсулина также необходима активация Ерас-2 (обменный белок, активируемый циклическим аденозинмонофосфатом 2) [34, 35].

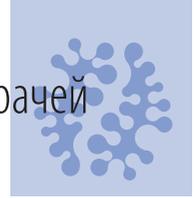
В отличие от других ПСМ гликлазид специфичен именно в отношении β -клеточных K^+ _{АТФ}-каналов и он не активирует Ерас2 [36]. Именно этим объясняется минимальный риск развития гипогликемических состояний, особенно при комбинации гликлазида с метформином, что важно у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Кроме того, во многих исследованиях были обнаружены инсулиноподобные эффекты ПСМ, а также повышение чувствительности к инсулину на фоне их применения [37]. Однако молекулярные механизмы этих явлений изучены мало.

При оценке экстрапанкреатического действия разных ПСМ на выброс инсулина и скорость снижения гликемии установлено, что глимепирид обладает наиболее выраженным инсулиноподобным действием. Так, соотношение «выброс инсулина/снижение гликемии» для глимепирида составило 0,03, гликлазида – 0,07, глипизид – 0,11, глибенкламида – 0,16 [33]. Доказано, что ПСМ повышают активность ключевых ферментов липогенеза и гликогенеза, при этом данный эффект у глимепирида почти в два раза выше, чем у глибенкламида – в 3,5 и 1,9 раза соответственно [37].

Повышение чувствительности к инсулину наблюдалось при приеме глимепирида. Это объясняется значительным гипогликемизирующим эффектом препарата при малой стимуляции секреции инсулина β -клетками, что приводит к активации глюкозных транспортеров (ГЛЮТ) 4, повышению активности ферментов липогенеза и гликогенеза, а также скорости поглощения глюкозы мышечной и жировой тканями [38]. Все это сопряжено с повышением уровня внутриклеточного Ca^{2+} и подтверждает роль SUR в реализации экстрапанкреатического эффекта ПСМ.

Как указывалось выше, ПСМ увеличивают секрецию инсулина за счет связывания со специфическими рецепторами плазматической мембраны β -клетки, которые интегрированы в структуру АТФ-зави-



симых K^+ -каналов плазматических мембран [16].

K^+ _{АТФ}-каналы присутствуют на плазматических мембранах клеток жировой ткани, гладкой и скелетной мускулатуры, мозговых и миокардиальных клеток, поэтому можно предположить отрицательное влияние ПСМ на состояние миокарда, особенно при наличии ишемии, что вызвано закрытием K^+ _{АТФ}-каналов и повышением концентрации внутриклеточного Са.

Роль K^+ _{АТФ}-каналов при адаптации сердечной мышцы к ишемии изучали в ряде исследований [39, 40]. При высокой концентрации АТФ в сердечных миоцитах K^+ _{АТФ}-каналы закрываются, при уменьшении таковой, накоплении лактата, активации рецептора аденозина А1, наоборот, открываются. В условиях гипоксии или ишемии миокарда снижение уровня АТФ внутри клеток приводит к открытию K^+ _{АТФ}-каналов. Выход ионов K^+ из клеток миокарда инициирует реполяризацию клеточной мембраны, предотвращая вход ионов Ca^{++} , укорачивая потенциал действия и амплитуду сокращения миокардиоцитов. Открытие K^+ _{АТФ}-каналов индуцирует ишемическое preconditionирование – механизм эндогенной защиты миокарда от ишемического повреждения. Данный феномен впервые был описан более двадцати лет назад – краткий эпизод ишемии миокарда значительно уменьшал воздействие последующей длительной ишемии [41], приводя к снижению размеров формирующегося острого инфаркта миокарда. Кроме того, открытие K^+ -каналов снижает сосудистую резистентность, повышает коронарный кровоток и снабжение миокарда кислородом [16].

Клинические данные о риске развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема ПСМ очень противоречивы. В частности, согласно результатам шведского исследования (n = 910), у пациентов, наблюдавшихся более шести лет после инфаркта миокарда, частота смертей при приеме ПСМ была значительно ниже, чем при использовании комбинации ПСМ с метфор-

мином [42]. Однако в канадском исследовании (n = 8866) у больных, находившихся под наблюдением более пяти лет, напротив, отмечено достоверное повышение смертности среди принимавших ПСМ в виде монотерапии [43]. В известном флорентийском исследовании [44] более высокая смертность зафиксирована на фоне лечения комбинацией метформина с глибенкламидом по сравнению с комбинациями метформина с гликлазидом и глипепиридом – 8,7, 2,1 и 0,4% соответственно (p < 0,0001).

В серии экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* доказано, что, несмотря на более выраженный экстрапанкреатический эффект, глипепирид не подавляет ишемическое preconditionирование [45]. Данный феномен объясняется тем, что ввиду особенностей структуры препарат не способен вызывать закрытие митохондриальных K^+ _{АТФ}-каналов [46], играющих важную роль в ишемическом preconditionировании.

Как было отмечено ранее, СД ассоциируется с риском развития не только ССЗ, но и смерти от них. Так, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с СД 2 типа в три раза выше, чем в общей популяции [8]. При этом в 80% случаев она связана с атеросклеротическим поражением коронарных, церебральных и периферических сосудов [47].

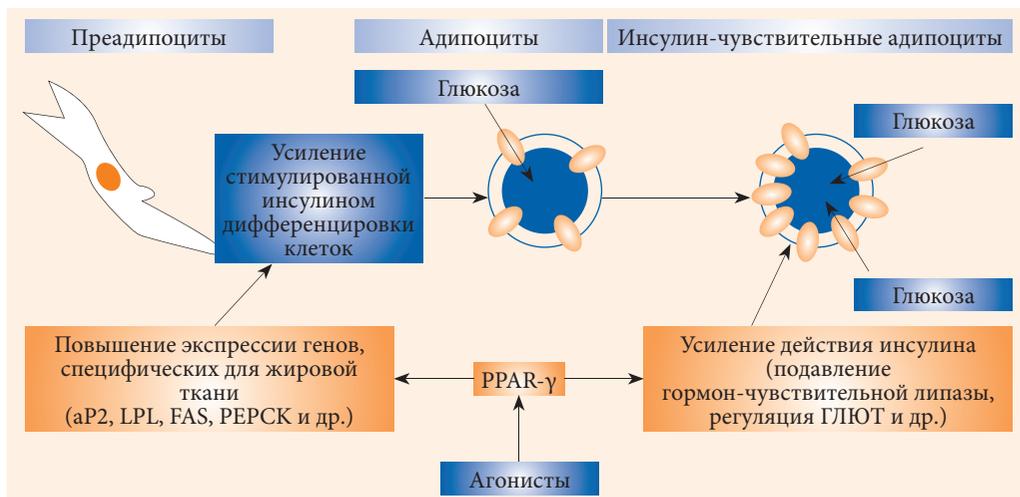
Важная роль в прогрессировании атеросклеротических поражений сосудов при диабете отводится активации свободнорадикального окисления, в частности образованию окисленных липопротеинов низкой плотности в плазме крови. Это может сопровождаться модификацией данных частиц и усиленным их поглощением моноцитами и макрофагами, которые трансформируются в пенные клетки, участвующие в предатерогенной липидной инфильтрации стенки сосуда [9].

Основными факторами, вызывающими атерогенную модификацию липопротеинов низкой плотности в условиях *in vivo*, являются карбонильные соединения – альдегиды, образующиеся при сво-

боднорадикальном окислении липидов (подобные 4-гидроксиноненалу и малоновому диальдегиду) или автоокисления глюкозы в условиях гипергликемии (подобные глиоксалу, метилглиоксалу и 3-деоксиглюкозону) [48]. Эти α-оксоальдегиды способны гликировать разные белки, включая апопротеины липопротеинов низкой плотности [49]. Модификация липопротеинов низкой плотности, индуцируемая неферментным гликозилированием, может повышать их атерогенность, то есть способность проникать в интиму сосудов и захватываться макрофагами с образованием пенных клеток. Следовательно, гипергликемия способна влиять на скорость прогрессирования атеросклероза. Поэтому попытки ограничить интенсивность свободнорадикального окисления при диабете за счет компенсации углеводного обмена представляются вполне оправданными. Установлено, что у больных СД 2 типа выраженность окислительного стресса, определяемого по содержанию окисленных липопротеинов, в четыре-пять раз превышает таковую у пациентов с ишемической болезнью сердца и гиперхолестеринемией [50]. Кроме того, были получены данные о различном влиянии разных видов сахароснижающей терапии на выраженность окислительного стресса при СД 2 типа [51].

Доказано, что гликлазид способен связывать активные формы кислорода [52], что обусловлено наличием аминоазабициклооктилового кольца в его структуре [53]. Более того, данный препарат препятствует окислительному стрессу за счет усиления антиоксидантной защиты β-клеток, увеличивая активность супероксиддисмутазы и каталазы. Совместное применение метформина и гликлазида оказалось эффективным в отношении маркеров окислительного стресса, таких как малоновый диальдегид и NO [54]. Известно, что уровень малонового диальдегида как вторичного продукта перекисного окисления липидов ассоциируется с риском прогрессирования ишемической

эндокринология



Дифференцировка преадипоцитов в малые инсулин-чувствительные адипоциты при активации ядерных рецепторов PPAR-γ

болезни сердца, острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. Повышение его уровня более 100 нмоль/мл признано неблагоприятным прогностическим фактором [55]. Глимепирид может эффективно ингибировать развитие окислительного стресса за счет снижения уровней пероксидов и малонового диальдегида и повышения активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Это было отмечено у животных особой после введения стрептозотоцина [56]. Применение ПСМ сопряжено с еще одним значимым побочным эффектом – увеличением массы тела, что в первую очередь обусловлено стимуляцией секреции инсулина. Существуют доказательства потенцирующего воздействия ПСМ на активность рецептора γ , активируемого пролифератором пероксисом (Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ – PPAR- γ). PPAR- γ относится к семейству ядерных внутриклеточных гормональных рецепторов, определяющих транскрипцию клеточного ге-

нома с последующей регуляцией обмена веществ и дифференцировки жировых клеток. Таким образом он способствует ускорению процессов адипогенеза. В результате абдоминальные адипоциты дифференцируются в малые инсулин-чувствительные адипоциты, перераспределяются из абдоминальной в периферическую жировую ткань и чувствительность к инсулину повышается (рисунок) [57].

Согласно данным последнего мета-анализа (2019), практически все ПСМ второй генерации повышают активность PPAR- γ , за исключением гликлазида. Этим может быть обусловлено минимальное увеличение массы тела на фоне его применения [58]. В клинических исследованиях длительное (более полутора лет) применение глимепирида в качестве монотерапии также ассоциировалось со снижением массы тела – более чем на 3 кг [59].

Представленные данные подтверждают эффективность комбинации мерформина с ПСМ, такими как глимепирид и гликлазид. Такая

терапия не только оказывает положительное влияние на гликемию, массу тела, но и обладает кардиопротективным и антиоксидантным действием. Кроме того, особенности фармакокинетики каждого препарата (длительность действия) позволяют применять их в виде комбинации один раз в день, что, несомненно, повышает приверженность пациентов лечению.

Важно отметить, что в 1984 г. Hatch-Waxman Act разрешил Управлению по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов одобрять к применению дженерики, для которых была показана биоэквивалентность оригинальному препарату.

Одной из отечественных фармкомпаний, взявшей инициативу по выполнению государственной программы импортозамещения, стала компания «Фармсинтез». Производимые ею гипогликемические средства соответствуют мировым стандартам качества. К таковым следует отнести метформин в двух формах – обычного действия (Мерифатин) и пролонгированного (Мерифатин МВ) в дозах 500, 850 и 1000 мг, ПСМ – глибенкламид (Статиглин), гликлазид (Голда МВ) в дозах 30 и 60 мг и глимепирид (Инстолит) в дозах 1, 2, 3 и 4 мг, гликовидон (Юглин), комбинированный препарат глибенкламида и метформина (Глибенфаж), а также секретагог репаглинид (Иглинид), оригинальный ингибитор дипептидилпептидазы 4 гозоглиптин (Сатерекс).

Применение указанных препаратов как в моно-, так и в комбинированной терапии обеспечивает эффективный и безопасный контроль углеводного и липидного обмена у больных СД 2 типа, а также препятствует прогрессированию сосудистых осложнений, снижает риск сердечно-сосудистой смерти. ❁

Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. // www.idf.org/diabetesatlas.
2. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988. Vol. 37. № 12. P. 1595–1607.
3. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 2. P. 179–186.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017 // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. Suppl. 1. P. S1–135.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические реко-



- мендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. М., 2017.
6. *Sinha R.R., Bergeron R., Zhu L.* Metformin is a GLP-1 secretagogue, not a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor // *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. Suppl. 1. P. S284
 7. *Hirst J.A., Farmer A.J., Ali R. et al.* Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. № 2. P. 446–454.
 8. 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. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
 9. *Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н.* Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // *Кардиология*. 2000. Т. 40. № 7. С. 48–61.
 10. *Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.
 11. *DeFronzo R.A.* Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med*. 1999. Vol. 131. № 4. P. 281–303.
 12. *McIntosh B., Cameron C., Singh S.R. et al.* Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis // *Open Med*. 2011. Vol. 5. № 1. P. e35–48.
 13. Second-line therapy for patients with diabetes inadequately controlled on metformin: a systematic review and cost-effectiveness analysis // *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. Ottawa, 2010.
 14. *Zhang Y., McCoy R.G., Mason J.E. et al.* Second-line agents for glycemic control for type 2 diabetes: are newer agents better? // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 5. P. 1338–1345.
 15. *Klarenbach S., Cameron C., Singh S., Ur E.* Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin // *CMAJ*. 2011. Vol. 183. № 16. P. E1213–1220.
 16. *Ashcroft F.M., Gribble F.M.* ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease // *Diabetologia*. 1999. Vol. 42. № 8. P. 903–919.
 17. *Seino S., Takahashi H., Takahashi T., Shibasaki T.* Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas // *Diabetes Obes. Metab*. 2012. Vol. 14. Suppl. 1. P. 9–13.
 18. *Simon D., de Pablos-Velasco P., Parhofer K.G. et al.* Hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes – risk factors and associations with patient-reported outcomes: the PANORAMA study // *Diabetes Metab*. 2015. Vol. 41. № 6. P. 470–479.
 19. *Kitsios K., Tsapas A., Karagianni P.* Glycemia and cardiovascular risk: challenging evidence based medicine // *Hypokratia*. 2011. Vol. 15. № 3. P. 199–204.
 20. *Fisman E.Z., Motro M., Tenenbaum A. et al.* Is hypoglycaemia a marker for increased long-term mortality risk in patients with coronary artery disease? An 8-year follow-up // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2004. Vol. 11. № 2. P. 135–143.
 21. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E. et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
 22. *Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
 23. *Abdelmoneim A.S., Hasenbank S.E., Seubert J.M. et al.* Variations in tissue selectivity amongst insulin secretagogues: a systematic review // *Diabetes Obes. Metab*. 2012. Vol. 14. № 2. P. 130–138.
 24. *Gregorio F., Ambrosi F., Cristallini S. et al.* Therapeutical concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and gliquidone at different glucose levels: in vitro effects on pancreatic A- and B-cell function // *Diabetes Res. Clin. Pract*. 1992. Vol. 18. № 3. P. 197–206.
 25. *Szoke E., Gosmanov N.R., Sinkin J.C. et al.* Effects of glimepiride and glyburide on glucose counterregulation and recovery from hypoglycemia // *Metabolism*. 2006. Vol. 55. № 1. P. 78–83.
 26. *Holstein A., Plaschke A., Egberts E.H.* Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide // *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2001. Vol. 17. № 6. P. 467–473.
 27. *Schernthaner G., Grimaldi A., Di Mario U.* GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // *Eur. J. Clin. Invest*. 2004. Vol. 34. № 8. P. 535–542.
 28. *Shorr R.I., Ray W.A., Daugherty J.R., Griffin M.R.* Individual sulphonylureas and serious hypoglycemia in older people // *J. Am. Geriatr. Soc*. 1996. Vol. 44. № 7. P. 751–755.
 29. *Tessier D., Dawson K., Tetrault J.P. et al.* Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly // *Diabet. Med*. 1994. Vol. 11. № 10. P. 974–980.
 30. *Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C. et al.* A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30. № 2. P. 389–394.
 31. *Desouza C., Salazar H., Cheong B. et al.* Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 5. P. 1485–1489.
 32. *Simpson S.H., Lee J., Choi S. et al.* Mortality risk among sulphonylureas: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015. Vol. 3. № 1. P. 43–51.
 33. *Müller G.* The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulphonylurea drug Amaryl // *Mol. Med*. 2000. Vol. 6. № 11. P. 907–933.
 34. *Bos J.L.* Epac proteins: multi-purpose cAMP targets // *Trends Biochem. Sci*. 2006. Vol. 31. № 12. P. 680–686.
 35. *Zhang C.L., Katoh M., Shibasaki T. et al.* The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulphonylurea drugs // *Science*. 2009. Vol. 325. № 5940. P. 607–610.
 36. *Seino S., Zhang C.L., Shibasaki T.* Sulphonylurea action revisited // *J. Diabetes Invest*. 2010. Vol. 1. № 1–2. P. 37–39.
 37. *Müller G., Wied S., Wetekam E.M. et al.* Stimulation of glucose utilization in 3T3 adipocytes and rat diaphragm in vitro by the sulphonylureas, glimepiride and glibenclamide, is correlated with modulations of the cAMP regulatory cascade // *Biochem. Pharmacol*. 1994. Vol. 48. № 5. P. 985–996.



38. Mori R.C., Hirabara S.M., Hirata A.E. et al. Glimperide as insulin sensitizer: increased liver and muscle responses to insulin // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. № 7. P. 596–600.
39. Terzic A., Jahangir A., Kurachi Y. Cardiac ATP-sensitive K⁺ channels: regulation by intracellular nucleotides and K⁺ channel-opening drugs // *Am. J. Physiol.* 1995. Vol. 269. № 3. Pt. 1. P. C525–545.
40. Noma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle // *Nature.* 1983. Vol. 305. № 5930. P. 147–149.
41. Suzuki M., Sasaki N., Miki T. et al. Role of sarcolemmal K(ATP) channels in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in mice // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109. № 4. P. 509–516.
42. Olsson J., Lindberg G., Gottsäter M. et al. Increased mortality in type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study // *Diabetologia.* 2000. Vol. 43. № 5. P. 558–560.
43. Johnson J.A., Majumdar S.R., Simpson S.H., Toth E.L. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulphonylurea monotherapy in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. № 12. P. 2244–2248.
44. Monami M., Luzzi C., Lamanna C. et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2006. Vol. 22. № 6. P. 477–482.
45. Mocanu M.M., Maddock H.L., Baxter G.F. et al. Glimperide, a novel sulphonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide // *Circulation.* 2001. Vol. 103. № 25. P. 3111–3116.
46. Geisen K., Vegh A., Krause E., Papp J.G. Cardiovascular effects of conventional sulphonylureas and glimepiride // *Horm. Metab. Res.* 1996. Vol. 28. № 9. P. 496–507.
47. O'Brien R.C., Luo M. The effects of gliclazide and other sulphonylureas on low-density lipoprotein oxidation in vitro // *Methabolism.* 1997. Vol. 46. № 12. Suppl. 1. P. 22–25.
48. Richard J.P. Mechanism for the formation of methylglyoxal from triosephosphates // *Biochem. Soc. Trans.* 1993. Vol. 21. № 2. P. 549–553.
49. Baynes J.W., Thorpe S.R. Glycoxidation and lipoxidation in atherogenesis // *Free Radic. Biol. Med.* 2000. Vol. 28. № 12. P. 1708–1716.
50. Ланкин В.З., Лисина М.О., Арзамасцева Н.Е. и др. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2005. № 7. С. 48–51.
51. Недосугова Л.В. Возможные механизмы антиатеросклеротического эффекта Глюкофажа // *Сахарный диабет.* 2006. Т. 9. № 3. С. 6–9.
52. O'Brien R.C., Luo M., Balazs N., Mercuri J. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide // *J. Diabetes Complications.* 2000. Vol. 14. № 4. P. 201–206.
53. Sliwinska A., Blasiak J., Kasznicki J., Drzewoski J. In vitro effect of gliclazide on DNA damage and repair in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) // *Chem. Biol. Interact.* 2008. Vol. 173. № 3. P. 159–165.
54. Banik S., Hossain M.S., Bhatta R., Akter M. Attenuation of lipid peroxidation and atherogenic factors in diabetic patients treated with gliclazide and metformin // *J. Res. Med. Sci.* 2018. Vol. 23. ID 77.
55. Holvoet P., Vanhaecke J., Janssens S. et al. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease // *Circulation.* 1998. Vol. 98. № 15. P. 1487–1494.
56. Krauss H., Kožlik J., Grzymislowski M. et al. The influence of glimepiride on the oxidative state of rats with streptozotocin-induced hyperglycemia // *Med. Sci. Monit.* 2003. Vol. 9. № 11. P. BR389–393.
57. Kahn C.R., Chen L., Cohen S.E. Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones // *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 106. № 11. P. 1305–1307.
58. Banerjee D., Bharaj H.S., Banerjee M. PPAR γ agonistic activity of sulphonylureas // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2019 [Epub ahead of print].
59. Weitgasser R., Lechleitner M., Luger A., Klingler A. Effects of glimepiride on HbA(1c) and body weight in type 2 diabetes: results of a 1.5-year follow-up study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003. Vol. 61. № 1. P. 13–19.

Combined Oral Hypoglycemic Therapy: an Effective and Safe Choice

L.V. Nedosugova, PhD, N.A. Petunina, DM, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Lyudmila Viktorovna Nedosugova, profmila@mail.ru

Despite the ever-increasing range of oral hypoglycemic drugs, the problem of choosing the most effective, safe and economical combination remains the most urgent in the treatment strategy for patients with type 2 diabetes mellitus. This review analyzes the most widely used combination of metformin with sulphonylurea (SU) drugs in terms of assessing the risk of hypoglycemic states and cardiotoxicity. The cardioprotective effects of the safest SU, glimepiride and gliclazide, are evaluated in terms of their effect on insulin resistance and oxidative stress, especially in combination with metformin with a proven anti-atherosclerotic effect. The effect of gliclazide and glimepiride on the risk of weight gain is evaluated. The review provides information on domestic oral preparations of the characterized groups.

Key words: type 2 diabetes, insulin resistance, oxidative stress, metformin, gliclazide, glimepiride



ПАЛИТРА ФАРМАСИНТЕЗ КЛЮЧЕВЫЕ РЕШЕНИЯ БАЗОВОЙ И ИННОВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ СД 2 ТИПА

САТЕРЕКС®

ГОЗОГЛИПТИН 30 мг, №28
таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Иглинид

Релаклинид

1 мг

2 мг

Юглин

Гликазид

30 мг

Голда MB

Гликазид

30 мг

60 мг

Глибенфаж

Глибенкламид+Метформин

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2,5 мг+

500 мг

5 мг+

500 мг

Статиглин

Глибенкламид

таблетки

1,75 мг

3,5 мг

5 мг

Мерифатин

Метформин

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

500 мг

850 мг

1000 мг

Мерифатин MB

Метформин

таблетки с пролонгированным
высвобождением

500 мг

750 мг

1000 мг

Инстолит

Глимепирид

таблетки

1 мг

2 мг

3 мг

4 мг



IV ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ **Репродуктивное здоровье женщин и мужчин**

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ: 13–14 апреля 2019 года

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России (г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова,
дом 11, корпус 3).

ПЛАНИРУЕМОЕ КОЛ-ВО УЧАСТНИКОВ: 700 человек

ОРГАНИЗАТОРЫ: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России, Общественная организация
«Российская ассоциация эндокринологов»

*Программа Конференции базируется на
междисциплинарном подходе к обсуждению ключевых
направлений репродуктивной эндокринологии, эндокринной
гинекологии и андрологии.*

*Темы Конференции представляют интерес, как для
эндокринологов, акушеров-гинекологов и андрологов, так и
для врачей смежных специальностей – терапевтов, семейных
врачей, неонатологов, педиатров, урологов, хирургов, врачей
функциональной диагностики, специалистов-генетиков,
а также организаторов здравоохранения.*

*Формы организации работы Конференции:
пленарные лекции, симпозиумы, круглые
столы и научно-практические школы
для врачей, семинары с демонстрацией
новейших информационных технологий.*

*Работу Конференции сопровождает
выставка ведущих отечественных
и зарубежных фирм, производящих
лекарственные средства, изделия
медицинского назначения, медицинскую
литературу и периодические
специализированные издания.*

*Приглашаем всех заинтересованных
специалистов принять участие в работе
Конференции. Для подачи тезисов нужно
зарегистрироваться на сайте www.rae-org.ru
и подтвердить свое участие на мероприятии.*

**ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:
WWW.RAE-ORG.RU**

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

1. Непрерывное профессиональное медицинское образование. Аккредитация специалистов.
2. Управление качеством организацией персонализированной медицинской помощи женщинам и мужчинам для повышения ее доступности и качества.
3. Демография и репродуктивное здоровье женщин: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях.
4. Физиология и патология пубертатного периода.
5. Регистр пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников (АГС) и синдромом Шерешевского-Тернера.
6. Неонатальный скрининг эндокринопатий (гипотиреоз и врожденная дисфункция коры надпочечников).
7. Ведение девочек и женщин с синдромом Шерешевского-Тернера и АГС.
8. Междисциплинарные нерешенные вопросы репродуктивного здоровья женщин и мужчин.
9. Эндокринная гинекология; гормонально-зависимые заболевания репродуктивной системы; профилактика синдрома поликистозных яичников; возможности таргетной терапии в гинекологии – надежды и разочарования.
10. Ультразвуковая диагностика и МРТ в эндокринной гинекологии.
11. Бесплодие у женщин и мужчин репродуктивного возраста: новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий в решении вопроса бесплодия в браке.
12. Репродуктивное здоровье женщины от пубертата до менопаузы.
13. Планирование и ведение беременности при анимированных заболеваниях.
14. Масса тела и дефицит репродуктивного возраста у женщин с эндокринными заболеваниями.
15. Интуитивный резерв репродуктивного здоровья пути решения проблемы.
16. Ведение беременности высокого риска и осложненных родов.
17. Особенности подготовки пациентки с гиперандрогонией к инвазивной диагностике.
18. Сохранение репродуктивного здоровья при различных эндокринопатиях, в том числе орфанных, заболеваниях.
19. Возможность осуществления репродуктивной функции у мальчиков с синдромом Клайнфельтера.
20. Сохранение мужского репродуктивного здоровья в разные возрастные периоды жизни.
21. Адренекортизол у пациентов с эндокринными заболеваниями.
22. Репродуктивная и эндокринная андрология.
23. Женское и мужское сексуальное здоровье.
24. Связь между диффузией у эндокринных пациенток.
25. Существенный сахарный диабет: ранний скрининг, профилактика алгоритмы ведения женщин, индивидуальные тактика.
26. Инсулинзависимый сахарный диабет и фертильность. Избыточная масса тела женщины и беременность, перинатальные исходы.
27. Качество жизни в репродуктивной и педиатрической возрасте с осложнениями (астролейки) и андрогонной недостаточности.
28. Предимплантационная генетическая диагностика наследственных эндокринопатий и хромосомных нарушений.
29. Особенности проведения вспомогательных репродуктивных технологий при obstructive и необструктивной формах азооспермии (в том числе перкутанные биопсии придатка и ткани яичка (ПЕСА, ТЕСА, ТЕСЕ), операция по извлечению сперматозоидов из ткани яичка (микроТЕСЕ), криоконсервация и хранение гамет (ооцитов и сперматозоидов) и эмбрионов.





ВСЕРОССИЙСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ

23-24/04/2019

Отель «КРАУН ПЛАЗА АЭРОПОРТ»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, (СТАРТОВАЯ УЛ., 6А)

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Актуальные проблемы кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, эндокринологии
- Инновационные методы диагностики и лечения ревматологических заболеваний и нефропатий
- Стратегия оказания неотложной и скорой помощи терапевтическим больным
- Проблемы коморбидности и междисциплинарное взаимодействие при лечении больных терапевтического профиля
- Актуальные проблемы неврологии и дерматологии в практике врача-терапевта
- Инфекционные осложнения у больных терапевтического профиля: особенности диагностики и лечения
- Актуальные инфекционные заболевания в практике врача-терапевта
- Современные возможности лучевой диагностики в клинике внутренних болезней
- Инновационные методы исследований в лабораторной и морфологической диагностике
- Неврологические аспекты в клинике внутренних болезней
- Ранняя диагностика онкологических заболеваний в практике врача-терапевта
- Вопросы организации и проведения вакцинопрофилактики
- Аллергология в практике врача терапевта.
- Клиническая иммунология: пути совершенствования диагностики аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний
- Современные представления о диагностике и лечении остеопороза

Гарантированное бронирование гостиницы — ДО 4 МАРТА 2019 Г.

Прием заявок на участие в постерной сессии и конкурсе

молодых ученых — ДО 4 МАРТА 2019 Г.

Прием тезисов — ДО 11 МАРТА 2019 Г.

Льготная регистрация — ДО 1 АПРЕЛЯ 2019 Г.



www.congress-ph.ru



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

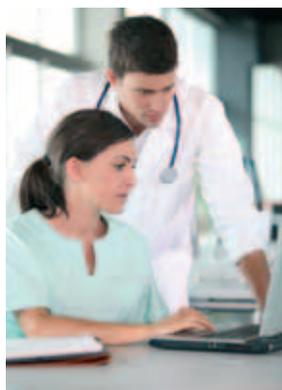
**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



news@nop2030.ru



XV ЮБИЛЕЙНЫЙ
ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ 2019

13-14 МАРТА 2019 ГОДА,
Г. МОСКВА

ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 30 ЯНВАРЯ 2019 Г.

WWW.GIPERTONIK.RU

• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для организаторов здравоохранения

Реклама

Интернет-магазин медицинской книги
www.mbookshop.ru

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



~ Только НОВИНКИ ~

~ Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки ~

~ Подарки и СКИДКИ покупателям ~

~ Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск ~

Реклама

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



I Национальный
конгресс по
менопаузе

31 мая – 02 июня
2019, Москва

Реклама

I Национальный конгресс по менопаузе
с международным участием

 *Место
проведения*

Москва, ФГБУ «Научный
медицинский исследовательский
центр эндокринологии»
Минздрава России

 *Аудитория*

Гинекологи, эндокринологи,
дерматологи, урологи,
кардиологи, геронтологи,
неврологи, ревматологи, терапевты

www.menopause-congress.ru

10

**апреля 2019 г.
г. Москва**

Научно-практическая конференция

«КАРДИОЭНДОКРИНОЛОГИЯ 2019»

Москва,
гостиница «Хилтон Москва Ленинградская»,
ул. Каланчевская, д. 21/40

Организаторы конференции:

- ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
УД Президента РФ
- Российское научное медицинское общество терапевтов

Конференция будет аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями НМО

Участие для слушателей бесплатное

Регистрация с 09.00

Начало научной программы в 10.00

По вопросам участия обращаться к техническому организатору АМИ «Медфорум»

Контактное лицо – Светлана Чувакова, тел. (495) 234-07-34 (доб. 124),
s.chuvakova@medforum-agency.ru

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

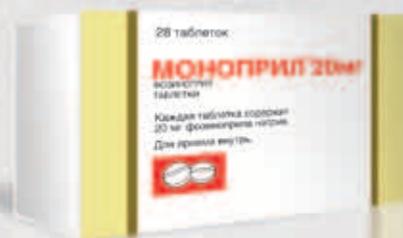
МОНОПРИЛ

ФОЗИНОПРИЛ НАТРИЯ 20 мг, ТАБ. №28

- **Двойной компенсаторный путь выведения**
коррекции доз пациентам с нарушением функции почек или печени обычно не требуется^{1,2}
- **Органопротективный эффект**
высокий индекс липофильности фозиноприлата способствует снижению активности тканевой РААС²
- **Ингибитор АПФ для лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности¹**



Ключ к сердцу пациента



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Моноприл

2. Бернс С.А., Стрюк Р.И. Место фозиноприла в лечении пациентов с артериальной гипертензией с позиций доказательной медицины // Медицинский совет, 2017. №7.

RUS-CRD-MON-NON-03-2018-1044

«Ай Си Эн Польша Жешув А.О.», Польша

Держатель рег. уд.: ООО «ВАЛЕАНТ», Россия, 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

VALEANT