

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

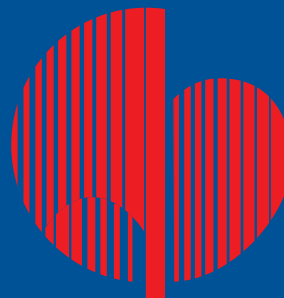
17
2015

эндокринология

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СПЕЦВЫПУСК

**ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс Минздрава РФ**



«70 лет борьбы за жизнь»

*Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция
(55-я ежегодная сессия РКНПК)*

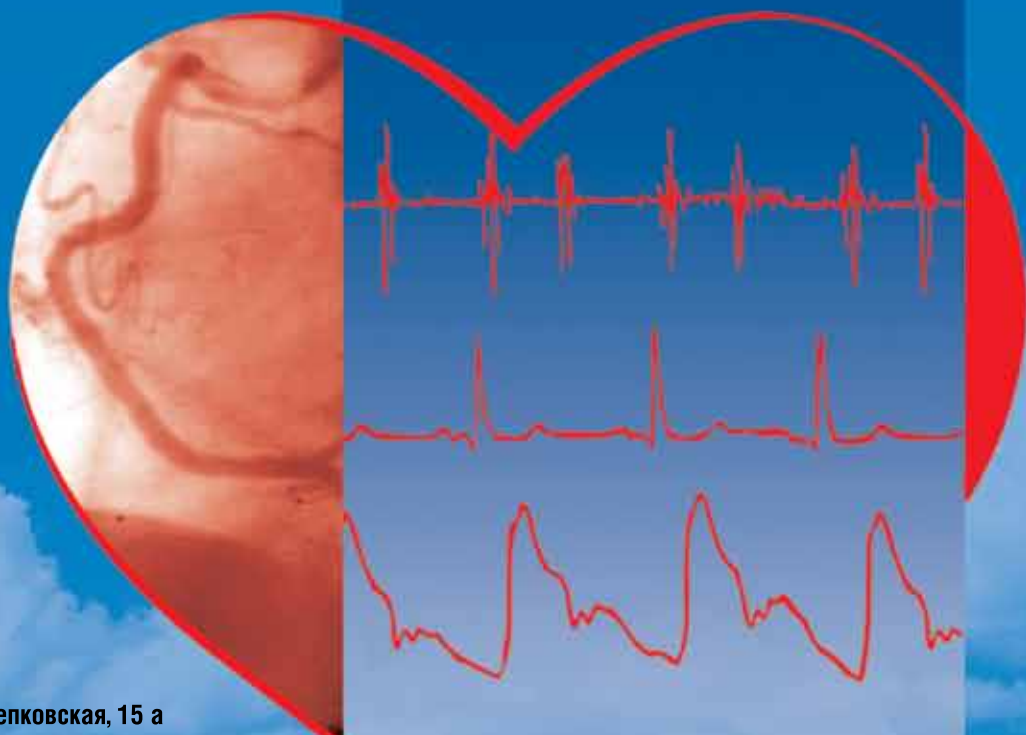
**Прием тезисов до 15 апреля 2015 г.
на сайте www.cardioweb.ru**

**1-2 июня 2015 г.
г. Москва, Россия**

Место проведения: г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ

Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress@cardioweb.ru

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru



Эффективная
фармакотерапия. 17/2015.
Эндокринология.
Спецвыпуск «Сахарный диабет»

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления «Эндокринология»

А.М. МКРТУМЯН

Редакционный совет направления «Эндокринология»

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. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта «Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (g.manukyan@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА

(t.kudreshova@medforum-agency.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Тверской Печатный Двор»

Тираж 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

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.umedr.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Клиническая эффективность

- А.М. МКРТУМЯН, Л.В. ЕГШАТЯН
Инсулиноterapia сахарного диабета. Эффективность и безопасность
отечественных инсулинов – Ринсулина Р и Ринсулина НПХ 4
- Н.А. ПЕТУНИНА, Л.В. ТРУХИНА, Е.В. ГОНЧАРОВА
Преимущества интенсифицированного гликемического контроля:
результаты исследований ADVANCE и ADVANCE-ON 12
- И.В. МИСНИКОВА
Метформин пролонгированного действия как препарат первого выбора
в лечении сахарного диабета 2 типа 18

Лекции для врачей

- С.В. ПОДАЧИНА
Постпрандиальная гликемия и сердечно-сосудистые заболевания
у больных сахарным диабетом 2 типа 24
- Т.Ю. ДЕМИДОВА, И.Н. ДРОЗДОВА
Поражение сердечно-сосудистой системы и костной ткани
при субклиническом тиреотоксикозе 28

Стандарты лечения

- М. GRABE, R. BARTOLETTI, T.E. BJERKLUND-JOHANSEN, H.M. ÇEK,
R.S. PICKARD, P. TENKE, F. WAGENLEHNER, B. WULLT
Инфекции мочевыводящих путей у пациентов с почечной недостаточностью,
после трансплантации почки, с сахарным диабетом и иммуносупрессией.
Рекомендации Европейской ассоциации урологов 34

Медицинский форум

- Поколение X и сахарный диабет 2 типа 46
- Оптимизация терапии сахарного диабета 2 типа 52

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

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, V.P. SMETNIK,

O.M. SMIRNOVA, V.A. TERESCHENKO,

V.S. ZADIONCHENKO

© **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

Contents

Clinical Efficacy

- A.M. MKRTUMYAN, L.V. YEGSHATYAN
Insulin Therapy of Diabetes Mellitus. Efficacy and Safety of Domestic Insulins –
Rinsulin R and Rinsulin NPH 4
- N.A. PETUNINA, L.V. TRUKHINA, Ye.V. GONCHAROVA
Advantages of Intensified Glycemic Control: Results of ADVANCE
and ADVANCE-ON Studies 12
- I.V. MISNIKOVA
Extended Release Metformin as a First-Choice Drug in Treatment
of Type 2 Diabetes Mellitus 18

Clinical Lectures

- S.V. PODACHINA
Postprandial Glycemia and Cardiovascular Disease in Patients
with Type 2 Diabetes Mellitus 24
- T.Yu. DEMIDOVA, I.N. DROZDOVA
Defeat of Cardiovascular System and Bone Tissue at a Subclinical Thyrotoxicosis 28

Treatment Standards

- M. GRABE, R. BARTOLETTI, T.E. BJERKLUND-JOHANSEN, H.M. ÇEK,
R.S. PICKARD, P. TENKE, F. WAGENLEHNER, B. WULLT
Urinary Tract Infections in Renal Insufficiency, Transplant
Recipients, Diabetes Mellitus and Immunosuppression.
Guideline of the European Association of Urology 34

Medical Forum

- Generation X and Type 2 Diabetes Mellitus 46
- Optimizing Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus 52

Баланс эффективности и безопасности за счет уникального механизма действия*

Стимуляция
секреции инсулина

Уменьшение
инсулинорезистентности

Уникальный
двойной механизм действия¹

Высокая эффективность
при низком риске развития гипогликемий²

Удобная схема титрации и приема:

1 таблетка 1 раз в день¹

Экономичная форма выпуска – 90 таблеток
в одной упаковке

Амарил[®]
глимепирид

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата АМАРИЛ[®]

Регистрационный номер: П N015530/01-161213. **Торговое название препарата:** Амарил[®]. **Международное непатентованное название:** глимепирид. **Лекарственная форма и состав:** таблетки. Амарил[®] 1, 2, 3, 4 мг: 1 таблетка содержит соответственно 1, 2, 3, 4 мг глимепирида. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для приема внутрь группы сульфонилмочевины II поколения. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформин или инсулином). **Способ применения и дозы:** таблетки Амарил[®] принимают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в день. Увеличение дозы рекомендуется проводить под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови и в соответствии со следующим шагом повышения дозы: 1 мг – 2 мг – 3 мг – 4 мг – 6 мг – 8 мг с интервалами в 1-2 недели. Принимается перед полноценным завтраком или основным приемом пищи. **Противопоказания:** сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома и кома; повышенная чувствительность к глимепириду или к любому из вспомогательных компонентов препарата, к другим производным сульфонилмочевины или сульфаниламидам; беременность и период лактации; тяжелые нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, детский возраст (отсутствие клинических данных по применению); редкие наследственные заболевания (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция). **С осторожностью:** в первые недели лечения; при наличии факторов риска для развития гипогликемии (см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата); при интеркуррентных заболеваниях; изменении образа жизни пациентов; при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при нарушениях всасывания в ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника). **Особые указания:** в первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии – требуется тщательный контроль гликемии. При особых клинических стрессовых состояниях (травма, хирургические вмешательства, инфекции с фебрильной температурой) может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** глимепирид метаболизируется цитохромом P4502C9 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, rifампицин) или ингибиторами (например, флуконазол) CYP2C9. По взаимодействию с другими лекарственными препаратами см. полную инструкцию по медицинскому препарату. **Побочное действие:** гипогликемия. **В редких случаях:** тошнота, рвота; ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея; транзиторное повышение активности печеночных ферментов и/или холестерина; тахикард; транзиторные нарушения зрения; обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови: тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, трангулоцитоз, агранулоцитоз, панцитопения; зуд, крапивница, кожная сыпь, аллергический васкулит, фотосенсибилизация. **Передозировка:** острая передозировка, а также длительное лечение слишком высокими дозами глимепирида может привести к развитию тяжелой, угрожающей жизни гипогликемии. Как только будет обнаружена передозировка, необходимо немедленно сообщить об этом врачу. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов. **Код АТХ:** A10BB12. **Срок годности:** 3 года. **Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.**

*Слово «уникальный» относится к МНН препарата глимепирид.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата, рег. номер П N015530/01-161213. 2. Гликина И.В. с соавт., Эффективность и безопасность свободной комбинации глимепирида и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: наблюдательная программа Эффективная фармакотерапия. Эндокринология 2/2012. 12-16.

SANOFI DIABETES

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

ОПТИЛАЙН
8 800 2006570



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

Инсулиноterapia сахарного диабета. Эффективность и безопасность отечественных инсулинов – Ринсулина Р и Ринсулина НПХ

А.М. Мкртумян, Л.В. Егшатын

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

Увеличение популяции больных сахарным диабетом (СД), прежде всего СД 2 типа, и частоты его хронических осложнений, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, сегодня является одной из самых актуальных проблем здравоохранения. В статье представлены данные международных исследований, изучавших различные варианты гликемического контроля с целью профилактики развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений СД, показана важность выбора индивидуальных целей лечения в зависимости от возраста, длительности заболевания, наличия сердечно-сосудистых заболеваний и ранней компенсации диабета, рассмотрены показания к инсулинотерапии при СД 2 типа, а также возможности применения отечественных генно-инженерных инсулинов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сосудистые осложнения, инсулинотерапия, генно-инженерные инсулины

Введение

В последние два десятилетия мировое сообщество столкнулось с пандемией хронических заболеваний, таких как сахарный диабет (СД), болезни сердца, легких, почек, или их различных сочетаний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2008 г. неинфекционные болезни стали причиной 36 млн

смертей [1]. В 2011 г. от СД умерло 1,4 млн (2,6%) человек, что на 400 тыс. больше показателя 2000 г. [2].

По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2013 г. насчитывалось 382 млн больных СД. И если в мире распространенность заболевания в возрастной группе 20–79 лет

составляла 8,35%, то в России – 10,9%. В результате Россия вошла в десятку стран с наибольшим числом больных СД [3].

К 2035 г. эксперты IDF прогнозируют увеличение количества больных на 55% – до 592 млн [4]. СД 2 типа – тяжелое прогрессирующее заболевание, клинические проявления и осложнения которого обусловлены хронической гипергликемией [5]. Так, мета-анализ, проведенный М. Coutinho и соавт. [6], показал связь между развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и высоким уровнем не только постпрандиальной гликемии, но и гликемии натощак (n = 95 тыс., период наблюдения – в среднем 12,4 года). Риск развития ССЗ за период наблюдения увеличился в 1,33 раза при уровне гликемии натощак > 6,1 ммоль/л.

Известно, что при постановке диагноза более 50% больных уже имеют микро- и макрососудистые осложнения, а стоимость амбулаторной медицинской помощи в случае осложнений возрастает в 3–13 раз [7].

Очевидно, что ранняя диагностика заболевания и жесткий



контроль гликемии без повышения риска развития гипогликемии способны предотвратить или отсрочить развитие тяжелых осложнений СД.

Гликемический контроль и осложнения сахарного диабета

Роль контроля гликемии для профилактики развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений была продемонстрирована в таких крупных исследованиях, как DCCT, EDIC [8], UKPDS [9], ADVANCE [10], VADT [11], ACCORD [12] и ORIGIN [13].

Так, в исследовании ACCORD [12] интенсивная сахароснижающая терапия была связана с повышением риска развития гипогликемии и смерти от сердечно-сосудистых и других причин, что стало причиной досрочного прекращения гипогликемической ветви исследования. В исследовании ADVANCE [10], наоборот, риск микро- и макрососудистых осложнений на фоне интенсивной терапии был достоверно ниже (на 10%) по сравнению с таковым на фоне стандартной терапии. Различие результатов может быть обусловлено, во-первых, скоростью снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Если в исследовании ADVANCE в первые шесть месяцев он снизился на 0,5%, а целевой уровень (6,5%) достигнут через 36 месяцев и сохранялся до конца наблюдения, то в исследовании ACCORD в первые шесть месяцев уровень HbA1c снизился на 1,5%, а через 12 месяцев – с 8,1 до 6,4%. Во-вторых, проводимой терапией: в исследовании ACCORD чаще применяли тиазолидинионы и инсулин, в исследовании ADVANCE – гликлазид. В-третьих, увеличением массы тела на фоне терапии – 3,5 против 0,7 кг соответственно.

При этом оба исследования показали, что значительное снижение HbA1c не приводит к снижению риска ССЗ у больных СД с высокой степенью риска. Однако исключить эффект интенсивной

терапии у пациентов с низкой степенью риска нельзя, так как подобные исследования не проводились. При этом в подгруппе участников исследования ACCORD без ССЗ или с уровнем HbA1c < 8% было значительно меньше смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых событий.

В исследовании VADT [11] у пациентов с плохо контролируемым, длительным СД 2 типа не было отмечено положительного влияния интенсивной терапии на сосудистые осложнения, но установлено, что перенесенная тяжелая гипогликемия в четыре раза повышает риск сердечно-сосудистой смерти и по значимости превосходит такие факторы риска, как возраст, артериальная гипертензия и дислипидемия.

Наилучшие результаты интенсивной терапии в отношении профилактики макрососудистых осложнений получены в исследовании UKPDS [9]. В отличие от исследований VADT, ACCORD и ADVANCE в нем участвовали пациенты с недавно выявленным СД. Было показано, что снижение уровня HbA1c на 1% приводит к уменьшению риска развития инфаркта миокарда (ИМ) на 10% ($p < 0,0001$). Преимущества интенсивной терапии непосредственно в дебюте СД сохранялись и через 8,5 года после завершения исследования (когда пациенты групп стандартной и интенсивной терапии получали одинаковое лечение и имели сопоставимые показатели гликемии). Частота ИМ и общей смертности в группе интенсивной терапии была ниже на 15 и 13% соответственно.

Ф.М. Turnbull и соавт. [14] провели метаанализ, включавший исследование UKPDS, VADT, ACCORD и ADVANCE. В группе интенсивной терапии отмечено снижение относительного риска (ОР) больших сердечно-сосудистых событий на 9% (ОР 0,91 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,84–0,99)) прежде всего за

С помощью интенсивной сахароснижающей терапии возможно снизить риск развития сосудистых осложнений у больных СД. Однако, чтобы добиться этой цели, начинать лечение и достигать контроля гликемии следует как можно раньше. Кроме того, положительные эффекты интенсивного контроля гликемии накапливаются и сохраняются в течение длительного времени

счет снижения риска развития ИМ на 15% (ОР 0,85 (95% ДИ 0,76–0,94)) по сравнению с группой стандартной терапии. Субанализ по подгруппам выявил, что наилучший результат был у больных с минимальной продолжительностью СД и отсутствием в анамнезе ССЗ. Таким образом, было продемонстрировано, что с помощью интенсивной сахароснижающей терапии можно снизить риск развития сосудистых осложнений у больных СД. Однако, чтобы добиться этой цели, начинать лечение и достигать контроля гликемии следует как можно раньше.

Положительные эффекты интенсивного контроля гликемии накапливаются и сохраняются в течение длительного времени. Это подтверждает феномен метаболической памяти, выявленный в исследовании DCCT [15]. Одним из механизмов этого явления считается возникновение стойких эпигенетических модификаций, вызванных преходящей гипергликемией и последующим окислительным стрессом [16].

В исследовании DCCT сравнивали влияние интенсивной инсулинотерапии для достижения максимально близкой к норме гликемии и традиционной инсулинотерапии на снижение риска развития и прогрессирования ССЗ. Уменьшение уровня HbA1c до 7% сопровождалось сокращением частоты микрососу-



Анализ клинической практики свидетельствует о позднем начале инсулинотерапии. Например, исследование АСНIEVE в России показало, что у пациентов, стартующих с терапии базальным инсулином, уровень HbA1c был равен 9,7%, готовыми смесями – 10,1%, с базис-болюсной терапии – 10,4%. То есть инсулинотерапия, как правило, назначается при уровне HbA1c > 9%

дистых осложнений (ретинопатии на 76%, нефропатии на 50%, нейропатии на 60%) в первые 6,5 года интенсивной терапии. Уровни HbA1c в группах стали одинаковыми только через восемь лет после завершения исследования. Несмотря на отсутствие различий в значениях HbA1c, в исследовании EDIC (наблюдательная фаза когорты DCCT) сохранились результаты интенсивной терапии, достигнутые в исследовании DCCT: снижение риска любой сосудистой патологии на 42% ($p = 0,02$) и ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти на 57% ($p = 0,02$) [8]. Влияние терапии инсулином гларгином с титрованием дозы до достижения гликемии натощак < 5,3 ммоль/л на исходы ССЗ по сравнению со стандартной терапией пероральными сахароснижающими препаратами (в среднем в течение 6,2 года) оценивали в исследовании ORIGIN [13]. Когорта исследования ORIGIN отличалась от когорты исследований VADT, ACCORD и ADVANCE: пациенты с относительно непродолжительным анамнезом СД 2 типа и предиабетом, средний исходный уровень HbA1c 6,49%, высокая частота ССЗ. В ходе исследования установлено, что достижение целевых значений глюкозы натощак не влияет на сердечно-сосудистые исходы, раннее назначение инсулина гларгина позволяет сохранить баланс между эффек-

тивностью контроля гликемии и риском развития гипогликемии, поддержание стабильного, близкого к норме уровня HbA1c может замедлить переход предиабета в СД 2 типа.

Ограничение инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа

Анализ клинической практики свидетельствует о позднем начале инсулинотерапии. Например, исследование АСНIEVE в России показало, что у пациентов, стартующих с терапии базальным инсулином, уровень HbA1c был равен 9,7%, готовыми смесями – 10,1%, с базис-болюсной терапии – 10,4%. То есть инсулинотерапия, как правило, назначается при уровне HbA1c > 9% [17]. Такая тенденция обусловлена прежде всего нежелательными эффектами инсулинотерапии, которые являются лимитирующими и при инициации, и при интенсификации сахароснижающей терапии.

Первый нежелательный эффект терапии инсулином – повышение массы тела. Данный побочный эффект нередко становится причиной отсрочки инсулинотерапии у больных СД 2 типа и ожирением. Результаты метаанализа рандомизированных клинических исследований показали, что масса тела у больных, принимавших одну инъекцию базального инсулина в день, увеличилась в меньшей степени, чем у больных, получавших две инъекции базального или несколько инъекций прандиального инсулина (без достоверных различий между двумя последними режимами) [18].

В исследовании ORIGIN [13] на фоне инсулинотерапии у пациентов наблюдалось повышение массы тела на 1,5 кг, в то время как на фоне терапии сахароснижающими препаратами она снизилась на 0,5 кг.

В четырехлетнем неинтервенционном исследовании CREDIT [19] у больных отмечено увеличение массы тела в среднем на 1,78 кг, при этом у 24% из них она повысилась более чем на 5,0 кг. Такие

результаты были ассоциированы с более высокой дозой инсулина (независимо от режима инсулинотерапии), более высоким исходным уровнем HbA1c и более низким индексом массы тела. Следовательно, чтобы предотвратить данное нежелательное явление, необходимо начинать инсулинотерапию до достижения высоких значений HbA1c и до снижения массы тела вследствие выраженной декомпенсации СД. Поскольку функция бета-клеток снижается постепенно [20], при раннем назначении инсулина его доза, скорее всего, будет небольшой, что также уменьшит риск увеличения массы тела.

Необходимо отметить, что в условиях клинической практики инсулинотерапия практически всегда сопровождается повышением массы тела. Вероятно, данный нежелательный эффект может быть сведен к минимуму благодаря коррекции питания и уровня физической активности [21].

Второй нежелательный эффект – развитие гипогликемии. Практически во всех крупных исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии были достоверно чаще в группе интенсивного контроля по сравнению с группой стандартного контроля: ACCORD – 16,2 против 5,1%; VADT – 21,2 против 9,9%; ADVANCE – 2,7 против 1,5%, UKPDS – 1,0 против 0,7%. В этих исследованиях при достижении сопоставимых уровней гликемии у пациентов с манифестным СД 2 типа на фоне интенсивной инсулинотерапии частота развития тяжелых гипогликемических эпизодов была намного выше, чем в исследовании ORIGIN. Разница абсолютного риска составила 2,1% в исследовании ACCORD, 1,4% в исследовании UKPDS, 2,0% в исследовании VADT и 0,7% в исследовании ORIGIN. Меньшая частота гипогликемии связана с более легким течением и меньшей длительностью заболевания и более низким уровнем HbA1c при инициации инсулинотерапии.



Важно подчеркнуть, что исходы исследования ACCORD не являются основанием для отказа от интенсивного контроля гликемии, они свидетельствуют о необходимости более разумного подхода к формированию целевой категории пациентов и индивидуализации целей терапии в зависимости от тяжести состояния, наличия осложнений и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [22].

Часто несвоевременное начало инсулинотерапии и неудовлетворительная метаболическая компенсация СД 2 типа на ее фоне являются следствием негативного отношения пациентов к такому варианту лечения. Так, среди больных СД, получающих инсулин, более 50% намеренно пропускают инъекции и около 20% делают это регулярно [23]. Однако при применении инсулина негативное отношение к терапии снижается [24]. Следовательно, существует острая необходимость обучения пациентов, поскольку повышение их компетентности будет способствовать эффективности инсулинотерапии.

Показания к инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа

С учетом данных о связи между компенсацией углеводного обмена и частотой развития сосудистых осложнений, защитой бета-клеток от воздействия проапоптических стимулов [25] применение инсулина остается наиболее эффективным способом лечения СД 2 типа и единственным патогенетически обоснованным и жизненно необходимым способом лечения СД 1 типа [26]. Анализ эффективности, переносимости и стоимости различных способов терапии СД показал, что инсулинотерапия является не только самой мощной, но и экономически выгодной [27]. Сегодня показания к применению инсулина при СД 2 типа значительно расширились. Согласно консенсусу Американской диабетической ассоциации

(American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association Study Diabetes – EASD) [26] базальная инсулинотерапия признана терапией первой линии при недостаточном контроле СД 2 типа в результате изменения образа жизни и приема метформина. Когда целевые показатели гликемического контроля не достигнуты или их не удается поддерживать на фоне проводимой терапии, рекомендуют добавлять прандиальный инсулин. Терапия готовыми смесями рассматривается как альтернативный вариант при инициации и интенсификации инсулинотерапии. Согласно российским стандартам добавление базального инсулина предпочтительно при неэффективности пероральных сахароснижающих препаратов на ранних этапах заболевания [28]. В Российских рекомендациях в отличие от рекомендаций ADA/EASD готовые смеси показаны для старта инсулинотерапии (так же, как и базальный инсулин) и ее интенсификации в сочетании с прандиальным инсулином [29].

При уровнях HbA1c 6,5–7,5% и 7,6–9,0% в случае неэффективности трехкомпонентной комбинированной терапии рекомендуется инициировать или интенсифицировать инсулинотерапию. При исходном значении данного показателя > 9,0% для устранения глюкозотоксичности также необходима инсулинотерапия.

Прием инсулина может быть временным или постоянным – в зависимости от функциональных резервов бета-клеток поджелудочной железы.

Отечественные инсулины

Согласно рекомендациям ВОЗ для стабильного обеспечения пациентов инсулином в странах с населением более 50 млн человек должно быть создано собственное производство данных препаратов.

Один из лидеров по разработке и производству медицинс-

ких генно-инженерных препаратов в России считается ООО «ГЕРОФАРМ». Кроме того, предприятие является единственным в России производителем высококачественного генно-инженерного инсулина человека (от субстанции до готовых лекарственных форм). В настоящее время компания выпускает инсулин короткого и среднего действия – Ринсулин Р и Ринсулин НПХ.

ВОЗ и IDF, а также Фармакологический комитет Минздрава России для лечения детей, подростков и беременных с СД рекомендуют использовать генно-инженерный инсулин человека как наиболее полно соответствующий физиологическому действию эндогенного инсулина. Таким образом, открываются новые возможности решения многих проблем диабетологии в России, в том числе финансовых.

Исследование М.И. Балаболкина и соавт. [30] продемонстрировало хороший сахароснижающий эффект и отсутствие повышенной антигенной активности при длительной терапии отечественными генно-инженерными инсулинами человека. Под наблюдением находились 25 пациентов (9 женщин и 16 мужчин) в возрасте от 25 до 58 лет, страдавших СД 1 типа. У 21 из них отмечено тяжелое течение заболевания. Все больные получали инсулины человека: Актрапид НМ, Монотард НМ, Протафан НМ или Хумулин Р и Хумулин НПХ в дозе $43,2 \pm 10,8$ Ед (медиана 42 Ед), или $0,6 \pm 0,12$ Ед/кг массы тела, один раз в сутки. Показатели гликемии и HbA1c были сопоставимы с показателями на фоне терапии инсулинами зарубежных производителей. Авторы констатировали, что титр антител к отечественному инсулину практически не изменился. Если уровень антиинсулиновых антител в сыворотке (использовался радиоиммунологический метод) у пациентов до перевода на отечественные инсулины составлял $19,048 \pm 6,77\%$ (медиана – 15,3%), то к концу ис-

Эндокринология



ВОЗ и IDF, а также Фармакологический комитет Минздрава России для лечения детей, подростков и беременных с СД рекомендуют использовать генно-инженерный инсулин человека как наиболее полно соответствующий физиологическому действию эндогенного инсулина

следования – $18,77 \pm 6,91\%$ (медиана – $15,5\%$). Не было отмечено кетоацидоза, аллергических реакций и эпизодов гипогликемий, требующих проведения дополнительных лечебных мероприятий. При этом суточная доза инсулина практически не отличалась от суточной дозы инсулина, получаемого до начала исследования, – $41,16 \pm 8,51$ Ед (медиана – 44 Ед), или $0,59 \pm 0,07$ Ед/кг массы тела. Представляет интерес исследование по оценке сопоставимости сахароснижающего эффекта Ринсулина Р и Актрапида, Ринсулина НПХ и Протафана у 18 пациентов с СД 2 типа в условиях

клинической практики, проведенное А.А. Калининковой и соавт. [31]. Дизайн исследования – одностороннее проспективное активно контролируемое. В качестве вмешательства оценивалось однократное подкожное введение Ринсулина Р и Ринсулина НПХ в стандартных расчетных дозах. В качестве контроля – введение Актрапида и Протафана в аналогичных дозах и режиме введения. Критерий для сравнения – изменение уровня гликемии после инъекции относительно исходных значений. Так как действие инсулинов оценивалось у каждого пациента и анализ проводился методом парных сравнений, исходные характеристики пациентов были идентичны для каждого из инсулинов и не могли оказать влияние на их эффективность. Значимых различий в сахароснижающем эффекте инсулинов при однократном подкожном введении не установлено. Авторы сделали вывод: при переводе на Ринсулин НПХ и Ринсулин Р с других видов инсулина можно использовать те же дозы и те же режимы введения с последующей коррекцией по результатам самоконтроля.

Заключение

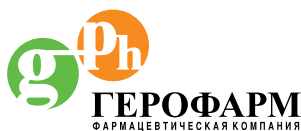
Ранняя диагностика СД 2 типа и своевременное назначение инсулинотерапии приводят к значительному улучшению гликемического контроля и, как следствие, сохранению функционального резерва бета-клеток поджелудочной железы. Благоприятные эффекты интенсивного контроля гликемии накапливаются и сохраняются в течение длительного времени. Жесткий контроль гликемии без повышения риска развития гипогликемии является единственным способом предотвратить или отсрочить развитие тяжелых сосудистых осложнений СД. При этом в основе выбора сахароснижающей терапии должен лежать индивидуальный подход и соответственно индивидуальный целевой уровень HbA1c. В первую очередь следует учитывать возраст пациента, ожидаемую продолжительность жизни, наличие тяжелых осложнений, риск развития тяжелых гипогликемий. Как показывают результаты исследований, отечественные инсулины обладают высокой эффективностью и безопасностью. 🌐

Литература

1. Preventing chronic diseases: a vital investment. World Health Organization, 2008.
2. The top 10 causes of death. World Health Organization, 2014.
3. Diabetes Atlas. 5th ed. International Diabetes Federation, 2011.
4. Diabetes Atlas. 6th ed. International Diabetes Federation, 2013.
5. Buse J.B. Progressive use medical therapies in type 2 diabetes // Diabetes spectrum. 2000. Vol. 13. № 4. P. 211–228.
6. Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. № 2. P. 233–240.
7. Дедов И.И., Шестакова М.И. Проблема контроля качества диабетологической помощи в России по данным на январь 2007 г. // Сахарный диабет. 2008. № 3. С. 55–57.
8. Nathan D.M., Bayless M., Cleary P. et al. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions // Diabetes. 2013. Vol. 62. № 12. P. 3976–3986.
9. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // JAMA. 1999. Vol. 281. № 21. P. 2005–2012.
10. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
11. 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.
12. 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.
13. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H.C., Bosch J. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. № 4. P. 319–328.
14. Control Group, Turnbull F.M., Abraira C. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // Diabetologia. 2009. Vol. 52. № 11. P. 2288–2298.

РИНСУЛИН®

Генно-инженерный инсулин человека
с полным циклом производства
на территории России



Производитель: ОАО "ГЕРОФАРМ-Био"
142279, Московская область, Серпуховской район,
р.п. Оболенск, стр. 4, корп. 82
Тел./факс: +7(4967) 36-00-26; +7 (4967) 31-20-80
www.geropharm.ru



15. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan D.M., Zinman B. et al.* Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005) // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. № 14. P. 1307–1316.
16. *Pirola L., Balcerczyk A., Okabe J., El-Osta A.* Epigenetic phenomena linked to diabetic complications // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010. Vol. 6. № 12. P. 665–675.
17. *Шестакова М.В.* Программа A1chieve в России: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности начала и интенсификации инсулинотерапии с помощью аналогов инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших инсулин, в повседневной клинической практике // *Сахарный диабет.* 2012. № 1. С. 63–70.
18. *Pontiroli A.E., Miele L., Morabito A.* Increase of body weight during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 11. P. 1008–1019.
19. *Espeland M.A., Glick H.A., Bertoni A. et al.* Impact of an intensive lifestyle intervention on use and cost of medical services among overweight and obese adults with type 2 diabetes: the action for health in diabetes // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 9. P. 2548–2556.
20. 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.
21. *Home P., Naggar N.E., Khamseh M. et al.* An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the A1chieve study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 94. № 3. P. 352–363.
22. *Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O. et al.* Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association // *Circulation.* 2009. Vol. 119. № 2. P. 351–357.
23. *Peyrot M., Rubin R.R., Kruger D.F., Travis L.B.* Correlates of insulin injection omission // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 2. P. 240–245.
24. *Snoek F.J., Skovlund S.E., Pouwer F.* Development and validation of the insulin treatment appraisal scale (ITAS) in patients with type 2 diabetes // *Health Qual. Life Outcomes.* 2007. Vol. 5. P. 69.
25. *Barnett A.* A review of basal insulins // *Diabet. Med.* 2003. Vol. 20. № 11. P. 873–885.
26. *Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.
27. *Аметов А.С.* Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
28. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-й вып. М., 2013.
29. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Абусев С.А. и др.* Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации) // *Сахарный диабет.* 2010. № 5. С. 9–16.
30. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М.* Значение инсулиновой терапии в компенсации углеводного обмена при сахарном диабете // *Фарматека.* 2007. № 12. С. 44–48.
31. *Калинникова А.А., Стронгин Л.Г., Петров А.В., Нелюбина Т.А.* Сахароснижающий эффект инсулинов Ринсулин Р и Ринсулин НПХ в сравнении с инсулинами Актрапид и Протафан при однократном подкожном введении: результаты одинарного слепого активно контролируемого клинического исследования // *Медицинский альманах.* 2011. № 5 (18). С. 172–174.

Insulin Therapy of Diabetes Mellitus. Efficacy and Safety of Domestic Insulins – Rinsulin R and Rinsulin NPH

A.M. Mkrtumyan, L.V. Yegshatyan

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Ashot Musayelovich Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

Today, increased population of patients with diabetes mellitus (DM), primarily type 2 DM (T2DM) as well as incidence of consequent complications especially affecting cardiovascular system and kidneys represent one of the most topical problems for health care. Here we present the data of international studies investigating various types of glycemic control used for preventing development and progression of micro- and macrovascular complications related to DM, with emphasizing importance of selecting individualized therapeutic goals depending on age, duration of disease, comorbid cardiovascular diseases and early compensation of DM. In addition, indications for using insulin therapy during T2DM as well as opportunities of administering domestic genetically engineered insulins are discussed.

Key words: type 2 diabetes mellitus, vascular complications, insulin therapy, genetically engineered insulins



Эндокринология Северо-Запада России – 2015



**УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ,
предлагаем вам принять участие в работе конгресса!**



Организаторы

РОО «Профессиональная медицинская ассоциация эндокринологов Санкт-Петербурга»

Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга

Комитет по здравоохранению правительства Ленинградской области

Дата проведения – 18–20 июня 2015 года

Место проведения – гостиница ParkInn by Radisson Пулковская, площадь Победы, д. 1 (ст. м. «Московская»)

Планируется обсуждение следующих вопросов:

1. Сахарный диабет и его осложнения.
2. Заболевания щитовидной и околощитовидных желез.
3. Заболевания гипоталамо-гипофизарной области.
4. Ожирение.
5. Остеопороз.
6. Заболевания надпочечников.
7. Заболевания половых желез.
8. Патология эндокринных желез при соматических заболеваниях, воздействии профессиональных факторов.
9. Хирургические аспекты эндокринных заболеваний.
10. Организация эндокринологической помощи населению.

К участию в конгрессе приглашаются эндокринологи, врачи общей практики, терапевты, кардиологи, хирурги и др.

В рамках конгресса состоится выставка современных образцов медицинского оборудования и лекарственных препаратов.

Форма участия:

1. Устное сообщение.
Продолжительность сообщения до 15 минут. Уведомление о включении устного доклада в работу конференций оргкомитет вышлет Вам в период с 10 мая по 20 мая 2013 года.
2. Публикация тезисов (ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ БЕСПЛАТНО).
Тезисы принимаются только в электронном виде в текстовом редакторе Word (версия Word 97 и выше). Объем не должен превышать одной страницы текста (формат А4). Межстрочный интервал – одинарный, шрифт Times New Roman, размер 12 кегль. Язык тезисов – русский. Рекомендуемая структура тезисов: цель исследования, материалы и методы, результаты, выводы.

Порядок оформления тезисов

На первой строке помещается название тезисов заглавными буквами, на второй строке – прописными буквами инициалы и фамилии авторов, ниже – организация, город. Тезисы необходимо отправить по электронной почте: it-med@inbox.ru и/или info@baltika21.ru вложенным файлом с пометкой «Тезисы для „Эндокринология Северо-Запада России – 2015“». Вместе с тезисами должна быть предоставлена информация об одном из авторов, с которым оргкомитет может поддерживать контакт. Тезисы будут опубликованы в специальном сборнике.

Срок подачи тезисов до 17 апреля 2015 г.

Условия участия в конференции

Регистрационный взнос составляет **1700 рублей** (НДС не облагается).

Регистрационная форма на сайте www.baltika21.ru

Взнос дает право на получение материалов конгресса, одного сборника тезисов, фирменной сумки, именного бейджа, сертификата участника, питания во время работы конгресса, компакт-диска с фотографиями работы конгресса. Получение вышеуказанных материалов конгресса для членов Ассоциации эндокринологов Санкт-Петербурга не требует оплаты регистрационного взноса

Технический комитет ООО «Ком-Форум», тел. +7 (812) 310-11-97



Преимущества интенсифицированного гликемического контроля: результаты исследований ADVANCE и ADVANCE-ON

Н.А. Петунина, Л.В. Трухина, Е.В. Гончарова

Адрес для переписки: Нина Александровна Петунина, napetunina@mail.ru

Результаты наблюдательного исследования ADVANCE-ON, в котором приняли участие 8494 пациента из группы сахароснижающей терапии (84% выживших пациентов, завершивших исследование ADVANCE), показали, что интенсивная терапия позволяет достичь долгосрочного снижения риска развития терминальной стадии хронической болезни почек.

Ключевые слова: сахарный диабет, интенсивный контроль, препараты сульфонилмочевины, Гликлазид

Количество больных сахарным диабетом (СД) в мире непрерывно увеличивается, вследствие чего заболевание становится важнейшей медицинской, социальной и экономической проблемой. При этом, по данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), на СД 2 типа приходится около 90% случаев [1]. Заболевание обычно манифестирует после 40 лет (иногда ранее), то есть затрагивает население трудоспособного возраста.

В течение многих лет СД 2 типа может протекать бессимптомно и быть диагностирован случайно – при выявлении повышенного уровня глюкозы в крови или моче или возникновении связанных с диабетом осложнений.

Характерные для СД 2 типа осложнения подразделяют на следующие группы [2]:

- ✓ микроангиопатии (нефропатия и ретинопатия);
- ✓ макроангиопатии (ишемическая болезнь сердца, цереброваску-

лярная болезнь и хронические облитерирующие заболевания периферических артерий);

- ✓ нейропатия;
- ✓ синдром диабетической стопы;
- ✓ остеоартропатия.

К моменту манифестации СД 2 типа примерно у половины больных уже выявляются хронические осложнения.

Необходимо отметить, что 20-летнее исследование UKPDS продемонстрировало преимущества стратегии интенсивного лечения и в отношении снижения риска развития осложнений [2, 3]. Так, 10-летний период наблюдения после завершения исследования показал значительное уменьшение риска инфаркта миокарда и микрососудистых осложнений в группе интенсивного контроля гликемии. Анализ эффективности затрат свидетельствовал о том, что средства, сэкономленные в результате снижения риска развития диабетических осложнений, превосходят затраты на приобретение препаратов для интенсификации лечения [3, 4].

Сегодня терапия заболевания в России основывается на положениях Консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа (2011). Этот документ разрабатывался с учетом данных крупнейших многоцентровых рандомизированных клинических исследований (ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS и др.), а также мировых рекомендаций по лечению СД 2 типа [5].

Целью лечения СД 2 типа является безопасное достижение метаболического контроля, то есть поддержание оптимальных для пациента целевых значений гликемии, липидного обмена и артериального давления (АД). При этом целевые значения должны устанавливаться с учетом возраста пациента, длительности заболевания, наличия/выраженности осложнений, а выбор тактики лечения – основываться на исходном уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) и скорости достижения целевых значений глюкозы в крови и HbA1c [2]. Недостижение целевых значений служит основанием для интенсификации лечения [2, 6, 7].

Статистика показывает, что лишь малая часть пациентов достигает целевых значений глюкозы и HbA1c. В связи с этим очевидно необходимость изменения подходов к лечению СД.

Поскольку для СД 2 типа характерно нарушение секреции инсу-



Эндокринология

лина в сочетании с инсулинорезистентностью, а дефект секреции инсулина в первую очередь характеризуется нарушением второй фазы секреции инсулина, назначение препаратов сульфонилмочевины (СМ), несомненно, является оправданным.

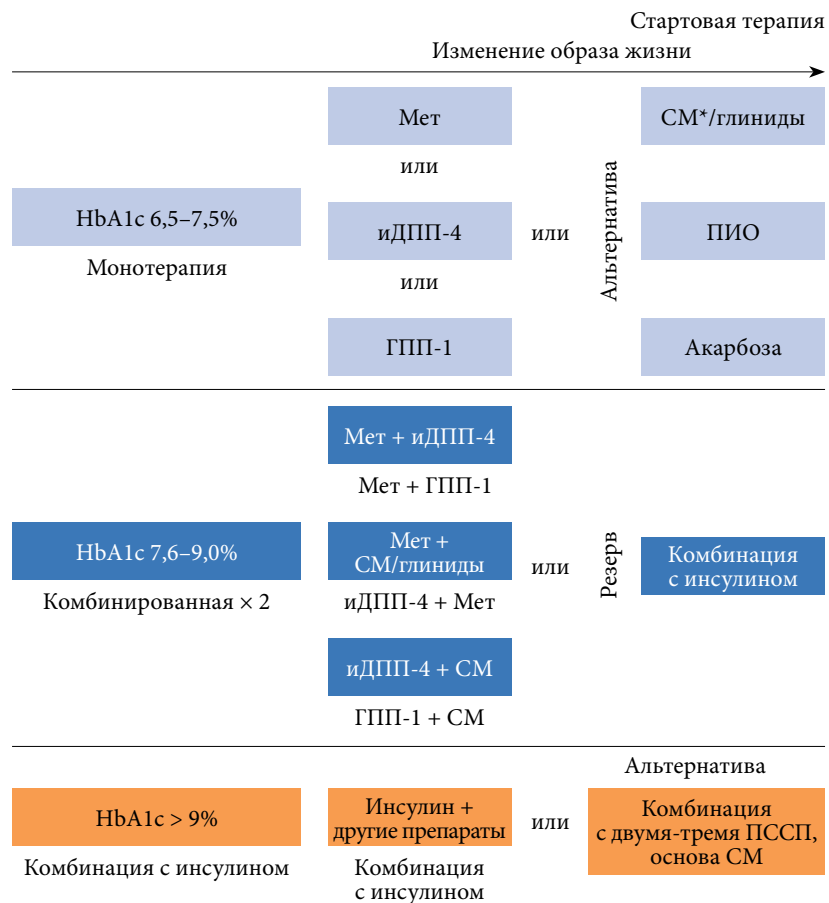
Согласно Консенсусу-2011 препараты СМ занимают ведущие позиции в комбинированной сахароснижающей терапии (рис. 1). Кроме того, они служат основой двух- и трехкомпонентной комбинации пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) [5].

Механизмы действия препаратов СМ на уровне бета-клеток поджелудочной железы изучались в течение многих лет. Важнейшая роль в регуляции секреции инсулина отводится аденозинтрифосфат-зависимым калиевым каналам, которые состоят из рецепторного звена и внутренней части (Kir 6.2). Препараты СМ селективно связываются с SUR-1-рецепторами бета-клеток, которые являются рецепторной частью аденозинтрифосфатзависимых K⁺-каналов. Отмечено, что разные препараты СМ имеют особенности фармакодинамики и фармакокинетики, которые и определяют различия их сахароснижающей активности и безопасности. Очевидно, что избыточная секреция, вызываемая некоторыми препаратами, приводит к увеличению риска развития гипогликемии и истощению секреторной функции бета-клеток.

Особый интерес представляет исследование ADVANCE. Это рандомизированное контролируемое исследование с факториальным дизайном. В нем участвовали 215 медицинских центров

20 стран мира. Общее количество пациентов – 11 140. Изучалось влияние двух видов терапии на показатели метаболического обмена и конечные точки: развитие микрососудистых осложнений (впервые выявленные или прогрессирующие нефро- и ретинопатии) и смерть от сердечно-сосудистых причин. Пациенты были разделены на две группы: интенсивной терапии (Гликлазид МВ) и стандартной терапии, утвержден-

ной местными рекомендациями по терапии СД 2 типа. Через пять лет наблюдения средний уровень HbA1c в группе интенсивной терапии составил 6,5 против 7,3% в группе стандартной терапии (табл. 1). В результате целевые значения гликемии, которые были получены в исследовании UKPDS и на которых основывались предыдущие рекомендации по лечению СД 2 типа, были пересмотрены. Таким образом, исследование



* Кроме глибенкламида.

Примечание. Мет – метформин, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1, ПИО – пиоглитазон.

Рис. 1. Стратегия терапии СД 2 типа согласно Консенсусу-2011

Таблица 1. Значение HbA1c в исследовании ADVANCE и наблюдательной фазе ADVANCE-ON

Визит	Значение HbA1c в группах, %	
	стандартная терапия	интенсивная терапия
До рандомизации	7,5 ± 1,5	7,5 ± 1,6
Последний в ADVANCE	7,3 ± 1,1	6,5 ± 0,8
Первый в ADVANCE-ON	7,3 ± 1,3	7,3 ± 1,4
Последний в ADVANCE-ON	7,4 ± 1,3	7,2 ± 1,2



ADVANCE стало новым этапом в понимании целей и задач сахароснижающей терапии.

Кроме того, в первой группе снизился риск развития микрососудистых осложнений – -14% [6, 8–10] (табл. 2).

Исследование также показало, что более интенсивный контроль гликемии достоверно уменьшает прогрессирование и риск развития нефропатии и макроальбуминурии, которая является доказанным маркером сердечно-сосудистого риска, – на 21 и 30% соответственно.

Необходимо отметить, что на фоне интенсификации терапии увеличилось количество эпизодов гипогликемии, однако общий риск развития этого осложнения был низок (50% случаев). При этом по сравнению с исследованием UKPDS в аналогичных группах доля пациентов с эпизодами/эпизодом тяжелой гипогликемии в исследовании ADVANCE за каждый год наблюдения была в три раза меньше [11–14].

Исследование ADVANCE также продемонстрировало, что Гликлазид МВ одинаково эффективен в отношении снижения показателей HbA1c у пациентов как с нормальной массой тела, так и с избыточной. В исследовании также была доказана стойкая и долговременная эффективность Гликлазида МВ у пациентов старше 70 лет, которая сочеталась с хорошими показателями безопасности (риск развития гипогликемических состояний).

Гликлазид МВ продемонстрировал эффективность в том числе у пациентов с уровнем HbA1c $\geq 10\%$.

Учитывая, что для больных СД 2 типа особенно важна оценка прогноза риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в 2010 г. была запущена дополнительная наблюдательная фаза исследования (ADVANCE-ON). В ней участвовали 172 из 215 клинических центров, принимавших участие в исследовании ADVANCE. Основными конечными точками исследования ADVANCE-ON

были смерть от любой причины и основные макрососудистые осложнения (нефатальный инфаркт и инсульт, а также смерть от любой сердечно-сосудистой причины). Результаты исследования ADVANCE-ON в группе сахароснижающей терапии и группе антигипертензивной терапии были представлены на ежегодном собрании Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) 14–19 сентября 2014 г. в Вене. Авторы работы отметили, что группа сахароснижающей терапии не показала долгосрочных положительных эффектов интенсивного гликемического контроля в отношении снижения риска развития макрососудистых осложнений и ретинопатии, однако в ней значимо сократилось число случаев развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) (относительный риск (ОР) 0,54 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,34–0,85, $p < 0,01$) (рис. 2, табл. 3).

Таблица 2. Основные характеристики пациентов в исследовании ADVANCE и наблюдательной фазе ADVANCE-ON

Показатель	Исследование ADVANCE		Наблюдательная фаза ADVANCE-ON	
	стандартная терапия (n = 5569)	интенсивная терапия (n = 5571)	стандартная терапия (n = 4211)	интенсивная терапия (n = 4283)
Возраст*, лет	66 ± 6	66 ± 6	66 ± 6	65 ± 6
Возраст начала СД*, лет	58 ± 9	58 ± 9	58 ± 9	58 ± 9
ГПН*, ммоль/л	8,5 ± 2,8	8,5 ± 2,8	8,5 ± 2,7	8,4 ± 2,7
Систолическое АД*, мм рт. ст.	145 ± 21	145 ± 22	144 ± 21	144 ± 21
Диастолическое АД*, мм рт. ст.	81 ± 11	81 ± 11	80 ± 11	80 ± 11
Макрососудистые осложнения, абс. (%)	1796 (32)	1794 (32)	1301 (31)	1274 (30)
Микрососудистые осложнения, абс. (%)	584 (11)	571 (10)	415 (10)	385 (9)
Креатинин сыворотки*, мг/дл	87 ± 27	86 ± 24	85 ± 22	84 ± 22

* Среднее значение показателя.

Примечание. ГПН – глюкоза плазмы натощак.

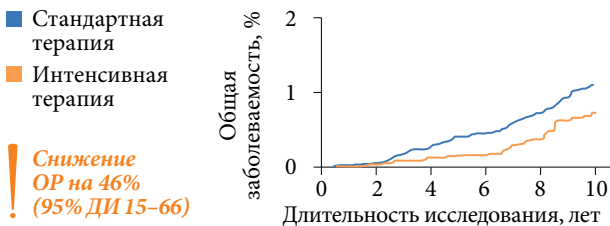


Рис. 2. Сравнительная характеристика групп интенсивной и стандартной терапии в отношении риска развития терминальной стадии ХБП за весь период наблюдения

Таблица 3. Частота развития терминальной стадии ХБП за весь период наблюдения (группа интенсивной терапии против группы стандартной терапии)

Показатель	Во время исследования (5 лет)	После исследования (5,4 года)	За весь период (9,9 года)
Количество событий, абс.	7 против 20	22 против 33	29 против 53
ОР (95% ДИ)	0,33 (0,15–0,83)	0,65 (0,38–1,11)	0,54 (0,34–0,85)

ADVANCE-ON¹

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PRETERAX AND DIABETON[®] MR CONTROLLED EVALUATION
POST-TRIAL OBSERVATIONAL STUDY

10 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

ДИАБЕТОН[®] МВ 60



Шаг вперед в лечении ваших пациентов с диабетом 2 типа:

- ➔ **Впервые выявленный диабет²**
- ➔ **Диабет, неконтролируемый метформином²**
- ➔ **Уникальная защита почек¹ на протяжении длительного времени**



Краткая инструкция по применению ДИАБЕТОН[®] МВ

Международное непатентованное название: Гликлазид. **Лекарственная форма.** Таблетки с модифицированным высвобождением. **Состав.** Одна таблетка содержит: *Активное вещество:* гликлазид — 60,0 мг вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Гликлазид является производным сульфонилмочевины, гипогликемическим препаратом для приёма внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Гликлазид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулируя секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса. Повышение концентрации постпрандиального инсулина и C-пептида сохраняется после 2 лет терапии. Помимо влияния на углеводный обмен гликлазид оказывает гемоваскулярные эффекты. *Влияние на секрецию инсулина.* При сахарном диабете 2 типа препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи или введением глюкозы. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. *Профилактика осложнений сахарного диабета:* снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гликлазиду, другим производным сульфонилмочевины; сульфаниламидам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; тяжелая почечная или печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); прием миконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); беременность и период кормления грудью (см. раздел «Беременность и период кормления грудью»); возраст до 18 лет. В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Диабетон[®] МВ не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Не рекомендуется применять в комбинации с фенилбутазоном или даназолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью.** Пожилой возраст, нерегулярное и/или несбалансированное питание, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, гипотиреоз, надпочечниковая или гипопитуитарная недостаточность, почечная и/или печеночная недостаточность, длительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), алкоголизм. **Беременность и период кормления грудью.** Опыт применения гликлазида во время беременности отсутствует. Кормление грудью во время терапии препаратом противопоказано. **Способ применения и дозы.** **Препарат предназначен только для лечения взрослых.** Рекомендуемую дозу препарата следует принимать внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30–120 мг (1/2 – 2 таблетки) в один приём. Рекомендуется проглотить таблетку или половину таблетки целиком, не разжевывая и не измельчая. При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием, пропущенную дозу следует принять на следующий день. Как и в отношении других гипогликемических лекарственных средств, дозу препарата в каждом случае необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы крови и HbA_{1c}. **Побочное действие.** Учитывая опыт применения гликлазида, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов. *Гипогликемия.* Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, препарат Диабетон[®] МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и особенно, если прием пищи пропущен. *Другие побочные эффекты.* Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их. Более подробная информация размещена в инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка.** При передозировке производными сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия. Возможно развитие тяжелых гипогликемических состояний, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими нарушениями. При появлении таких симптомов необходимо оказание скорой медицинской помощи и немедленная госпитализация. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** 1) Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии: Миконазол, Фенилбутазон, Этанол[®]; 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови: Даназол, Хлорпромазин, Глюкокортикостероиды, Ритондир, сальбутамол, тербуталин (внутривенное введение); 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание: Антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усиливать действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата Диабетон[®] МВ пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии. **Форма выпуска.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/Ал. По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

¹ Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.

1. ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358:2560–2572.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Диабетон МВ, 2013 год

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ «Лаборатории Сервье Индастри», Франция. 000 «Сердикс», Россия



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел. (495) 937 0700, факс: (495) 937 0701.



В группе интенсивного контроля были получены ОР и 95% ДИ для основных макрососудистых событий, основных клинических макрососудистых осложнений и фотокоагуляции сетчатки и/или связанной с диабетом слепоты, которые составили 1,00 (0,92–1,08), 0,92 (0,80–1,05) и 0,97 (0,83–1,13) соответственно. Эти данные отличаются от данных, полученных после долгосрочного наблюдения в исследовании UKPDS. Предположительно это связано с тем, что в исследовании UKPDS пациенты

были моложе и имели небольшой стаж диабета по сравнению с пациентами в исследовании ADVANCE.

Следовательно, назначение интенсифицированной терапии в дебюте заболевания может способствовать улучшению прогноза в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [14]. В заключение необходимо отметить, что благодаря исследованиям ADVANCE, GUIDE, DIAMOND, EASYDIA, Ramadan Study были получены данные об эффектив-

ности и безопасности Гликлазида МВ в комбинированной терапии СД 2 типа, а также выявлены преимущества интенсифицированной сахароснижающей терапии. Наблюдательная фаза ADVANCE-ON продемонстрировала, что интенсифицированная терапия в долгосрочной перспективе не снижает и не увеличивает смертность пациентов от любых причин, а также не влияет на макрососудистые осложнения, однако приводит к сокращению случаев развития терминальной стадии ХБП. ☼

Литература

1. Diabetes Atlas. 5th ed. International Diabetes Federation, Brussels, 2011 // www.idf.org/diabetesatlas/news/fifth-edition-release (Accessed November 2011).
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-й вып. М., 2013.
3. Turner R.C., Holman R.R. The UK Prospective Diabetes Study. UK Prospective Diabetes Study Group // *Ann. Med.* 1996. Vol. 28. № 5. P. 439–444.
4. Gaede P., Valentine W.J., Palmer A.J. et al. Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. № 8. P. 1510–1515.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* 2011. № 4. С. 6–17.
6. Петунина Н.А. ADVANCE – движение вперед // *Фарматека.* 2010. № 3. С. 32–38.
7. Петунина Н.А. Лечение больных сахарным диабетом типа 2: проблемы и пути их решения // *Современные аспекты фармакотерапии эндокринных заболева-*
- ний / под ред. М.Б. Анциферова. М.: Бионика, 2012. С. 84–91.
8. Chalmers J., Zoungan S., Ninomiya T. et al. New results from ADVANCE // *IDF Congress Invited Talk.* Monreal, Canada, 2009.
9. Kengne A.P., Patel A., Colagiuri S. et al. Derivation of the ADVANCE models for predicting the risk of major cardiovascular disease in people with diabetes // *IDF Congress.* Monreal, Canada, 2009.
10. Stern M.P. The effect of glycemic control on the incidence of macrovascular complications of type 2 diabetes // *Arch. Fam. Med.* 1998. Vol. 7. № 2. P. 155–162.
11. Schramm T.K., Gislason G.H., Norgaard M.L. et al. Risk of death differs according to type of oral glucose-lowering therapy in patients with diabetes and a previous myocardial infarction: a nationwide study // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. Suppl. P. 304. Abstract.
12. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
13. Control Group, Turnbull F.M., Abraira C. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2009. Vol. 52. № 11. P. 2288–2298.
14. Zoungas S., Chalmers J., Neal B. et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 15. P. 1392–1406.

Advantages of Intensified Glycemic Control: Results of ADVANCE and ADVANCE-ON Studies

N.A. Petunina, L.V. Trukhina, E.V. Goncharova

Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Nina Aleksandrovna Petunina, napetunina@mail.ru

The results of the ADVANCE-ON observational study with 8494 patients receiving hypoglycemic therapy (84% survived patients who completed the ADVANCE study) demonstrated that intensive therapy allowed to reach a long-lasting lowering of risk for development of terminal stage of chronic renal disease.

Key words: diabetes mellitus, intensified control, sulfonyl ureas, Gliclazide



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

22-25 сентября 2015 года
Москва

Ленинский пр., д.32А
(Российская академия наук) ★



www.scardio.ru



Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт
им. М.Ф. Владимирского

Метформин пролонгированного действия как препарат первого выбора в лечении сахарного диабета 2 типа

И.В. Мисникова

Адрес для переписки: Инна Владимировна Мисникова, inna-misnikova@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Именно поэтому лечение должно быть направлено на снижение риска поздних сосудистых осложнений. За последние годы опубликован ряд статей, в которых проанализирован риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема различных сахароснижающих препаратов. Он оказался выше у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины, нежели у пациентов, получавших метформин. Метформин обладает не только минимальным риском развития гипогликемии, но кардиопротективными свойствами. Кроме того, доказано положительное влияние метформина на функцию печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Препарат метформина пролонгированного действия – Глюкофаж Лонг позволяет уменьшить кратность приема, повысить приверженность лечению, а также снизить риск развития неблагоприятных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые риски, метформин

Статистика показывает, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний выше у лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа, чем у лиц без диабета [1]. Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смерти указанных больных. Именно поэтому предотвраще-

ние микро- и макрососудистых осложнений является одной из целей лечения СД 2 типа. Приоритет сердечно-сосудистой протекции подчеркивается и в последнем консенсусе Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (2015) [2]: контроль гликемии остается ос-

новной задачей лечения, однако она должна решаться в комплексе с программой по снижению сердечно-сосудистых рисков, включающей отказ от курения и переход к здоровому образу жизни, контроль гликемии, оптимизацию липидного профиля – как правило с использованием статинов, в ряде случаев антитромбоцитарную терапию. Таким образом, лечение СД 2 типа должно быть направлено на снижение риска поздних сосудистых осложнений, что позволит уменьшить риск инвалидизации и увеличить продолжительность жизни пациентов.

Еще в 1998 г. исследование UKPDS продемонстрировало снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии метформином по сравнению с диетотерапией, терапией препаратами сульфонилмочевины и инсулином [3]. Позднее E. Selvin и соавт., проведя метаанализ 40 исследований, подтвердили, что прием метформина снижает риск сердечно-сосудистой смерти (ССС) по сравнению с приемом других сахароснижающих препаратов [4]. Согласно данным регистра REACH, терапия метформином у больных СД 2 типа с атеротромбозом была ассо-



цирована со снижением риска смерти на 24% [5]. Преимущества метформина в отношении сокращения смертности были отмечены и у больных старше 65 лет, пациентов с сердечной недостаточностью, клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² и др. Неудивительно, что большинство международных и национальных алгоритмов лечения СД 2 типа рекомендуют метформин в качестве сахароснижающего препарата первой линии [6, 7].

За последние годы опубликован ряд статей, в которых проанализирован риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема различных сахароснижающих препаратов. Оказалось, что указанный риск выше у пациентов, принимавших препараты сульфонилмочевины.

Так, согласно результатам исследования, проведенного в Шотландии (n = 5730), риск общей смерти (ОС) и ССС за восемь лет наблюдения был на 43% выше у больных СД 2 типа, получавших препараты сульфонилмочевины, по сравнению с получавшими метформин (относительный риск (ОР) ОС -1,43 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,15–1,17) и ОР ССС -1,70 (95% ДИ 1,18–2,45)) [8].

Анализ данных Государственного регистра больных сахарным диабетом на территории Московской области также показал, что у пациентов, которые после постановки диагноза СД 2 типа принимали препараты сульфонилмочевины, по сравнению с пациентами, которые принимали метформин, через пять лет риск ОС и ССС был выше в 2 раза (p < 0,01), развития инфаркта миокарда (ИМ) – в 4,6 раза (p < 0,01), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – в 3 раза (p < 0,01), смерти от ОНМК – в 5 раз (p < 0,05) [9]. Такие показатели могут быть связаны с повышенным риском гипогликемических реакций на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины. У метформина указанный риск минимален.

Хроническая гипергликемия усиливает окислительный стресс, что приводит к повреждению эндотелия сосудов. Эндотелиальная дисфункция считается ранним проявлением патологии сосудов у больных СД и фактором, инициирующим развитие атеросклероза. Таким образом, улучшение функции эндотелия сосудов способствует профилактике поздних осложнений СД.

Метформин улучшает функцию эндотелия сосудов, возможно, через активацию аденозин-5-монофосфат активированной протеинкиназы [10], угнетение факторов воспаления [11], снижение окислительного стресса [12]. Скорее всего, благодаря этому и достигается дополнительный кардиопротективный эффект.

Исследование S. Wu и соавт. продемонстрировало, что метформин в большей степени улучшает эндотелиальную функцию у больных СД 2 типа, чем пиоглитазон, при сравнимом эффекте по снижению гликемии и инсулинорезистентности [13]. Так, после 12 месяцев лечения дилатация плечевой артерии после пробы с реактивной гиперемией и введения нитроглицерина была больше в группе метформина. Кроме того, на фоне приема метформина в большей степени повысился уровень оксида азота. Метформин действует на два патогенетических звена нарушения углеводного обмена. Во-первых, снижает продукцию глюкозы печенью, которая ассоциирована с гипергликемией натощак [14]. Этот эффект связан с подавлением глюконеогенеза [15]. Во-вторых, препарат влияет на периферическую инсулинорезистентность, преимущественно скелетных мышц.

Кроме того, метформин обладает нейтральным действием в отношении массы тела, а в ряде случаев даже снижает ее.

Недавно были получены данные о том, что метформин может подавлять процессы, инициирующие канцерогенез. Молекулярные мишени для метформина в раковых клетках (mammalian target

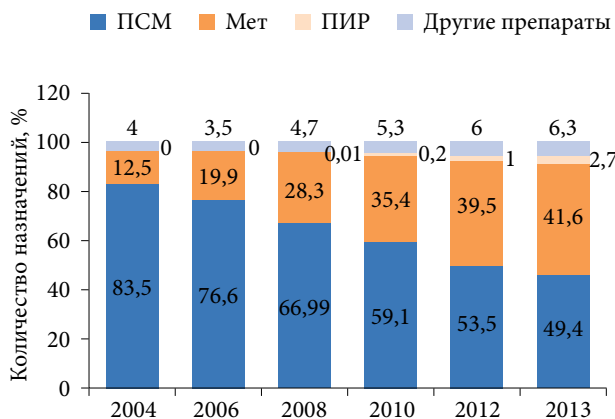
of rapamycin – mTOR, HER2) аналогичны тем, что используются для направленной терапии рака. Высокий профиль безопасности метформина потенциально может стать дополнительным преимуществом при выборе средств профилактики некоторых видов рака и его рецидивов. При этом рассматривается как прямое (неинсулинозависимое) противораковое действие метформина, так и не прямое (инсулинозависимое) [16].

Метаанализ 28 исследований показал, что прием метформина ассоциирован с более низким риском смерти от всех причин у онкологических больных с СД 2 типа, особенно при раке груди (ОР 0,70 (95% ДИ 0,55–0,88), p = 0,003), колоректальном раке (ОР 0,70 (95% ДИ 0,59–0,84), p < 0,001), раке яичников (ОР 0,44 (95% ДИ 0,30–0,64), p < 0,001) и эндометрия (ОР 0,49 (95% ДИ 0,32–0,73), p = 0,001)[17].

Ряд экспериментальных моделей свидетельствует о том, что выраженного противоопухолевого эффекта можно достичь при использовании очень высоких (выше клинических) доз метформина. С целью получения высоких внутриопухолевых концентраций препарата могут быть использованы новые способы доставки действующего вещества, например нанокapsулы или микрочастицы [18]. Метформин также оказывает положительное воздействие на функцию печени. Известно, что инсулинорезистентность играет ведущую роль в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени, и больные СД 2 типа часто страдают этим заболеванием. Прием метформина приводит к снижению уровня печеночных ферментов и улучшению показателей метаболизма [19].

Установлена связь между инсулинорезистентностью и развитием деменции. Метформин продемонстрировал эффективность и в отношении уменьшения риска развития когнитивных нарушений. Так, в Сингапуре оценивали риск развития когнитивных

эндокринология



Примечание. ПСМ – препараты сульфонилмочевины, Мет – метформин, ПИР – препараты инкретинового ряда.

Рисунок. Назначение препаратов неинсулинового ряда у больных СД 2 типа с 2004 по 2013 г.

нарушений у 365 лиц в возрасте от 55 лет и старше. Период наблюдения – более четырех лет. Группы были стандартизированы по ряду факторов, способных повлиять на когнитивную функцию (возрасту, длительности диабета, уровню глюкозы в крови натощак, сосудистым факторам риска). У пациентов, принимавших метформин, риск развития когнитивных нарушений был на 51% ниже по сравнению с пациентами, не принимавшими препарат (ОР 0,49 (95% ДИ 0,25–0,95)) [20]. Сегодня метформин является одним из часто назначаемых сахароснижающих препаратов для лечения СД 2 типа в мире. Число принимающих метформин растет и в России. Так, по данным Государственного регистра больных сахарным диабетом на территории Московской области, за последние десять лет доля назначений метформина увеличилась с 12,5 до 41,6%, тогда как доля препаратов сульфонилмочевины сократилась

с 83,5 до 49,4% (рисунок) [21]. Данная тенденция отчетливо прослеживается среди больных с впервые выявленным заболеванием: число назначений метформина за этот период увеличилось на 40,7% (с 17,6% в 2004-м до 58,3% в 2013-м).

Недостатками традиционной формы метформина являются достаточно высокий риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (20–30%) и необходимость приема несколько раз в день. Последнее снижает приверженность пациентов терапии.

Если учитывать наличие сопутствующих заболеваний и осложнений у пациентов с СД 2 типа и, как следствие, необходимость принимать сразу несколько препаратов, снижение кратности приема лекарственного средства может повысить приверженность лечению. В исследовании J. Wu изучалась взаимосвязь комплаентности пациентов и частоты смертей. У больных, получавших пять и более препаратов по поводу хронических заболеваний, смертность при комплаентности более 66% была ниже на 61% по сравнению с пациентами, у которых комплаентность составляла 34–66%, и в 2,8 раза по сравнению с пациентами с комплаентностью 0–33% [22].

Глюкофаж Лонг – препарат метформина пролонгированного действия. В данной лекарственной форме используется система постепенной диффузии метформина через гелевый барьер GelShield. Таблетка Глюкофажа Лонг в желудке подвергается гидратации и набухает, после чего действующее вещество начинает медленно высвобождаться. Время достижения максимальной концентрации Глюкофажа Лонг в плазме состав-

ляет 7 часов, традиционного метформина – 2,5 часа.

Глюкофаж Лонг принимается один раз в день (вечером). Риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ на фоне его приема гораздо ниже по сравнению с использованием традиционной формы метформина. В исследовании L. Blonde и соавт. было показано, что у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа за год терапии Глюкофажем Лонг уменьшилась частота любых нежелательных явлений со стороны ЖКТ на 50%, а диареи на 75% (по сравнению с терапией традиционными формами метформина) [23]. При этом переход на терапию Глюкофажем Лонг повышает приверженность лечению. В ретроспективном наблюдательном исследовании таковая при приеме метформина замедленного высвобождения составила 81% (против 61% при приеме метформина обычного высвобождения). Кроме того, отмечена тенденция к достижению более низкого уровня гликированного гемоглобина в группе Глюкофажа Лонг (8,4 и 9,1% соответственно, $p = 0,74$).

Таким образом, современная концепция лечения СД 2 типа предполагает обязательный учет сердечно-сосудистых рисков и подбор терапии, направленной на снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений. Этим требованиям отвечает Глюкофаж Лонг. Кроме того, прием метформина пролонгированного действия позволяет снизить риск развития неблагоприятных побочных реакций со стороны ЖКТ, сократить частоту приема препарата до одного раза в день и, как следствие, повысить приверженность лечению. ☺

Литература

1. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the US. Washington, 2011.
2. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association

for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.

3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
4. Selvin E., Bolen S., Yeh H.C. et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 19. P. 2070–2080.



УНИКАЛЬНАЯ ФОРМА МЕТФОРМИНА
ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ¹

ГЛЮКОФАЖ®

метформин пролонгированного действия



ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ уровня
глюкозы в крови в течение суток²

ЛУЧШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ в сравнении
с обычной формой метформина²

УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ один раз в сутки^{3,4}

ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ
пациентов терапии⁵



Информация для специалистов здравоохранения. Сокращённая инструкция по медицинскому применению ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ (Метформин). Регистрационное удостоверение: для дозировки 500 мг ЛСР-002098/10, для дозировки 750 мг ЛП-000509. ФАРМГРУППА(б): гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения. Таблетки пролонгированного действия, 500 мг, 750 мг. ПОКАЗАНИЯ: сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома; почечная недостаточность или нарушение функции почек (С_к креатинина <60 мг/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), шок; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; беременность; лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе); применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная урография, ангиография) (см. «Взаимодействие»); соблюдение гипокалорийной диеты (1000 ккал/сут); детский возраст до 18 лет. С осторожностью: лица старше 60 лет, выполняющие тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; период грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина. Доза препарата Глюкофаж® Лонг в форме таблеток пролонгированного действия подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы крови. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: со стороны нервной системы: часто – нарушение вкуса (металлический привкус во рту); со стороны ЖКТ: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Лактоацидоз является редким, но серьезным осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять клиренс креатинина в сыворотке: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек и 2–4 раза в году у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: по рецепту. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Претензии потребителей направлять по адресу: ООО «Нинкомед Дистрибушн Сентэ», 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1. Тел.: (495) 937-5511; факс: (495) 502-16-25. www.nycomed.ru; russia@takeda.com.

Ссылки: 1. GelShield Diffusion System. Патент W099/47128. 2. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinaltolerability of extended release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565-72. 3. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended release metformin formulation. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44(7): 721-729. 4. Инструкция по применению 5. Donnelly L.A. Diabetes, obesity and Metabolism 2009; 11: 338-342.



5. Roussel R., Travert F., Pasquet B. et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis // Arch. Intern. Med. 2010. Vol. 170. № 21. P. 1892–1899.
6. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. № 6. P. 1364–1379.
7. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013 // Endocr. Pract. 2013. Vol. 19. № 2. P. 327–336.
8. Evans J.M., Ogston S.A., Emslie-Smith A., Morris A.D. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin // Diabetologia. 2006. Vol. 49. № 5. P. 930–936.
9. Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А. Риски общей и сердечно-сосудистой смертности, а также инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от вида стартовой сахароснижающей терапии // Сахарный диабет. 2009. № 4. С. 72–79.
10. Isoda K., Young J.L., Zirlik A. et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappa B in human vascular wall cells // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006. Vol. 26. № 3. P. 611–617.
11. Davis B.J., Xie Z., Viollet B., Zou M.H. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase // Diabetes. 2006. Vol. 55. № 2. P. 496–505.
12. Detaille D., Guigas B., Chauvin C. et al. Metformin prevents high-glucose-induced endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition-dependent process // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 7. P. 2179–2187.
13. Wu S., Li X., Zhang H. Effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes // Exp. Ther. Med. 2014. Vol. 7. № 5. P. 1349–1353.
14. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 137. № 1. P. 25–33.
15. Hundal R.S., Krssak M., Dufour S. et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes // Diabetes. 2000. Vol. 49. № 12. P. 2063–2069.
16. Del Barco S., Vazquez-Martin A., Cufi S. et al. Metformin: multi-faceted protection against cancer // Oncotarget. 2011. Vol. 2. № 12. P. 896–917.
17. Zhang Z.J., Li S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 8. P. 707–710.
18. Aldea M., Craciun L., Tomuleasa C. et al. Repositioning metformin in cancer: genetics, drug targets, and new ways of delivery // Tumour Biol. 2014. Vol. 35. № 6. P. 5101–5110.
19. Rouabhia S., Milic N., Abenavoli L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: safety, efficacy and mechanism // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 8. № 4. P. 343–349.
20. Ng T.P., Feng L., Yap K.B. et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes // J. Alzheimers Dis. 2014. Vol. 41. № 1. P. 61–68.
21. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А., Древаль А.В. Структура сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа в Московской области (2004–2013 гг.) // Альманах клинической медицины. 2015. № 1.
22. Wu J.Y., Leung W.Y., Chang S. et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial // BMJ. 2006. Vol. 333. № 7567. P. 522.
23. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A. et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. № 4. P. 565–572.

Extended Release Metformin as a First-Choice Drug in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

I.V. Misnikova

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute

Contact person: Inna Vladimirovna Misnikova, inna-misnikova@mail.ru

Cardiovascular diseases represent a lead cause of death among patients with type 2 diabetes mellitus. It explains the reason why treatment should be directed to lowering risk of late vascular complications. Over the last years, a number of papers has been published which analyzed a risk of unfavorable cardiovascular events developed after using various glucose-lowering drugs. It turned out to be higher in patients receiving sulfonylurea medications than in metformin-treated patients. Metformin is characterized both by the minimum risk for development of glycemia as well as cardioprotective properties. Moreover, it was proved to have a positive influence on hepatic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Extended release metformin preparation known as Glucophage Long allows to reduce dosage frequency, improve compliance with treatment as well as lower a risk of developing adverse reactions associated with GI-tract.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risks, metformin



KST
interforum

14th European Congress of Internal Medicine

MOSCOW
Crocus Expo
2015
14–16 October

14-й Европейский конгресс по внутренней медицине

Организаторы

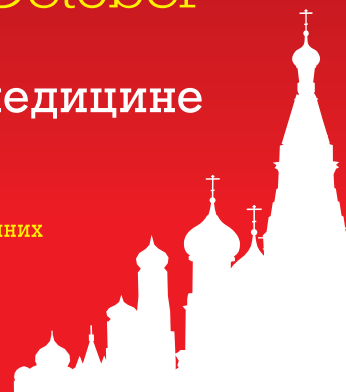
Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Европейская федерация внутренней медицины (EFIM)

В программе конгресса

Примут участие ведущие ученые в области внутренних болезней из более 30 европейских стран

Подробнее на сайте: www.efim2015.org



Календарь мероприятий РНМОТ

- 2-3 апреля, Пермь
XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.perm2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо
X Национальный конгресс терапевтов
www.congress2015.rnmot.ru
- 16-17 апреля, Нижний Новгород
III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nnovgorod.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо
14th European Congress of Internal Medicine
www.efim2015.org
- 20-21 мая, Пятигорск
XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.pytigorsk2015.rnmot.ru
- 26-27 ноября, Ростов-на-Дону
IV Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov2015.rnmot.ru
- 28-29 мая, Барнаул
XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.barnaul2015.rnmot.ru

140
лет

со дня рождения
М.П. Кончаловского

2015

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



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

Постпрандиальная гликемия и сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа

С.В. Подачина

Адрес для переписки: Светлана Васильевна Подачина, svetlo-vodoley@mail.ru

Сахарный диабет характеризуется развитием сердечно-сосудистых осложнений. Их причина – хроническая гипергликемия.

Патобиохимические процессы, связанные с гипергликемией, приводят к функциональным и структурным изменениям тканей, нарушению кровотока и иннервации, органной патологии. Оценить эффективность лечебных мероприятий, будь то изменение образа жизни, питания, применение пероральных сахароснижающих препаратов или инсулина, невозможно без регулярного контроля гликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, постпрандиальная гликемия, сердечно-сосудистые осложнения, глюкометр

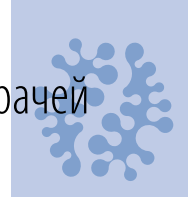
Распространенность сахарного диабета (СД) в мире очень высока. Согласно статистике, сегодня этим заболеванием страдают почти 400 млн человек [1]. Несмотря на достижения в диагностике и лечении СД 1 и 2 типа, его осложнения остаются главной проблемой для многих пациентов.

Среди пациентов трудоспособного возраста диабетическая ре-

тинопатия становится главной причиной слепоты, диабетическая нефропатия – развития терминальной стадии поражения почек, а диабетическая нейропатия – нетравматической ампутации нижних конечностей. Значительно выросла и частота макрососудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт. При этом инфаркт миокарда является основной причиной смерти больных СД.

О связи между степенью гипергликемии и поражением микрососудов сетчатки, почек и периферических нервов свидетельствуют результаты крупных проспективных клинических исследований (DCCT (1993) [2], UKPDS (1998)). Если микрососудистые осложнения возникают в результате токсического воздействия гипергликемии, то макрососудистые обусловлены гипергликемией, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью (ИР), гиперлипидемией, артериальной гипертензией, повышенной агрегацией тромбоцитов, снижением фибринолитической активности крови и другими проявлениями метаболических нарушений [3].

Установлено, что число нефатальных проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) и смертей от нее у больных СД 2 типа в два – четыре раза выше, чем у людей того же возраста, не страдающих данным заболеванием. Главными



факторами, влияющими на развитие ИБС у пациентов с СД, являются ИР и гиперинсулинемия. Однако такие показатели контроля гликемии, как глюкоза крови натощак и гликированный гемоглобин (HbA1c), в полной мере не объясняют растущий риск развития ИБС. Имеют значение также возраст больных, степень физической активности, наследственная предрасположенность, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение.

Кроме того, результаты большого количества клинических исследований показывают, что не менее важен уровень постпрандиальной гликемии [4, 5]. Например, исследование DECODE [6], в котором оценивали риск смерти при разных вариантах гипергликемии, доказало, что постпрандиальный уровень глюкозы – независимый фактор риска, который прогностически более значим, чем уровень HbA1c. Именно поэтому для оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных СД 2 типа необходимо учитывать не только уровень гликемии натощак и HbA1c, но и уровень глюкозы крови через 2 часа после еды [5]. Несомненно, связь между уровнями глюкозы натощак и после еды существует. Неспособность организма справляться с нагрузкой углеводами, нарушение утилизации глюкозы тканями приводят к повышению уровня постпрандиальной гликемии. У больных СД 2 типа отсутствует эндогенный контроль гликемии, поскольку изменен характер

постпрандиальной секреции инсулина.

Предполагают, что величина пиков глюкозы, связанных с приемом пищи, более значима для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2 типа, чем уровень глюкозы натощак. Наличие признаков микроциркуляторных и сосудистых поражений у большинства больных при постановке диагноза свидетельствует о том, что постпрандиальная гипергликемия существовала еще до выявления клинических признаков диабета и в течение длительного времени риск развития осложнений был повышен.

СД 2 типа – гетерогенное заболевание, развитие которого обусловлено сочетанием генетических и средовых факторов. На фоне длительной и прогрессирующей ИР нарушается и снижается функция бета-клеток.

В патогенезе диабета важная роль отводится нарушению ранней фазы секреции инсулина, благодаря которой преодолевается ИР тканей и блокируется гликогенолиз в печени.

Содержание глюкозы в крови в течение суток непостоянно и достигает наибольших значений после еды. Бета-клетка должна выделить столько инсулина, чтобы уровень глюкозы после еды оставался в пределах допустимых значений [6, 7]. Так, у лиц, не имеющих нарушений углеводного обмена или СД, нагрузка глюкозой приводит к немедленной секреции инсулина, который достигает максимальных значений в течение

10 минут (первая фаза), затем следует вторая фаза, при которой указанный максимум достигается через 20 минут. При нарушении толерантности к глюкозе или СД 2 типа возникает сбой этой системы: сокращается или отсутствует первая фаза секреции инсулина. Вторая фаза может быть сохранена или нарушена незначительно (в зависимости от тяжести заболевания).

Доказано, что основная роль в патогенезе сосудистых осложнений при СД принадлежит неферментативному аутоокислению глюкозы, гликированию белков, окислительному стрессу [8]. Однако инициирует эти процессы хроническая гипергликемия.

Высокие уровни глюкозы угнетают функцию бета-клеток. Необходимо отметить, что снижение секреторной функции бета-клеток при гипергликемии обратимо [3]. Исследования показали, что бета-клетки существуют в динамическом состоянии, то есть происходят процессы пролиферации и репликации – адаптация бета-клеток [9]. Однако при хронической гипергликемии адаптационная способность бета-клеток значительно снижается.

Нарушенная секреция инсулина при хронической гипергликемии может быть восстановлена при условии нормализации углеводного обмена. Глюкозотоксичность как результат хронической гипергликемии является одной из причин прогрессирования ИР. В настоящее время гипергликемия и гиперинсулинемия рассматриваются как независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Хроническая гипергликемия запускает ряд патологических механизмов: активацию полиолового шунта с повышенным синтезом сорбитола и развитием тканевого отека, увеличение образования конечных продуктов гликирования, активности протеиназы С [3, 7]. В результате происходит интенсивное образование свободных радикалов, высокореактивных соединений, повреждающих

Несомненно, связь между уровнями глюкозы натощак и после еды существует. Неспособность организма справляться с нагрузкой углеводами, нарушение утилизации глюкозы тканями приводят к повышению уровня постпрандиальной гликемии. У больных СД 2 типа отсутствует эндогенный контроль гликемии, поскольку изменен характер постпрандиальной секреции инсулина

эндокринология



белковые структуры, в том числе клеточные органоиды, ферменты, структурные белки. В условиях хронической гипергликемии повышается активность атерогенеза, усиливается процесс окисления липидов, дисфункция эндотелия, снижается образование оксида азота и увеличивается вазоконстрикторная активность [9].

Основной повреждающий механизм при СД – окислительный стресс, при котором повышается уровень свободных радикалов (оксидов). Нарушается баланс между прооксидантами и антиоксидантной защитой (супероксиддисмутазами, каталазами, глутатионами и др.). В результате снижения активности антиоксидантной системы, повреждения ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, гиперокисления липидов прогрессируют метаболические нарушения и осложнения СД.

При диабетической микроангиопатии поражаются артериолы, вены, капилляры сетчатки, мозга, сердца, почек, нижних конечностей. Происходит утолщение базальной мембраны сосудистой стенки, эндотелиальных клеток, повышается проницаемость сосудистой стенки для белков плазмы и других макромолекул, нарушается органный кровоток, развиваются гипоксия и поражение органов.

Данные исследования UKPDS (1998) свидетельствуют о том, что гипергликемия – не основной фактор, определяющий поражение макрососудов: при повышении уровня HbA1c с 5,5 до 9,5% частота поражения макрососудов возрастает почти в десять раз, а риск поражения макрососудов – только в два раза. В исследовании SAHS было продемонстрировано, что ключевым фактором риска поражения сердечно-сосудистой системы является ИР. При нарушении передачи сигналов инсулина в жировых клетках возрастает поток свободных жирных кислот (СЖК) из адипоцитов. В эндотелиальных клетках сосу-

В исследовании ROSSO установлено, что регулярный самоконтроль гликемии способствовал уменьшению общей смертности на 51%, частоты развития заболеваний, сопряженных с СД, – на 31%. При этом в подгруппе больных, получавших инсулин, смертность снизилась на 42%, частота развития сердечно-сосудистых заболеваний – на 28%

дов СЖК окисляются с избыточным образованием реактивных кислородных радикалов, как и в условиях гипергликемии [9]. Повышенное образование супероксидного аниона приводит к инактивации простаглицинсинтазы и эндотелиальной NO-синтазы – двух основных антиатерогенных ферментов, уровни которых снижены у больных СД.

При сочетании гипергликемии и гиперлипидемии удваиваются процессы образования реактивных кислородных радикалов, прогрессируют процессы эндотелиальной дисфункции и атерогенеза.

Поскольку гипергликемия является мощным фактором развития атеросклероза, в настоящее время жесткий контроль глюкозы в крови рассматривается как один из способов профилактики развития и прогрессирования сосудистых осложнений. Согласно результатам многоцентрового рандомизированного исследования UKPDS (1998), интенсивный контроль гликемии способствует достоверному снижению частоты микрососудистых осложнений, но не макрососудистых. В рамках исследования UKPDS не проводилась коррекция постпрандиальной гипергликемии, но результаты этого исследования вызвали интерес к этому показателю. Постпрандиальная гипергликемия ассоциировалась с развитием сердечно-сосудистых осложнений и была ранним признаком СД 2 типа. Влияние гипергликемии на атерогенез сосудистой стенки

реализуется через генерализованную дисфункцию эндотелия сосудов и усиление окислительного стресса [10].

Для профилактики сосудистых осложнений и замедления их прогрессирования необходимо использовать все способы коррекции гликемии: изменение образа жизни и питания, снижение массы тела (при наличии ожирения), применение сахароснижающей терапии. При этом медикаментозная терапия должна быть сопряжена с минимизацией риска развития гипогликемии и уменьшением вариабельности гликемии.

В связи с этим особое значение приобретает активный самоконтроль глюкозы в крови. Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД для обеспечения адекватного гликемического статуса пациент должен осуществлять контроль гликемии не менее четырех раз в день [11].

В 2007 г. Международная федерация диабета опубликовала руководство по контролю постпрандиальной гликемии, в котором подчеркивается значение контроля гликемии через 2 часа после еды для мониторинга эффективности проводимой терапии. Так, в исследовании ROSSO проводилась ретроспективная оценка взаимосвязи самоконтроля уровня глюкозы в крови со смертностью и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Длительность работы – 6,5 года, количество пациентов – 3268. Конечные точки исследования:



осложнения СД (нефатальный инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга, ампутация конечностей, слепота или перевод на гемодиализ) и смерть от всех причин. Установлено, что регулярный самоконтроль гликемии способствовал уменьшению общей смертности на 51%, частоты развития заболеваний, сопряженных с СД, – на 31%. При этом в подгруппе больных, получавших инсулин, смертность снизилась на 42%, частота развития сердечно-сосудистых заболеваний – на 28%. Таким образом, наблюдалось значительное уменьшение фатальных и нефатальных

микро- и макрососудистых событий.

Одним из приборов для самостоятельного мониторинга уровня глюкозы в крови является Контур ТС (компания «Байер»). Глюкометр Контур ТС продемонстрировал высокую точность измерений. Кроме того, он прост и удобен в использовании. При установке тест-полоски прибор автоматически считывает ее характеристики и самокодируется, что исключает дополнительные ошибки при измерении. Фермент, используемый в тест-полосках, восприимчив только к глюкозе. Он практически не взаимодействует с кислородом и лекарственными средствами, содержащимися в крови пациента. Контур ТС имеет большой экран для легкого считывания информации. Прибор компактный и удобный для переноски. Таким образом, в настоящее время активный самоконтроль глюкозы в крови является неотъемлемой частью терапии СД. Он позволяет оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий и своевременно скорректировать их. Благодаря этому управлять СД и, как следствие, влиять на развитие его осложнений становится гораздо легче. ☼

твует с кислородом и лекарственными средствами, содержащимися в крови пациента. Контур ТС имеет большой экран для легкого считывания информации. Прибор компактный и удобный для переноски.

Таким образом, в настоящее время активный самоконтроль глюкозы в крови является неотъемлемой частью терапии СД. Он позволяет оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий и своевременно скорректировать их. Благодаря этому управлять СД и, как следствие, влиять на развитие его осложнений становится гораздо легче. ☼

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2011. № 4. С. 6–17.
2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
3. Thornelley P.J. Glyoxalase I – structure, function and a critical role in the enzymatic defence against glycation // Biochem. Soc. Trans. 2003. Vol. 31. Pt. 6. P. 1343–1348.
4. Anderson J.H. Jr., Brunelle R.L., Koivisto V.A. et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group // Diabetes. 1997. Vol. 46. № 2. P. 265–270.
5. Sorkin J.D., Muller D.C., Fleg J.L., Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 11. P. 2626–2632.
6. Balkau B. The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe // Diabetes Metab. 2000. Vol. 26. № 4. P. 282–286.
7. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство. М.: Медицина, 2002.
8. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
9. Du X., Edelstein D., Obici S. et al. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116. № 4. P. 1071–1080.
10. 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.
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-й вып. М.: Информполиграф, 2013.

Postprandial Glycemia and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

S.V. Podachina

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Svetlana Vasilyevna Podachina, svetlo-vodoley@mail.ru

Diabetes mellitus is characterized by development of cardiovascular complications due to chronic hyperglycemia. Pathobiochemical processes related to hyperglycemia result in functional and structural changes of the body tissues, disturbed blood circulation and innervation as well as organ pathology. However, it is impossible to evaluate efficacy of therapeutic measures, quality of life, nutrition, use of oral hypoglycemic drugs or insulin without regular glycemic control.

Key words: diabetes mellitus, postprandial glycemia, cardiovascular diseases, glucose meter

Эндокринология



Поражение сердечно-сосудистой системы и костной ткани при субклиническом тиреотоксикозе

Т.Ю. Демидова, И.Н. Дроздова

Адрес для переписки: Ирина Николаевна Дроздова, docdrozdova@yandex.ru

Давно известно и хорошо изучено влияние манифестного тиреотоксикоза на различные органы и системы. В последние годы большое количество исследований было посвящено влиянию субклинического тиреотоксикоза на организм. И хотя полученные данные противоречивы, совершенно очевидно, что уже при субклиническом тиреотоксикозе происходят изменения в сердечно-сосудистой системе и костной ткани.

Ключевые слова: субклинический тиреотоксикоз, сердечно-сосудистая система, частота сердечных сокращений, фибрилляция предсердий, минеральная плотность костной ткани

Введение

Тиреотоксикоз – синдром, встречающийся при различных патологических состояниях и проявляющийся повышением содержания трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), оказывающих чрезмерное воздействие на органы-мишени.

На сегодняшний день доказано влияние манифестного тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему, костную ткань и другие органы и системы.

Субклинический тиреотоксикоз характеризуется сниженным или неопределяемым уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном уровне свободного Т4 (св. Т4) и свободного Т3 (св. Т3). При этом, как правило, какие-либо

симптомы отсутствуют или они неспецифичны [1–3].

Распространенность субклинического тиреотоксикоза

Результаты исследований показывают, что распространенность субклинического тиреотоксикоза варьирует от 0,6 до 3,9% населения – в зависимости от чувствительности метода исследования, используемого для определения ТТГ, и дефицита йода в регионе [1, 3]. Так, согласно данным исследования FHS, в котором участвовали 2007 пациентов 60 лет и старше, сниженный уровень ТТГ был выявлен у 3,9% больных (часть из них принимала препараты тиреоидных гормонов), манифестный тире-

токсикоз – у 0,2% [3]. В колорадском исследовании субклинический тиреотоксикоз диагностирован в 2,1% случаев, в 20% из них пациенты принимали препараты тиреоидных гормонов [1]. В исследовании NHANES III (1988–1994) субклинический тиреотоксикоз отмечен у 0,8% популяции от 12 до 80 лет, манифестный тиреотоксикоз – у 0,5% [2].

Низкий уровень ТТГ чаще наблюдается у лиц старшего возраста, женщин и представителей негроидной расы.

В среднем в популяции частота субклинического тиреотоксикоза составляет около 2% [4–6]. В йоддефицитных регионах распространенность субклинического тиреотоксикоза может быть значительно выше.

Диагностика

Диагностика субклинических состояний функциональной активности щитовидной железы (ЩЖ) стала возможной благодаря развитию лабораторных методов исследования. Она включает определение уровня ТТГ, Т4 и Т3, причем как свободных, так и связанных с белками.

Величина общего Т4 и Т3 в большей степени зависит от концентрации связывающих белков, чем



от нарушения функции ЩЖ. При повышении содержания транспортных белков (использование контрапептивов, беременность) или его снижении (уровень андрогенов, цирроз печени, нефротический синдром, генетические нарушения) изменяется общая концентрация гормонов, но не содержание свободных фракций.

Изменение концентрации связывающих белков способно осложнить интерпретацию результатов исследования. В этой связи определение св. Т4 и св. Т3 имеет большую диагностическую значимость.

Для определения функциональных нарушений ЩЖ важное значение имеет уровень ТТГ [7]. Современные высокочувствительные методы третьего поколения позволяют определить концентрацию ТТГ < 0,01 мЕд/л, поэтому с их помощью удастся выявить малейшие изменения данного показателя [2]. Созданная в 2002 г. рабочая группа, включавшая представителей Американской тиреоидологической ассоциации, Американской ассоциации клинических эндокринологов, Эндокринологического общества, установила референсный интервал для ТТГ – 0,45–4,50 мЕд/л. Уровень ТТГ < 0,1 мЕд/л предложено считать существенно сниженным, от 0,1 до 0,45 мЕд/л – незначительно сниженным [8].

Этиология

Субклинический тиреотоксикоз принято подразделять на экзогенный и эндогенный. Причинами первого являются передозировка левотироксином при заместительной терапии гипотиреоза или супрессивной терапии у пациентов, получающих лечение по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ, а также прием йодсодержащих препаратов, в частности амиодарона, рентгеноконтрастных средств. Причинами второго – болезнь Грейвса, многоузловой зоб и функциональная автономия ЩЖ [8–13]. Среди эндогенных причин первое место занимает болезнь Грейвса. По данным В. Brownlie и соавт., около 20% пациентов, получавших радиойодтерапию или

подвергнутых субтотальной тиреоидэктомии по поводу болезни Грейвса, имеют низкий уровень ТТГ при нормальных сывороточных концентрациях св. Т3 и св. Т4. Низкий уровень ТТГ наблюдался у аналогичного количества пациентов, получавших медикаментозную тиреостатическую терапию [14, 15]. Однако болезнь Грейвса может быть причиной субклинического тиреотоксикоза и без предшествующего лечения манифестного тиреотоксикоза – так называемая ранняя болезнь Грейвса. Ее подтверждением служит диффузное усиление захвата изотопа при сцинтиграфии ЩЖ, а также положительные уровни антител к рецептору ТТГ [6, 16]. Субклинический тиреотоксикоз может быть следствием медленного восстановления функции гипофиза после лечения манифестного тиреотоксикоза [6, 17].

Вторая по частоте причина эндогенного субклинического тиреотоксикоза – многоузловой зоб. Значительно реже он развивается на фоне автономно функционирующей аденомы ЩЖ [14].

Изменение сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе

Влияние повышенной секреции гормонов ЩЖ на сердечно-сосудистую систему отмечено более 200 лет назад. В 1785 г. врач из Великобритании К. Парри выявил связь между опухолью в области ЩЖ и развитием сердечной недостаточности, указав при этом на гипертрофию сердца. Спустя 50 лет ирландский врач Р. Грейвс и немецкий врач К. Базедов независимо друг от друга описали у пациентов с увеличенной ЩЖ сердцебиение и экзофтальм. В дальнейшем на фоне гиперфункции ЩЖ были зафиксированы аритмия, изменение сократительной функции миокарда и периферическая вазодилатация.

Если сердечно-сосудистые проявления манифестного тиреотоксикоза хорошо изучены, в отношении влияния субклинического тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую

систему однозначных данных пока не получено.

Тем не менее сердечно-сосудистая патология может развиваться уже при субклиническом тиреотоксикозе. Так, некоторые исследования доказали, что хронотропные, инотропные и лизинотропные (то есть диастолическое расслабление) эффекты избытка тиреоидных гормонов на сердце при манифестном тиреотоксикозе отмечаются и при субклиническом, что обуславливает повышение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. У пациентов с субклиническим тиреотоксикозом 24-часовое мониторирование электрокардиограммы показало увеличение числа сердечных сокращений (по сравнению с пациентами с эутиреоидным состоянием) и преждевременных сокращений предсердий и желудочков [18, 19]. В двух небольших исследованиях у таких пациентов наблюдалось увеличение массы миокарда левого желудочка. Однако в более крупном исследовании эти данные не подтвердились [20, 21]. Неодинаковыми оказались результаты исследований по изучению систолической и диастолической функций различными неинвазивными методами [19, 22, 23]. Одни исследователи сообщали о нарушении диастолической функции, другие нет [22, 24].

Объяснить такие противоположные результаты можно различием в возрасте пациентов, выраженности снижения ТТГ, продолжительности субклинического тиреотоксикоза и причинах его развития. G. Leese и соавт. сравнивали частоту обращений по поводу ишемической болезни сердца пациентов, длительно принимавших препараты левотироксина. Установлено, что пациенты старше 65 лет, получавшие терапию, обращались по поводу данного заболевания чаще, чем пациенты, не получавшие подобную терапию (женщины – 2,7 против 0,7%, мужчины – 6,4 против 1,7%, $p < 0,01$) [25].

Субклинический тиреотоксикоз может быть связан и с изменениями показателей свертываемости крови [26, 27]. Некоторые из этих

эндокринология



изменений не являются клинически актуальными. Однако имеются данные о случаях развития тромбоза у пациентов с манифестным тиреотоксикозом, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований [28].

К дополнительным факторам риска развития атеросклероза относят более выраженное увеличение комплекса «интима – медиа» у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом по сравнению с пациентами с эутиреоидным состоянием или мягким гипотиреозом [29].

При субклиническом тиреотоксикозе повышается частота образования бляшек в каротидных артериях [30].

Мерцательная аритмия при субклиническом тиреотоксикозе

Манифестный и субклинический тиреотоксикоз, как правило, сопровождаются мерцательной аритмией и предсердной экстрасистолией [3, 31, 32]. Тиреоидные гормоны изменяют частоту сердечных сокращений, увеличивая диастолическую деполяризацию синусового узла и облегчая проведение возбуждения через атриовентрикулярный узел. Кроме того, они влияют на предсердные миоциты, укорачивая их рефрактерный период. Это обуславливает электрическую гетерогенность и возможность повторной циркуляции возбуждения и предсердной фибрилляции. В условиях сокращения периода рефрактерности атриовентрикулярного узла и повышения его чувствительности к адренергической стимуляции регуляция ритма оказывается резистентной к лечению препаратами наперстянки. Желудочковые нарушения ритма встречаются редко – и как правило, у пациентов с патологией сердца [33].

Оценке степени риска развития фибрилляции предсердий при субклиническом тиреотоксикозе было посвящено несколько крупных исследований. Так, J. Aueg и соавт. обследовали 23 000 человек в возрасте 65–70 лет. Частота развития фибрилляции предсердий при субклиническом тиреотоксикозе

составила 13%, при манифестном тиреотоксикозе – 14%, при эутиреозе – 2% [34, 35]. В последующих исследованиях (n=5860, возраст – 65 лет и старше) мерцательная аритмия диагностирована у 5–9% пациентов с субклиническим тиреотоксикозом против 4–7% пациентов контрольной группы. Распространенность мерцательной аритмии была одинаковой как при уровне ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л, так и при уровне ТТГ <0,1 мЕд/л [3, 36].

Субклинический тиреотоксикоз и минеральная плотность костной ткани

Избыток тиреоидных гормонов способствует ускорению процессов костного ремоделирования, что приводит к отрицательному кальциевому балансу и потере костной массы. Манифестный тиреотоксикоз является фактором риска развития остеопороза и переломов. Роль субклинического тиреотоксикоза в метаболизме костной ткани и повышении риска переломов в настоящее время обсуждается. В исследованиях с участием животных показано, что избыток Т4 является причиной остеопении, которая более выражена в кортикальной кости, чем в трабекулярной. Противоречивые результаты получены в отношении сывороточной концентрации остеокальцина, маркера костеобразования, при эндогенном и экзогенном субклиническом тиреотоксикозе. В трех исследованиях наблюдалась слабая отрицательная корреляция между уровнями ТТГ и остеокальцина в сыровотке крови [37–39].

Тиреоидные гормоны влияют на ремоделирование костной ткани у пациентов с заболеваниями ЩЖ, воздействуя прямо или косвенно на активность остеокластов. ТТГ может оказывать влияние на костную ткань через взаимодействие со специфическими рецепторами, расположенными на клетках костной ткани. В некоторых исследованиях с участием животных доказано, что снижение минеральной плотности кости (МПК) может быть обусловлено дефицитом ТТГ, а не избытком тиреоидных гормонов [40]. Хотя

остеопороз, связанный с тиреотоксикозом, традиционно рассматривается как вторичное проявление нарушений функции ЩЖ. Следовательно, ТТГ напрямую влияет на процессы костного ремоделирования и резорбции.

Было проведено большое количество исследований по оценке МПК у пациенток как репродуктивного возраста, так и в период постменопаузы с экзогенным субклиническим тиреотоксикозом на фоне супрессивной терапии левотироксином (см. таблицу).

Однако полученные результаты о влиянии медикаментозного субклинического тиреотоксикоза на изменение МПК оказались неоднозначными. Одни исследователи указывали на снижение МПК у данной категории больных, другие – отрицали воздействие супрессивной дозы левотироксина на МПК [41–49].

В настоящее время доказано повышение риска переломов при манифестном тиреотоксикозе [50–52]. В отношении субклинического тиреотоксикоза данные противоречивы. Так, в одном из наиболее крупных исследований, включавшем 1180 пациентов, получавших заместительную терапию левотироксином, не было отмечено увеличение риска переломов у пациентов с уровнем ТТГ <0,05 МЕ/мл по сравнению с пациентами, у которых указанный показатель был в пределах нормы (0,5–5,5 МЕ/мл) [46]. Однако другое проспективное исследование показало, что у пациенток старше 65 лет с низким уровнем ТТГ (<0,1 МЕ/мл) риск переломов был выше в три раза в области бедра и в четыре раза в поясничном отделе позвоночника [53].

Результаты исследования, проведенного Ж.Е. Белой, подтвердили у пациенток с эндогенным субклиническим тиреотоксикозом в период постменопаузы значимое снижение МПК, наиболее выраженное в костях кортикального строения. При экзогенном субклиническом тиреотоксикозе различий в МПК между пациентками основной и контрольной групп не выявлено. Кроме того, уровень маркеров кост-

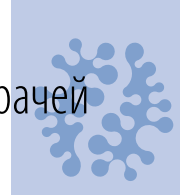


Таблица. Метаанализ исследований, изучавших состояние МПК у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом

Исследователь	Заболевание	Длительность лечения, лет	Метод измерения МПК	Количество пациентов, абс.	Менопаузальный статус	Исследуемая часть скелета	Изменение МПК
D.S. Ross [41]	Гипотиреоз, диффузный зоб, узловой зоб, рак ЩЖ	> 5 > 10	ОФА	28 12	Пременопауза	Запястье	-4% -9%
H.N. Rosen [42]	Рак ЩЖ	2	ДРА	17 2	Пременопауза Постменопауза	Запястье Позвоночник Бедро	Недостаточно Недостаточно Недостаточно
C.M. Florkowski и соавт. [43]	Рак ЩЖ	9	ДРА	20 18	Пременопауза Постменопауза	Позвоночник Шейка бедра Позвоночник Шейка бедра	Недостаточно Недостаточно Недостаточно Недостаточно
C.G. Miller и соавт. [44]	Рак ЩЖ, диффузный зоб	11	ДРА	23 27	Пременопауза Постменопауза	Позвоночник Шейка бедра Позвоночник Шейка бедра	Недостаточно Недостаточно Недостаточно Недостаточно
J.A. Franklyn и соавт. [45]	Рак ЩЖ	8	ДРА	18 26	Пременопауза Постменопауза	Позвоночник Шейка бедра Трохантер Треугольник Варда Позвоночник Шейка бедра Трохантер Треугольник Варда	Недостаточно Недостаточно Недостаточно Недостаточно Недостаточно Недостаточно Недостаточно Недостаточно Недостаточно Недостаточно
C. Marcocci [46]	Рак ЩЖ, диффузный зоб	10	ДРА	47	Пременопауза	Позвоночник Бедро	Недостаточно Недостаточно
T. Diamond и соавт. [47]	Рак ЩЖ	11	ОФА ДРА	14 10	Пременопауза Постменопауза	Запястье Позвоночник Шейка бедра Запястье Позвоночник Шейка бедра	Недостаточно Недостаточно -11% -11% -16% -23%
T.L. Paul и соавт. [46]	Рак ЩЖ, диффузный зоб, гипертиреозидизм или гипотиреоз в анамнезе	9,6	ДРА	31	Пременопауза	Позвоночник Шейка бедра Трохантер	Недостаточно -12,8% -10,1%
M.T. McDermott и соавт. [48]	Рак ЩЖ, диффузный зоб, узловой зоб	2,9–5,4	ОФА ДРА	24 44	Пременопауза Постменопауза	Запястье Позвоночник Шейка бедра	Снижение
A.W. Kung и соавт. [49]	Рак ЩЖ	12,2	ДРА	34	Постменопауза	Позвоночник Шейка бедра Трохантер Треугольник Варда	-18,3% -12,1% -13,1% -12,1%

Примечание. ОФА – однофотонная абсорбциометрия, ДРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

ного ремоделирования и резорбции был достоверно выше у пациенток с субклиническим тиреотоксикозом в период постменопаузы [54].

Заключение

За последние десять лет клиническая тиреойдология обогатилась

большим количеством исследований, выполненных с позиций доказательной медицины. Их авторы выявили поражение сердечно-сосудистой системы и изменение МПК у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом. Однако имеющиеся на сегодняшний день

данные противоречивы. Именно поэтому необходимо проведение дополнительных исследований с целью изучения влияния субклинического тиреотоксикоза на органы и системы, что позволит предотвратить развитие тяжелых осложнений. 🌐



Литература

1. *Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C.* The Colorado thyroid disease prevalence study // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. № 4. P. 526–534.
2. *Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al.* Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 2. P. 489–499.
3. *Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A. et al.* Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. № 19. P. 1249–1252.
4. *Gharib H., Tuttle R.M., Baskin H. et al.* Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society // *Endocr. Pract.* 2004. Vol. 10. № 6. P. 497–501.
5. *Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al.* Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // *JAMA.* 2004. Vol. 291. № 1. P. 228–238.
6. *Wilson G.R., Curry R.W.* Subclinical thyroid disease // *Amer. Fam. Physician.* 2005. Vol. 72. № 8. P. 1517–1524.
7. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А.* Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия. Практическое руководство для врачей. 2012. С. 12–13.
8. *Cooper D.S.* Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 1. P. 3–9.
9. *Biondi B., Palmieri E.A., Klain M. et al.* Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options // *Eur. J. Endocrinol.* 2005. Vol. 152. № 1. P. 1–9.
10. *Ross D.S.* Subclinical thyrotoxicosis // *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text / eds. L.E. Braverman, R.D. Utiger.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000.
11. *Papi G., Pearce E.N., Braverman L.E. et al.* A clinical and therapeutic approach to thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppression only // *Am. J. Med.* 2005. Vol. 118. № 4. P. 349–361.
12. *Cooper D.S.* Hyperthyroidism // *Lancet.* 2003. Vol. 362. № 9382. P. 459–468.
13. *Toft A.D.* Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 7. P. 512–516.
14. *Boelaert K., Franklyn J.A.* Thyroid hormone in health and disease // *J. Endocrinol.* 2005. Vol. 187. № 1. P. 1–15.
15. *Brownlie B.E., Legge H.M.* Thyrotropin results in euthyroid patients with a past history of hyperthyroidism // *Acta Endocrinol. (Copenh.).* 1990. Vol. 122. № 5. P. 623–627.
16. *Charkes N.D.* The many causes of subclinical hyperthyroidism // *Thyroid.* 1996. Vol. 6. № 5. P. 391–396.
17. *Faber J., Galloe A.M.* Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis // *Eur. J. Endocrinol.* 1994. Vol. 130. № 4. P. 350–356.
18. *Biondi B., Palmieri E.A., Fazio S. et al.* Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. № 12. P. 4701–4705.
19. *Sgarbi J.A., Villaca F.G., Garbeline B. et al.* The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 4. P. 1672–1677.
20. *Pearce E.N., Yang Q., Benjamin E.J. et al.* Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study // *Thyroid.* 2010. Vol. 20. № 4. P. 369–373.
21. *Dorr M., Ittermann T., Aumann N. et al.* Subclinical hyperthyroidism is not associated with progression of cardiac mass and development of left ventricular hypertrophy in middle-aged and older subjects: results from a 5-year follow-up // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2010. Vol. 73. № 6. P. 821–826.
22. *Petretta M., Bonaduce D., Spinelli L. et al.* Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* 2001. Vol. 145. № 6. P. 691–696.
23. *Yavuz H., Altunbas H., Balci M.* Normal systolic time intervals in subclinical hyperthyroidism // *J. Endocrinol. Invest.* 2000. Vol. 23. P. 38.
24. *Psaltopoulou T., Ilias I., Toumanidis S. et al.* Endogenous subclinical hyperthyroidism: Metabolic and cardiac parameters // *Eur. J. Intern. Med.* 2007. Vol. 18. № 5. P. 423–429.
25. *Leese G.P., Jung R.T., Guthrie C. et al.* Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 1992. Vol. 37. № 6. P. 500–503.
26. *Dorr M., Robinson D.M., Wallaschofski H. et al.* Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 2. P. 530–534.
27. *Erem C.* Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2006. Vol. 64. № 3. P. 323–329.
28. *Franchini M., Lippi G., Targher G.* Hyperthyroidism and venous thrombosis: a casual or causal association? A systematic literature review // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011. Vol. 17. № 4. P. 387–392.
29. *Volzke H., Robinson D.M., Schminke U. et al.* Thyroid function and carotid wall thickness // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 5. P. 2145–2149.
30. *Dorr M., Empen K., Robinson D.M. et al.* The association of thyroid function with carotid artery plaque burden and strokes in a population-based sample from a previously iodine-deficient area // *Eur. J. Endocrinol.* 2008. Vol. 159. № 2. P. 145–152.
31. *Tenerz A., Forberg R., Jansson R.* Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? // *J. Intern. Med.* 1990. Vol. 228. № 3. P. 229–233.
32. *Machill K., Scholz G.H.* Dependence of haemodynamic changes in hypothyroidism on age of patients and etiology hyperthyroidism // *Heart and thyroid. / eds. E. Braverman, O. Eber, W. Langsteger.* Wien, 1994.



33. Policar R., Feld G.K., Dittrich H.C. et al. Effect of thyroid replacement therapy on the frequency of benign atrial and ventricular arrhythmias // J. Am. Coll. Cardiol. 1989. Vol. 14. № 4. P. 999–1002.
34. Auer J.A., Scheibner P., Mische T. et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation // Am. Heart. J. 2001. Vol. 142. № 5. P. 838–842.
35. Gammage M.D., Parle J.V., Holder R.L. et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 167. № 9. P. 928–934.
36. Surks M.I., Goswami G., Daniels G.H. The thyrotropin reference range should remain unchanged // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. № 9. P. 5489–5496.
37. Ross D.S., Ardisson L.J., Nussbaum S.R., Meskell M.J. Serum osteocalcin in patients taking L-thyroxine who have subclinical hyperthyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 72. № 2. P. 507–509.
38. Guo C.Y., Weetman A.P., Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1997. Vol. 46. № 3. P. 301–307.
39. Faber J., Overgaard K., Jarlov A.E., Christiansen C. Bone metabolism in premenopausal women with nontoxic goiter and reduced serum thyrotropin levels // Thyroidology. 1994. Vol. 6. № 1. P. 27–32.
40. Abe E., Marians R.C., Yu W. et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling // Cell. 2003. Vol. 115. № 2. P. 151–162.
41. Ross D. Bone disease with hyperthyroidism and thyroid hormone therapy [Electronic resource]. 2010.
42. Rosen H.N., Moses A.C., Garber J. et al. Randomized trial of pamidronate in patients with thyroid cancer: bone density is not reduced by suppressive doses of thyroxine, but is increased by cyclic intravenous pamidronate // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. № 7. P. 2324–2330.
43. Florkowski C.M., Brownlie B.E., Elliot J.R. et al. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for thyroid carcinoma // N. Z. Med. 1993. Vol. 106. № 966. P. 443–444.
44. Müller C.G., Bayley T.A., Harrison J.E., Tsang R. Possible limited bone loss with suppressive thyroxine therapy is unlikely to have clinical relevance // Thyroid. 1995. Vol. 5. № 2. P. 81–87.
45. Franklyn J.A., Betteridge J., Daykin J. et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density // Lancet. 1992. Vol. 340. № 8810. P. 9–13.
46. Paul T.L., Kerrigan J., Kelly A.M. et al. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women // JAMA. 1988. Vol. 259. № 21. P. 3137–3141.
47. Diamond T., Nery L., Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 72. № 6. P. 1184–1188.
48. McDermott M.T., Perloff J.J., Kidd G.S. A longitudinal assessment of bone loss in women with levothyroxine-suppressed benign thyroid disease and thyroid cancer // Calcif. Tissue Int. 1995. Vol. 56. № 6. P. 521–525.
49. Kung A.W., Lorentz T., Tam S.C. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in postmenopausal women // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1993. Vol. 39. № 5. P. 535–540.
50. Холодова Е.А., Шепелькевич А.П., Забаровская З.В. Эндокринные остеопатии: особенности патогенеза, диагностики и лечения. Практическое руководство для врачей. Минск: Белпринт, 2006.
51. Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S. et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group // N. Eng. J. Med. 1995. Vol. 332. № 12. P. 767–773.
52. Bauer D.C., Ettinger B., Nevitt M.C. et al. Risk for fracture in women with low serum levels of TSH // Ann. Intern. Med. 2001. Vol. 134. № 7. P. 561–568.
53. Vestergaard P., Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients // Thyroid. 2002. Vol. 12. № 5. P. 411–419.
54. Белая Ж.Е. Костный метаболизм и минеральная плотность костной ткани у женщин в постменопаузе при субклиническом тиреотоксикозе различной этиологии. М., 2009.

Defeat of Cardiovascular System and Bone Tissue at a Subclinical Thyrotoxicosis

T.Yu. Demidova, I.N. Drozdova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Irina Nikolayevna Drozdova, docdrozdova@yandex.ru

The influence of a manifest thyrotoxicosis on various organs and systems is well known and it is well studied. In recent years, much research has been devoted to the effect of subclinical hyperthyroidism on the human body. And though the obtained data are contradictory, it is obvious that already at a subclinical thyrotoxicosis the changes occur in the cardiovascular system and a bone tissue.

Key words: *subclinical thyrotoxicosis, cardiovascular system, heart rate, fibrillation of auricles, bone mineral density*

Эндокринология



Инфекции мочевыводящих путей у пациентов с почечной недостаточностью, после трансплантации почки, с сахарным диабетом и иммуносупрессией. Рекомендации Европейской ассоциации урологов*

M. Grabe, R. Bartoletti, T.E. Bjerklund-Johansen, H.M. Çek, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt

Представлены данные, касающиеся влияния острых инфекций мочевыводящих путей (ИМП) на почки, взаимосвязи ИМП и хронических заболеваний почек. Рассмотрены факторы развития ИМП после трансплантации почки. Приведены схемы антибактериальной терапии ИМП при почечной недостаточности и после трансплантации почки.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, почечная недостаточность, трансплантация почки, сахарный диабет, иммуносупрессия

1. Краткое содержание

1.1. Влияние острых инфекций мочевыводящих путей на почки

При остром пиелонефрите в почках могут развиваться очень выраженные изменения с локальным снижением перфузии, выявляемым при визуализации, и соответствующей дисфункцией почечных канальцев. Тем не менее если у взрослого человека до развития пиелонефрита отсутствовали патологические изменения в почках, то хроническое повреждение почек маловероятно. В настоящее время отсутствуют доказательства, что

более длительное или интенсивное лечение антибиотиками способно сократить продолжительность эпизода острого пиелонефрита или предотвратить развитие осложнений.

При сахарном диабете присоединяющаяся инфекция может способствовать развитию гнойного процесса в почке с образованием внутрипочечного перинефрального абсцесса, эмфизематозного пиелонефрита и (очень редко) специфической формы инфекционной интерстициальной нефропатии. Папиллярный некроз – наиболее распространен-

ное последствие пиелонефрита у пациентов с сахарным диабетом. Женщины, страдающие сахарным диабетом, более предрасположены к развитию бессимптомной бактериурии, чем мужчины, но как у мужчин, так и у женщин с диабетом вероятность прогрессирования бактериурии при клинически манифестном пиелонефрите намного выше, чем у здоровых людей. Факторы риска развития бессимптомной бактериурии при сахарном диабете 1 и 2 типа различаются.

Остается спорным тот факт, что пациенты с диабетом предрасположены к быстрому прогрессированию инфекции паренхимы. Тем не менее не следует пытаться устранить бессимптомную бактериурию только для того, чтобы предотвратить развитие осложнений, особенно острого пиелонефрита (степень рекомендаций А).

1.2. Хронические заболевания почек и инфекции мочевыводящих путей

Существует ряд потенциально важных факторов, предрасполагающих к развитию инфекции

* Рекомендации по урологическим инфекциям // Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2014. Том 1. М., 2014. С. 60–72.



у пациентов с уреимией, включая утрату некоторых защитных механизмов мочевыделительной системы и выраженность иммуносупрессии. Обычно, но не обязательно, поликистозная болезнь почек взрослых, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и терминальная стадия обструктивной уропатии являются очагами инфекции или способствуют ее восходящему распространению. Очевидно, что тяжелые инфекции мочевыводящих путей (ИМП), сопровождающиеся бактериемией, могут ускорять прогрессирование почечной недостаточности. В то же время нет убедительных доказательств того, что интенсивное лечение инфекций более легкой степени или их профилактика способны замедлить прогрессирование нарушений функции почек, если они уже существуют (степень рекомендаций С). У пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и ИМП в терминальной стадии хронической почечной недостаточности двусторонняя нефроуретерэктомиа должна проводиться только как терапия спасения (степень рекомендаций В).

1.2.1. Поликистозная болезнь почек у взрослых

При остром пиелонефрите и инфицированных кистах (проявляются в виде рецидивирующей бактериемии или локального сепсиса) требуется проведение длительных курсов системных фторхинолонов в высоких дозах с последующим переходом на профилактический прием антибиотиков. Двусторонняя нефрэктомия должна проводиться только как терапия спасения (степень рекомендаций В).

1.2.2. Мочекаменная болезнь и инфекции мочевыводящих путей

Лечение аналогично таковому у пациентов без поражения почек, то есть по возможности удаление камней и минимизация антибактериальной терапии при невозможности удалить камни. Нефрэктомия проводится только

Таблица 1. Применение антибиотиков при ИМП у пациентов с почечной недостаточностью

Большинство антибиотиков имеют широкий терапевтический индекс. Коррекция дозы не требуется при скорости клубочковой фильтрации > 20 мл/мин, за исключением нефротоксичных антибиотиков, например аминогликозидов
Препараты, которые выводятся при диализе, следует применять после его завершения
Комбинация петлевых диуретиков (например, фуросемида) и цефалоспоринов является нефротоксичной
Нитрофурантоин и тетрациклины (кроме доксициклина) противопоказаны

как терапия спасения, поскольку даже остаточная функция почек может быть жизненно важной (степень рекомендаций В).

1.2.3. Обструкция и инфекции мочевыводящих путей

Как и во всех других ситуациях, сочетание обструкции мочевыводящих путей (МВП) и инфекции опасно и требует интенсивного лечения. Обструкция может быть скрытой, поэтому для ее выявления могут потребоваться специальные диагностические тесты, например видеоуродинамическое исследование и измерение давления потока мочи в верхних отделах МВП.

1.3. Инфекции мочевыводящих путей у пациентов после трансплантации почки и пациентов с иммуносупрессией

У пациентов, нуждающихся в трансплантации почки, необходимость в коррекции уропатии и удалении возможного очага инфекции при терминальной стадии хронической почечной недостаточности является еще более актуальной. Но даже в таких случаях результаты нефрэктомии, выполненной по поводу сморщенной почки или гидронефроза, могут разочаровать.

Иммуносупрессия имеет вторичное значение, хотя при выраженной степени она будет способствовать по меньшей мере персистенции бактериурии, которая может стать клинически манифестной. При трансплантации почки ИМП достаточно распространенное явление, но иммуносупрессия служит лишь одним из

многих факторов, которые преимущественно характеризуются как хирургические.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) сопровождается острым и хроническим поражением почек, возможно, вследствие развития тромботической микроангиопатии и иммуноопосредованного гломерулонефрита. Глюкокортикоиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и высокоактивная антиретровирусная терапия способны замедлять прогрессирование поражения почек до терминальной стадии.

1.4. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей при почечной недостаточности и после трансплантации почки
Принципы антимикробной терапии ИМП при нарушенной функции почек у пациентов на гемодиализе и после трансплантации почки в обобщенном виде представлены в табл. 1–4.

2. Вводная информация

Каждый раз при развитии ИМП у пациентов с почечной недостаточностью возникают проблемы, связанные с лечением как инфекции, так и основного заболевания почек. В этой области существуют и важные научные вопросы, касающиеся этиологии, особой восприимчивости, эффектов и осложнений инфекций паренхимы почек, особенно у пациентов с иммуносупрессией. Эту часть рекомендаций можно разделить на четыре раздела.

1. Какие изменения происходят в почках на фоне острой инфек-

эндокринология



Таблица 2. Клиренс антибиотиков при гемодиализе

Диализируемые	Частично диализируемые	Недиализируемые
Амоксициллин + ампициллин Карбенициллин Цефалоспорины* Аминогликозиды* Триметоприм Метронидазол Азтреонам* Флуконазол*	Фторхинолоны* Ко-тримоксазол Эритромицин Ванкомицин	Амфотерицин Метициллин Тейкопланин

*Препараты, которые выводятся при перитонеальном диализе.

Таблица 3. Лечение туберкулеза при почечной недостаточности

Рифампицин и изониазид не выводятся при диализе. Применять пиридоксин
Этамбутол не выводится при диализе. Снижать дозу при скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин
Избегать одновременного применения рифампицина с циклоспорином

Таблица 4. Рекомендации по профилактике и лечению ИМП у пациентов после трансплантации почки

Лечение инфекции у реципиента до трансплантации
Культуральное исследование образца донорской ткани и перфузионного раствора
Периоперационная антибиотикопрофилактика
Ко-тримоксазол в низкой дозе в течение шести месяцев (уровень доказательности 1b, степень рекомендаций А)
Эмпирическая терапия явной инфекции (хинолоны, ко-тримоксазол в течение 10–14 дней)

ции и становятся ли эти изменения хроническими?

2. Прогрессирует ли хроническое заболевание почек быстрее в результате инфекции и какие заболевания почек предрасполагают к развитию ИМП?

3. Склонны ли пациенты с иммуносупрессией к развитию ИМП, особенно в контексте трансплантации почки? Являются ли ИМП значимой причиной несостоятельности трансплантата?

4. Какие проблемы возникают при проведении антибиотикотерапии у пациентов с почечной недостаточностью и пациентов после трансплантации почки?

3. Влияние острых инфекций мочевыводящих путей на почки

Некоторые авторы рассматривают острый пиелонефрит как осложненный, поскольку, по их мнению, он может приводить

к склеротическим изменениям в изначально здоровой почке (уровень доказательности 2a) [1, 2]. Сходный патологический процесс может развиваться и в таких кардинально отличных ситуациях, как обструктивная нефропатия и рефлюкс-нефропатия, хотя распространение и степень поражения могут различаться (уровень доказательности 2a) [3–5].

3.1. Пузырно-мочеточниковый и внутривидочечный рефлюкс

Влияние пузырно-мочеточникового рефлюкса и внутривидочечного рефлюкса на паренхиму почек, а также вклад восходящей инфекции остаются до конца неизученными. Склероз почечной ткани, несомненно, может развиваться в результате действия всех трех указанных факторов, хотя почти во всех случаях это происходит в начале жизни. В данном узком

возрастном промежутке дисплазия почки должна рассматриваться как основное звено в патогенезе хронического пиелонефрита. Хотя острая инфекция и играет важную роль на ранних стадиях этого заболевания, однако значение рецидивирующей острой ИМП или бессимптомной бактериурии именно в прогрессировании склеротических изменений в почке незначительно. В связи с этим профилактический прием антибиотиков у детей старшего возраста и взрослых не имеет явных преимуществ с точки зрения сохранения почечной ткани при рефлюкс-нефропатии, даже если не удалось эффективно устранить рефлюкс (степень рекомендаций А) [6]. Дальнейшее обсуждение рефлюкс-нефропатии выходит за пределы данных рекомендаций.

3.2. Обструктивная нефропатия

Обструкция, возникающая в результате нарушений мочеиспускания или суправезикальных причин, приводит к дисфункции почечных канальцев и в конечном итоге к повреждению почек главным образом посредством процесса апоптоза. Инфекция ускоряет процесс гибели почечной паренхимы. В крайних случаях развиваются пионефроз, перинефральный абсцесс и сепсис. Для того чтобы добиться эрадикации инфекции, необходимо устранить обструкцию МВП (степень рекомендаций А) [7]. Подробное обсуждение обструктивной нефропатии в данных рекомендациях нецелесообразно. Однако почки, которые постоянно подвергаются воздействию каких-либо повреждающих факторов, будут менее способны противостоять влиянию рефлюкса, обструкции и инфекции. В любом случае сочетание обструкции и инфекции считается неотложной хирургической ситуацией, при этом должны быть устранены оба процесса. Иногда бывает сложно исключить обструктивный компонент при обсуждении патогенеза предпо-

лагаемого инфекционного поражения вроде бы здоровых почек. Мочевые камни и беременность могут вызывать застой мочи и периодическое повышение давления в верхних отделах МВП. Это способно привести к малозаметному, но персистирующему повреждению почек.

3.3. Влияние на почки тяжелых инфекций мочевыводящих путей

Тяжелая инфекция может приводить к нарушению функции почек в рамках синдрома полиорганной недостаточности посредством сепсиса, эндотоксинемии, гипотензии и снижения перфузии почечной ткани. Наличие камней в почках и сахарного диабета еще больше ослабляет защитные механизмы организма [8].

3.4. Влияние острых инфекций мочевыводящих путей на здоровую почку

Влияние острых инфекций МВП на здоровую почку стоит рассмотреть подробно. Это позволит понять, как возникают хронические изменения в почках, и разработать на основе этого принципы профилактики повреждений почек.

Escherichia coli является самым распространенным грамотрицательным микроорганизмом, который выделяется у большинства пациентов с острым пиелонефритом. Доля инфекций, вызванных *Escherichia coli*, у взрослых ниже, чем у детей (69 против 80%) (уровень доказательности 2b) [9].

Обычно после колонизации почечной лоханки вирулентные микроорганизмы вызывают прямое повреждение клеток. Это повреждение может носить также и непрямой характер и возникать в результате действия медиаторов воспаления. Метастатические инфекции редко вызывают инфекцию почечной ткани, проявляющуюся в виде кортикальных абсцессов, и обычно наблюдаются у восприимчивых пациентов (см. разделы, посвященные сахарному диабету и иммуносупрессии) [10].

Бактериальная инфекция в МВП может вызвать лихорадку и повышение уровня острофазовых показателей, таких как С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов. Кроме того, бактериальные инфекции стимулируют продукцию иммуноглобулина А и цитокиновый ответ (уровень доказательности 2b) [11]. В частности, наблюдается повышение уровня интерлейкинов 6 и 8 в сыворотке крови (уровень доказательности 2b) [12, 13]. Отражением тканевого повреждения служит обнаружение в моче белков и ферментов почечных канальцев, таких как альфа-2-макроглобулин, бета-2-макроглобулин и N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза. С функциональной точки зрения может наблюдаться длительное нарушение концентрации сплюсненности почек (уровень доказательности 2b) [14, 15]. Наличие серологического иммунного ответа и покрытие бактерий антителами к различным антигенным компонентам микроорганизма расцениваются как доказательство иммунного ответа, и воздействие возбудителей потенциально может повреждать паренхиму почек (уровень доказательности 2b) [16].

Существует большое количество факторов, связанных с вирулентностью бактериальных клеток и их способностью прикрепляться к слизистой оболочке, которая предшествует инвазии [17]. Например, пили 1-го типа или фимбрии связываются с рецепторами маннозы урмукоида, который является компонентом защитного мукополисахаридного слоя на поверхности эпителия, выстилающего МВП. Фимбрии 2-го типа или Р-фимбрии связываются с определяющими группу крови гликолипидами веществ, которые секретируются уроэпителием макроорганизма. С практической точки зрения патогенные в отношении почек штаммы *Escherichia coli* экспрессируют Р-фимбрии (пиелонефрит-ассоциированные) или фимбрии 2-го типа. Такие штаммы выделяют-

ся у 90% детей с острым пиелонефритом, что намного больше, чем у детей с циститом или бессимптомной бактериурией (уровень доказательности 2b) [18].

Адгезия бактерий не всегда дает преимущества микроорганизмам, поскольку, будучи прикрепленными, бактериальные клетки более доступны для локализации и уничтожения защитными механизмами макроорганизма [19]. Клеточный и гуморальный воспалительный ответ также являются крайне важными защитными механизмами макроорганизма. Различные цитокины (например, интерлейкины 6 и 8) индуцируют миграцию лейкоцитов, а дефицит этих веществ может способствовать превращению бессимптомной колонизации в клинически манифестную инфекцию.

Парадоксально, но сниженная способность к адгезии может облегчать проникновение микроорганизмов в почечную паренхиму. В проведенном в Швеции исследовании у всех 160 пациентов, недавно перенесших острую ИМП, наблюдалось снижение концентрационной способности почек, несмотря на то что у значительной доли этих пациентов (40%) инфекция протекала без лихорадки. У большинства таких пациентов возбудители, инфильтрирующие ткань почки, обладали сниженной способностью к адгезии, что, возможно, облегчало их проникновение в паренхиму и способствовало более длительному структурному и функциональному повреждению (уровень доказательности 2b) [15].

3.5. Склерозирование почки

Возможность сморщивания почки в результате ИМП при отсутствии рефлюкса, обструкции или камней подвергается сомнению (уровень доказательности 2a) [20]. Считается, что выраженное снижение почечной перфузии и экскреции может возникнуть остро, при этом развитие так называемой долевой нефронии было продемонстрировано с помощью новых методов визу-



ализации (компьютерная томография, сканирование с DMSA), но не выявлялось при проведении стандартной внутривенной урографии.

В одном исследовании частота развития острого повреждения паренхимы почек во время эпизода острого пиелонефрита у пациентов с изначально нормальными почками составила 55% (уровень доказательности 2a) [2]. У 77% пациентов эти изменения сохранялись еще в течение трех – шести месяцев после выздоровления (уровень доказательности 3) [9].

В более раннем исследовании, проведенном N. Alwall, описаны 29 женщин, у которых в течение 20–30 лет наблюдались признаки прогрессирующего поражения почек и хронического пиелонефрита, выявленные при проведении биопсии (уровень доказательности 3) [21]. Поскольку в этом исследовании применялись достаточно грубые методы диагностики, которые не могли выявить ранее имевшиеся патологические изменения, то, возможно, у этих пациенток изначально имело место повреждение почек. Кроме того, за такой длительный период наблюдения невозможно исключить другие причины нарушения функции почек и интерстициальной нефропатии, например злоупотребление анальгетиками. Этот важный факт был подтвержден в недавнем более строгом исследовании, в котором в острой фазе пиелонефрита проводилось сканирование с DMSA. В этом исследовании у 37 из 81 пациента были обнаружены один и более очагов нарушения перфузии, большая часть которых исчезла в течение трех месяцев. У пациентов с сохранявшимися изменениями дальнейшее обследование показало признаки рефлюкс-нефропатии или обструктивной нефропатии, которая предшествовала развитию острого эпизода инфекции (уровень доказательности 2a) [22].

В заключение следует сказать, что небольшие участки склероза

почечной паренхимы, выявляемые современными методами визуализации, могут формироваться в результате острого не-обструктивного пиелонефрита. Однако у этих пациентов не развивается хроническая почечная недостаточность, и данные участки склероза очень отличаются от типичных очагов склероза при рефлюкс-нефропатии. Это подтверждается и клинической практикой.

Так, у пациентов с острым пиелонефритом при проведении сканирования с DMSA или внутривенной урографии могут обнаруживаться выраженные изменения, однако на практике они в большинстве случаев исчезают после лечения. Слабая корреляция между тяжестью симптомов при остром пиелонефрите и риском формирования стойкого повреждения почек, который является очень низким, свидетельствует о нецелесообразности назначения избыточной антибактериальной терапии, выходящей за пределы той, которая требуется для подавления острого воспаления (степень рекомендаций А).

В будущем, возможно, удастся предотвратить редко возникающее повреждение почек, отчетливо связанное с острой или рецидивирующей неосложненной ИМП, путем целенаправленного длительного лечения отдельных пациентов. У таких пациентов должен будет определяться врожденный генетический дефект цитокинового ответа макроорганизма на инфекцию. Этот генетический дефект, возможно, будет даже более важен для пациентов, у которых имеются сопутствующие структурные нарушения со стороны МВП, обуславливающие развитие осложненных ИМП.

3.6. Особые состояния, способствующие поражению почек при острых инфекциях мочевыводящих путей

Существует несколько особых состояний, при которых острые ИМП могут приводить к повреждению почек.

3.6.1. Сахарный диабет

Бессимптомная бактериурия часто встречается у женщин с сахарным диабетом. В одном проспективном исследовании клинически значимая бактериурия ($> 10^5$ КОЕ/мл) наблюдалась у 26% небеременных женщин с сахарным диабетом по сравнению с 6% в контрольной группе. У женщин с диабетом 1 типа риск бактериурии был особенно высок при большой длительности заболевания или наличии осложнений, в частности периферической нефропатии и протеинурии. Факторами риска у пациентов с диабетом 2 типа были пожилой возраст, наличие протеинурии, низкий индекс массы тела и наличие в анамнезе рецидивирующей ИМП (уровень доказательности 2a) [23]. Сахарный диабет повышает риск развития острого пиелонефрита, вызванного энтеробактериями, колонизирующими нижние отделы мочеполовой системы. Особенно распространены являются инфекции, вызванные *Klebsiella* spp. (25 против 12% у пациентов без сахарного диабета). Бессимптомная бактериурия часто встречается у женщин с сахарным диабетом (но не у мужчин). При отсутствии лечения бессимптомная бактериурия может привести к почечной недостаточности [24]. Механизм этого явления плохо изучен, и, как в случае с неосложненным острым пиелонефритом, прямая причинно-следственная связь остается сомнительной. Возможно, воздействуют и другие менее заметные факторы, такие как диабетическая нефропатия [25] и автономная нефропатия, вызывающая нарушения мочеиспускания. Считается, что сниженная устойчивость макроорганизма предрасполагает к персистенции нефропатогенных микроорганизмов, однако веские доказательства развития при этом осложнений со стороны почек отсутствуют. Глюкозурия подавляет фагоцитоз и, возможно, клеточный иммунитет, а также облегчает адгезию бактерий. В то



же время женщины с сахарным диабетом и бессимптомной бактериурией могут иметь хороший контроль гликемии, но при этом у них снижена концентрация лейкоцитов и цитокинов в моче (при нормальной функции нейтрофилов). Отметим, что плохой контроль гликемии не повышает риск развития бактериурии [26]. Всегда считалось, что пациенты с сахарным диабетом особенно склонны к быстрому прогрессированию инфекций паренхимы почек и развитию связанных с ними осложнений. До недавнего времени не существовало единого мнения относительно скрининга, лечения и профилактики бессимптомной бактериурии. Однако эти вопросы стали предметом изучения в одном рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании (уровень доказательности 1b). Было показано, что лечение не предотвращает развития осложнений у пациентов с диабетом, и, таким образом, диабет не должен рассматриваться как показание для проведения скрининга или лечения бессимптомной бактериурии [27]. Результаты этого исследования в дальнейшем были использованы в рекомендациях по диагностике и лечению бессимптомной бактериурии, опубликованных Американским обществом по борьбе с инфекционными заболеваниями (Infectious Diseases Society of America) [28]. Пациенты, страдающие сахарным диабетом, также склонны к редко регистрируемой и необычной форме инфекционного интерстициального нефрита, который иногда вызывается газообразующими бактериями и сопровождается высокой летальностью (эмфизематозный пиелонефрит) [29]. Гистологически эта форма пиелонефрита характеризуется наличием острых гнойных инфильтратов с формированием микроабсцессов, а клинически – развитием острой почечной недостаточности. Возбудитель может проникать в почки гематогенным путем. Даже при отсутствии обструк-

ции острая инфекция паренхимы может прогрессировать, приводя к образованию внутривнутрипочечного абсцесса с последующим его прорывом в паранефральное пространство и образованием абсцесса подвздошно-поясничной мышцы. Иногда течение этого заболевания может быть достаточно вялым.

При сахарном диабете распространенным состоянием является папиллярный некроз, особенно в сочетании с острым пиелонефритом. Папиллярный некроз заканчивается стойким склерозом паренхимы почек, хотя в качестве причины нефропатии трудно исключить обструкцию пораженными сосочками. При лечении бессимптомной бактериурии, вероятно, необходимо проводить антибиотикопрофилактику (степень рекомендаций С).

3.6.2. Туберкулез

Туберкулез может вызывать как острое, так и хроническое повреждение ткани почек путем формирования двусторонних инфильтратов. В редких случаях это заболевание может приводить к терминальной стадии почечной недостаточности. В то же время может развиваться более скрытая форма интерстициального гранулематозного воспаления, которого достаточно для развития почечной недостаточности в отсутствие фиброза, кальцификации или обструкции (уровень доказательности 3) [30, 31]. Туберкулез и лепра могут поражать почки путем образования амилоида и развития пролиферативного гломерулонефрита (уровень доказательности 2b) [32, 33]. Более подробная информация представлена в рекомендациях Европейской ассоциации урологов по туберкулезу мочеполовой системы [34].

4. Хронические заболевания почек и инфекции мочевыводящих путей

Существует достаточное количество причин, по которым все пациенты с уремией склонны

к развитию ИМП и по которым ИМП способствуют ухудшению функции почек. При уремии утрачиваются антибактериальные свойства, присущие нормальной моче за счет содержания в ней мочевины, низкого pH и высокой осмолярности [35]. Кроме того, у пациентов с уремией обычно наблюдается незначительная иммуносупрессия и снижено образование защитной слизи, вырабатываемой уроэпителием (уровень доказательности 2b) [36–38]. Тем не менее (лишь за немногими исключениями) отсутствуют убедительные доказательства причинно-следственной связи между имеющимся хроническим заболеванием почек и персистенцией ИМП [7]. Удаление склерозированной или гидронефротически измененной почки как способ радикального лечения инфекции обычно не дает результатов. Несколько упомянутых исключений описаны ниже.

4.1. Поликистозная болезнь почек у взрослых

ИМП – ведущее осложнение поликистозной болезни почек взрослых, при этом клинически манифестные ИМП наблюдаются у 23–42% пациентов, обычно женщин [39]. При поликистозной болезни почек у взрослых бывает затруднительно выделить возбудителя на стандартных средах, однако у таких пациентов очень часто выявляется пиурия, особенно на поздних стадиях прогрессирования заболевания. Распространенным состоянием является также острый пиелонефрит, источником которого может быть гнойная инфекция кист (уровень доказательности 3) [40]. Эффективность антимикробной терапии может зависеть от локализации кист проксимальных (активная секреция) или дистальных (пассивная диффузия) канальцев, а также от жирорастворимости используемого препарата. Цефалоспорины, гентамицин и ампициллин, которые

эндокринология



являются стандартной терапией острого пиелонефрита и требуют активного переноса к месту действия, у таких пациентов часто оказываются неэффективными (уровень доказательности 2b) [41]. В целом наибольшей эффективностью обладают фторхинолоны (степень рекомендаций А).

После трансплантации почек частота приживления трансплантата и выживаемость не различаются между группой пациентов с поликистозной болезнью почек и контрольной группой (уровень доказательности 2a) [42]. Тем не менее, несмотря на тщательное наблюдение за пациентами, ИМП и эпизоды септицемии по-прежнему являются важной причиной заболеваемости, поэтому в таких случаях единственным методом лечения может оказаться двусторонняя нефрэктомия.

Поликистозную болезнь почек не следует путать с приобретенными кистами, развивающимися в исходе ряда заболеваний почек, при которых не увеличивается предрасположенность к ИМП.

Вопрос о том, влияют ли урологические осложнения, включая ИМП, на прогрессирование почечной недостаточности при поликистозной болезни или при любой другой патологии почек, остается спорным. Тяжелые клинически манифестные ИМП могут обуславливать неблагоприятный прогноз, особенно у мужчин с поликистозом почек.

4.2. Мочекаменная болезнь

Нефролитиаз, особенно инфицированные струвитные камни, обструктивная уропатия и выраженный рефлюкс значительно способствуют развитию инфекции, хотя и не во всех случаях. Однако остается неясным, влияет каким-либо образом интенсивное лечение бессимптомной бактериурии или даже легких клинически манифестных ИМП на прогрессирование поражения почек (уровень доказательности 3) [43].

К сожалению, до настоящего времени проведено всего несколько длительных исследований, в которых выявленное поражение почек было следствием инфекций. Поэтому представляют интерес недавно опубликованные результаты исследования по изучению отдаленных исходов у 100 пациентов, которым как минимум 20 лет назад проводилась хирургическая коррекция рефлюкса [44]. Основным выводом стало то, что даже у пациентов с успешно проведенным хирургическим лечением рефлюкса был повышен риск развития рецидивирующих ИМП, артериальной гипертензии и других осложнений, которые иногда включали в себя даже прогрессирующие склеротические изменения почек. Такие результаты по меньшей мере должны учитываться пациентами при решении ими вопроса о выборе хирургического или консервативного (медикаментозного) лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса.

5. Инфекции мочевыводящих путей у пациентов после трансплантации почки

ИМП часто развиваются у пациентов после трансплантации почки. Бактериурия выявляется у 35–80% больных, хотя ее риск существенно снижен благодаря достижениям хирургической трансплантологии, которые позволили уменьшить дозы иммуносупрессивной терапии и антибиотиков, назначаемых с профилактической целью [45].

5.1. Инфекция донорского органа

Ранние факторы, предрасполагающие к развитию ИМП после трансплантации почки, включают в себя наличие инфекции в донорской почке. Несомненно, донор должен подвергаться скринингу на целый ряд бактериальных и вирусных инфекций. Подробное обсуждение этого вопроса выходит за рамки данных рекомендаций. Тем не менее следует отметить, что МВП трупного донора обследуются редко,

даже если результат прижизненного культурального исследования средней порции мочи был положительным. Антибиотики назначаются эмпирически, однако первое подозрение на наличие нарушений со стороны МВП обычно возникает в процессе операции по извлечению донорского органа. В таких условиях можно выявить только наиболее очевидные нарушения со стороны почек или мочеточников. На поздней стадии пересадки очень редко отказываются от изъятия донорского органа.

После извлечения почки из контейнера для хранения в идеале следует провести культуральное исследование содержимого почечной вены и раствора из стерильного пластикового пакета, в котором находилась донорская почка, поскольку высока вероятность инфицирования во время процесса получения органа. Катетеры, установленные в мочевой пузырь, и мочеточниковые стенты способствуют разрушению гликозаминогликанового слоя, покрывающего уроэпителий, а также являются источником микроорганизмов, содержащихся в слизистой биопленке, покрывающей инородное тело.

В результате максимальной иммуносупрессии может значительно обостряться инфекция в почке у реципиента. Наиболее неблагоприятными для пациентов после трансплантации почки являются следующие состояния: папиллярный некроз, особенно при сахарном диабете [46], массивный инфицированный пузырно-мочеточниковый рефлюкс, поликистозная болезнь и инфицированные камни. Беспокойство вызывает также рост числа детей с врожденными уропатиями, которые часто сопровождаются нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и неблагоприятным сочетанием инфравезикальной обструкции, несостоятельности мочевого пузыря, остаточной мочи и пузырно-мочеточникового рефлюкса. Комплексное



уродинамическое обследование, обычно включающее периодическую катетеризацию, а также все необходимые хирургические вмешательства на мочевом пузыре должны быть проведены задолго до пересадки почки.

Обходные мочевые анастомозы, приращение и пластика мочевого пузыря успешно проводились у пациентов, находившихся на диализе, и у пациентов после трансплантации, хотя при этом бактериурия остается распространенным явлением и требует лечения антибиотиками [47].

В первые три месяца после трансплантации высока вероятность развития клинически манифестной ИМП с высокой частотой рецидивов. Позднее частота развития пиелонефрита и бактериемии снижается, а также при отсутствии урологических осложнений (например, свищ, обструкция) улучшается ответ на лечение антибиотиками. Инфаркт целой почки или ее отдельного сегмента как следствие повреждения артерии может способствовать развитию ИМП за счет колонизации бактериями некротизированной ткани. Такие инфекции часто вызываются условно-патогенными или «привередливыми» микроорганизмами. При этом эрадикация возбудителя может оказаться невозможной до тех пор, пока не будет удалена почка или как минимум некротизированный сегмент.

5.2. Отторжение трансплантата

Существует несколько возможных механизмов, с помощью которых тяжелые ИМП могут вызывать отторжение трансплантата. Раньше считалось, что рефлюкс мочи в пересаженную почку может приводить к развитию пиелонефрита и склерозу почечной паренхимы. Однако эти данные не получили подтверждения, поэтому большинство хирургов не прикладывают дополнительных усилий к формированию антирефлюксных анастомозов.

Теоретически инфекция может вызывать несостоятельность трансплантата с помощью других трех механизмов: прямого действия цитокинов, факторов роста (например, фактора некроза опухоли) и свободных радикалов, являющихся частью воспалительного каскада [45]. ИМП также способны реактивировать цитомегаловирусную инфекцию, которая может приводить к острому отторжению трансплантата. Иногда бывает очень сложно отличить реакцию отторжения трансплантата от инфекции (уровень доказательности 2b) [48].

В течение многих лет в качестве возможной причины стеноза пересаженного мочеточника указывался полиомавирус типа ВК. Возросшие возможности определения в моче клеток с вирусными включениями (клетки-ловушки) и вирусной ДНК с помощью ПЦР подтвердили наличие причинно-следственной связи между инфекцией и обструкцией, а также интерстициальной нефропатией, ведущей к потере трансплантата у 5% реципиентов. Этот вирус чувствителен к такому противовирусному препарату, как цидофовир (уровень доказательности 2a) [49].

5.3. Одновременная трансплантация почки и поджелудочной железы

Одновременная пересадка почки и поджелудочной железы может сопровождаться развитием специфических урологических осложнений, если секрет поджелудочной железы отводится в мочевой пузырь. Эти осложнения могут проявляться рецидивирующей ИМП, химическим уретритом и образованием в мочевом пузыре камней такой степени тяжести, которая вынуждает использовать для отведения кишечника вместо мочевого пузыря. Риск развития этих осложнений минимален при своевременном выявлении и коррекции нарушений уродинамики, например обструкции, задолго до проведения трансплантации (уровень доказательности 3) [50].

6. Антибактериальная терапия при почечной недостаточности и после трансплантации почки

Некоторые антибиотики выводятся при перинеальном диализе и гемодиализе, поэтому их надо либо не применять, либо назначать в значительно более высоких дозах. Кроме того, следует помнить о существовании ряда важных взаимодействий между иммуносупрессивными препаратами и некоторыми антибиотиками.

Необходимо учитывать взаимодействие антибиотиков с циклоспоринами. Это следующие препараты: рифампицин, эритромицин, группы гликозидов, ко-тримоксазол, амфотерицин В.

6.1. Лечение инфекций мочевыводящих путей у пациентов после трансплантации почки

Лечение клинически манифестной ИМП у пациентов после трансплантации почки сходно с таковым у пациентов, не подвергавшихся трансплантации почки. Однако короткие курсы терапии пока не разработаны, поэтому в большинстве случаев длительность лечения составляет 10–14 дней. Выбор антибиотика определяется степенью его проникновения именно в паренхиму почек, а не только в слизистые оболочки. Наиболее эффективными с этой точки зрения считаются фторхинолоны.

В настоящее время существует достаточно доказательств преимущественности лечения бессимптомной бактериурии в первые шесть месяцев после трансплантации почки (уровень доказательности 2a) [51]. Пациенты должны обследоваться с целью выявления хирургических осложнений.

В большинстве случаев для профилактики ИМП эффективной является комбинация триметоприма/сульфаметоксазола (уровень доказательности 2b) [52]. Этот препарат также предотвращает развитие пневмоцистной пневмонии и других инфекций,

эндокринология



вызванных редкими микроорганизмами. Профилактику котримоксазолом в низкой дозе рекомендуется проводить в течение первых шести месяцев после трансплантации почки. Это особый период, когда имеется высокий риск того, что инфекция будет клинически манифестной и сопровождаться острым поражением трансплантата. При приеме препарата в низкой дозе нежелательные взаимодействия с циклоспорином не развиваются, хотя более высокие дозы обеспечивают синергидную нефротоксичность циклоспорина и триметоприма.

Следует помнить и о других возможных лекарственных взаимодействиях. Например, гентамицин, ко-тримоксазол и амфотерицин В усиливают токсичность циклоспорина и такролимуса. Рифампицин и эритромицин также взаимодействуют с ингибиторами кальциневрина, повышая активность синтетазы цитохрома P450 и подавляя метаболизм циклоспорина А в печени.

У всех пациентов с рецидивирующей инфекцией следует проводить поиск и устранение анатомических причин, таких как урологические осложнения со стороны пересаженной почки или дисфункция мочевого пузыря реципиента.

6.2. Грибковые инфекции

Инфекции, вызванные кандидами, могут развиваться у любого пациента, получающего иммуносупрессивную терапию, однако чаще всего наблюдаются у пациентов с сахарным диабетом, а также с хронической задержкой мочи и установленным постоянным катетером или стентом. Всем пациентам целесообразно назначать противогрибковые препараты (флуконазол, амфотерицин В + флуцитозин) даже при отсутствии у них симптомов инфекции. Обычно требуется удаление катетера или стента (степень рекомендаций В).

6.3. Шистосомоз

Шистосомоз является хорошо известной проблемой у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, проживающих в эндемичных по этому заболеванию регионах. Проведение трансплантации почки возможно, даже если у живых доноров или реципиентов имеются активные очаги инфекции, но при условии, что они получают соответствующее лечение. Рекомендуется проводить комбинированную терапию (празиквантел и оксамнихин) в течение одного месяца. В одном исследовании, сравнивавшем инфицированных пациентов и пациентов без шистосомоза, не было выявлено различий в частоте острого или хронического отторжения трансплантата. Однако у инфицированных пациентов развивались ИМП и различные урологические осложнения, которые требовали назначения более высоких доз циклоспорина. Несмотря на это, был сделан вывод, что активный шистосомоз не является препятствием для проведения трансплантации почки (уровень доказательности 3) [53]. Подробная информация об урогенитальном шистосомозе представлена в рекомендациях Европейской ассоциации урологов [54].

7. Иммуносупрессия

Хорошо известно, что вирусные и грибковые инфекции часто развиваются у пациентов с иммуносупрессией.

7.1. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека

ВИЧ-инфекция может привести к развитию острой почечной недостаточности посредством неспецифических тяжелых системных заболеваний, а также к хронической почечной недостаточности вследствие развития целого ряда нефропатий. К нефропатиям при ВИЧ-инфекции относятся тромботическая микроангиопатия, иммунопосредованный гломерулонефрит

и нефропатия, обусловленная индуцированным вирусом, повреждением клеток, в первую очередь клубочкового эпителия. Комбинированная терапия глюкокортикоидами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и высокоактивными антиретровирусными препаратами способна задерживать и предотвращать прогрессирование нефропатии, хотя доказательств этого, полученных в рандомизированных исследованиях, не существует [55]. Таким образом, ВИЧ-инфекция больше не является противопоказанием к пересадке почек.

Роль самой по себе иммуносупрессии в развитии ИМП остается неясной [56]. Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности в целом не обладают повышенной восприимчивостью к инфекциям, вызванным традиционными грамотрицательными уропатогенами, хотя у них могут развиваться необычные и гранулематозные инфекции. У таких больных также выявляются признаки сниженного клеточного и гуморального иммунитета. У мужчин с ВИЧ-инфекцией и синдромом приобретенного иммунного дефицита ситуация более изучена.

У таких пациентов существует тесная взаимосвязь количества CD4-клеток с риском развития бактериурии, который резко увеличивается при их снижении до < 200 клеток/мл [57]. Приблизительно у 40% пациентов бактериурия является бессимптомной. Профилактика пневмоцистной пневмонии, аналогичная профилактике, которая проводится у пациентов после пересадки почек, может не снижать частоту бактериурии, что, возможно, обусловлено сформировавшейся резистентностью возбудителей.

7.2. Вирусные и грибковые инфекции

Вирусные и грибковые инфекции относительно часто развиваются у пациентов с иммуносупрессией. ☼



Литература

1. Kincaid-Smith P., Fairley K.F. Complicated urinary tract infection in adults // *Infections of the kidney and urinary tract* / ed. by W.R. Cattell. Oxford: Oxford University Press, 1996. P. 186–205.
2. Meyrier A., Condamin M.C., Fernet M. et al. Frequency of development of early cortical scarring in acute primary pyelonephritis // *Kidney Int.* 1989. Vol. 35. № 2. P. 696–703.
3. Matz L.R., Hodson C.J., Craven J.D. Experimental obstructive nephropathy in the pig. 3. Renal artery changes in experimental hydronephrosis, with special reference to renal artery stenosis due to fibromuscular hyperplasia // *Br. J. Urol.* 1969. Vol. 41. Suppl. P. 36–41.
4. Hodson C.J., Maling T.M., McManamon P.J. et al. The pathogenesis of reflux nephropathy: chronic atrophic pyelonephritis // *Br. J. Radiol.* 1975. Suppl. 13. P. 1–26.
5. Bishop M.C. Obstructive uropathy // *Scientific basis of urology* / ed. by A.R. Mundy. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987. P. 115–151.
6. Bailey R.R. Vesico-ureteric reflux and reflux nephropathy // *Oxford textbook of clinical nephrology* / ed. by S. Cameron, A.M. Davison, J.P. Grunfeld et al. Oxford: Oxford University Press, 1992. P. 1983–2002.
7. Bishop M.C. Urosurgical management of urinary tract infection // *J. Antimicrob. Chemother.* 1994. Vol. 33. Suppl. A. P. 74–91.
8. Roberts J.A. Management of pyelonephritis and upper urinary tract infections // *Urol. Clin. North Am.* 1999. Vol. 26. № 4. P. 753–763.
9. Fraser I.R., Birch D., Fairley K.F. et al. A prospective study of cortical scarring in acute febrile pyelonephritis in adults: clinical and bacteriological characteristics // *Clin. Nephrol.* 1995. Vol. 43. № 3. P. 159–64.
10. George N.J. Urinary tract infection // *Scientific basis of urology* / ed. by A.R. Mundy, N.J. George, J.M. Fitzpatrick, D.E. Neill. 2nd ed. Oxford: ISIS Medical Media, 1998. P. 143–173.
11. Svanborg C., de Man P., Sandberg T. Renal involvement in urinary tract infection // *Kidney Int.* 1991. Vol. 39. № 3. P. 541–549.
12. Hedges S., Stenqvist K., Lidin-Janson G. et al. Comparison of urine and serum concentrations of interleukin-6 in women with acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria // *J. Infect. Dis.* 1992. Vol. 166. № 3. P. 653–656.
13. Jacobson S.H., Hylander B., Wretling B. et al. Interleukin-6 and interleukin-8 in serum and urine in patients with acute pyelonephritis in relation to bacterial-virulence-associated traits and renal function // *Nephron.* 1994. Vol. 67. № 2. P. 172–179.
14. Ronald A.R., Cutler R.E., Turck M. Effect of bacteriuria on renal concentrating mechanisms // *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 70. № 4. P. 723–733.
15. DeManP., Clåeson I., Johnson I.M. et al. Bacterial attachment as a predictor of renal abnormalities in boys with urinary tract infection // *J. Pediatr.* 1989. Vol. 115. № 6. P. 915–922.
16. Percival A., Birumfitt W., Delouvois J. Serum antibody levels as an indication of clinically inapparent pyelonephritis // *Lancet.* 1964. Vol. 2. P. 1027–1033.
17. Wullt B., Bergsten G., Fischer H. Application of laboratory research in UTI // *EAU Update Series.* 2004. Vol. 2. № 3. P. 116–124.
18. Kallenius G., Mollby R., Svenson S.B. et al. Occurrence of P-fimbriated Escherichia coli in urinary tract infections // *Lancet.* 1981. Vol. 2. № 8260–8261. P. 1369–1372.
19. Mulvey M.A., Schilling J.D., Martinez J.J. et al. Bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic Escherichia coli and innate host defenses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. Vol. 97. № 16. P. 8829–8835.
20. Gordon I., Barkovics M., Pindoria S. et al. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and metaanalysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. № 3. P. 739–744.
21. Alwall N. On controversial and open questions about the course and complications of non-obstructive urinary tract infection in adult women. Follow-up for up to 80 months of 707 participants in a population study and evaluation of a clinical series of 36 selected women with a history of urinary tract infection for up to 40 years // *Acta. Med. Scand.* 1978. Vol. 203. № 5. P. 369–377.
22. Bailey R.R., Lynn K.L., Robson R.A. et al. DMSA renal scans in adults with acute pyelonephritis // *Clin. Nephrol.* 1996. Vol. 46. № 2. P. 99–104.
23. Geerlings S.E., Stolk R.P., Camps M.J. et al. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. № 6. P. 744–749.
24. Ooi B.S., Chen B.T., Yu M. Prevalence and site of bacteriuria in diabetes mellitus // *Postgrad. Med. J.* 1974. Vol. 50. № 586. P. 497–499.
25. Korzeniowski O.M. Urinary tract infection in the impaired host // *Med. Clin. North Am.* 1991. Vol. 75. № 2. P. 391–404.
26. Mackie A.D., Drury P.L. Urinary tract infection in diabetes mellitus // *Infections of the kidney and urinary tract* / ed. by W.R. Cattell. Oxford: Oxford University Press, 1996. P. 218–233.
27. Harding G.K., Zhanel G.G., Nicolle L.E. et al. Antimicrobial treatment of diabetic women with asymptomatic bacteriuria // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 20. P. 1576–1583.
28. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R. et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 40. № 5. P. 643–654.
29. Cattell W.R. Urinary tract infection and acute renal failure // *Advanced renal medicine* / ed. by A.E. Raine. Oxford: Oxford University Press, 1992. P. 302–313.
30. Mallinson W.J., Fuller R.W., Levison D.A. et al. Diffuse interstitial renal tuberculosis – an unusual cause of renal failure // *Q. J. Med.* 1981. Vol. 50. № 198. P. 137–148.
31. Morgan S.H., Eastwood J.B., Baker L.R. Tuberculous interstitial nephritis – the tip of an iceberg? // *Tubercle.* 1990. Vol. 71. № 1. P. 5–6.

Эндокринология



32. McAdam K.P., Anders R.F., Smith S.R. *et al.* Association of amyloidosis with erythema nodosum leprosum reactions and recurrent neutrophil leucocytosis in leprosy // *Lancet*. 1975. Vol. 2. № 7935. P. 572–573.
33. Ng W.L., Scollard D.M., Hua A. Glomerulonephritis in leprosy // *Am. J. Clin. Pathol.* 1981. Vol. 76. № 3. P. 321–329.
34. Çek M., Lenk S., Naber K.G. *et al.* EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis // *Eur. Urol.* 2005. Vol. 48. № 3. P. 353–362.
35. Neal D.E. Jr. Host defense mechanisms in urinary tract infections // *Urol. Clin. North Am.* 1999. Vol. 26. № 4. P. 677–686.
36. Khan I.H., Catto G.R. Long-term complications of dialysis: infection // *Kidney Int. Suppl.* 1993. Vol. 41. P. 143–148.
37. Kessler M., Hoen B., Mayeux D. *et al.* Bacteremia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective survey // *Nephron*. 1993. Vol. 64. № 1. P. 95–100.
38. Saitoh H., Nakamura K., Hida M. *et al.* Urinary tract infection in oliguric patients with chronic renal failure // *J. Urol.* 1985. Vol. 133. № 6. P. 990–993.
39. Elzinga L.W., Bennett W.M. Miscellaneous renal and systemic complications of autosomal dominant polycystic kidney disease including infection // *Polycystic kidney disease* / ed. by M.L. Watson, V.E. Torres. Oxford: Oxford University Press, 1996. P. 483–499.
40. Sklar A.H., Caruana R.J., Lammers J.E. *et al.* Renal infections in autosomal dominant polycystic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 1987. Vol. 10. № 2. P. 81–88.
41. Schwab S.J., Bander S.J., Klahr S. Renal infection in autosomal dominant polycystic kidney disease // *Am. J. Med.* 1987. Vol. 82. № 4. P. 714–718.
42. Stiasny B., Ziebell D., Graf S. *et al.* Clinical aspects of renal transplantation in polycystic kidney disease // *Clin. Nephrol.* 2002. Vol. 58. № 1. P. 16–24.
43. Gower P.E. A prospective study of patients with radiological pyelonephritis, papillary necrosis and obstructive atrophy // *Q. J. Med.* 1976. Vol. 45. № 187. P. 315–349.
44. Mor Y., Leibovitch I., Zalts R. *et al.* Analysis of the long term outcome of surgically corrected vesicoureteric reflux // *BJU Int.* 2003. Vol. 92. № 1. P. 97–100.
45. Tolkoff-Rubin N.E., Rubin R.H. Urinary tract infection in the renal transplant recipient // *Urinary tract infections* / ed. by T. Bergan. Basel: Karger, 1997. P. 27–33.
46. Tolkoff-Rubin N.E., Rubin R.H. The infectious disease problems of the diabetic renal transplant recipient // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1995. Vol. 9. № 1. P. 117–130.
47. Müller T., Arbeiter K., Aufricht C. Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation // *Curr. Opin. Urol.* 2002. Vol. 12. № 6. P. 479–484.
48. Steinhoff J., Einecke G., Niederstadt C. *et al.* Renal graft rejection or urinary tract infection? The value of myeloperoxidase, C-reactive protein, and alpha2-macroglobulin in the urine // *Transplantation*. 1997. Vol. 64. № 3. P. 443–447.
49. Keller L.S., Peh C.A., Nolan J. *et al.* BK transplant nephropathy successfully treated with cidofovir // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 5. P. 1013–1034.
50. Blanchet P., Droupy S., Eschwege P. *et al.* Urodynamic testing predicts long term urological complications following simultaneous pancreas-kidney transplantation // *Clin. Transplant.* 2003. Vol. 17. № 1. P. 26–31.
51. Snyderman D.R. Posttransplant microbiological surveillance // *Clin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 33. Suppl. 1. P. 22–25.
52. Fox B.C., Sollinger H.W., Belzer F.O. *et al.* A prospective, randomised double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulphamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis // *Am. J. Med.* 1990. Vol. 89. № 3. P. 255–274.
53. Mahmoud K.M., Sobh M.A., El-Agroudy A.E. *et al.* Impact of schistosomiasis on patient and graft outcome after renal transplantation: 10 years' follow-up // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. Vol. 16. № 11. P. 2214–2221.
54. Bichler K.H., Savatovsky I. EAU guidelines for the management of urogenital schistosomiasis // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 49. № 6. P. 998–1003.
55. Kimmel P.L., Barisoni L., Kopp J.B. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 139. № 3. P. 214–226.
56. Tolkoff-Rubin N.E., Rubin R.H. Urinary tract infection in the immunocompromised host. Lessons from kidney transplantation and the AIDS epidemic // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1997. Vol. 11. № 3. P. 707–717.
57. Van Dooyeweert D.A., Schneider M.M., Borleffs J.C. *et al.* Bacteriuria in male patients infected with human immunodeficiency virus type 1 // *Urinary tract infections* / ed. by T. Bergan. Basel: Karger, 1997. P. 37–45.

Urinary Tract Infections in Renal Insufficiency, Transplant Recipients, Diabetes Mellitus and Immunosuppression. Guideline of the European Association of Urology

M. Grabe, R. Bartoletti, T.E. Bjerklund-Johansen, H.M. Çek, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt

The data regarding an impact of the urinary tract infections (UTIs) on kidneys, a relationship between UTIs and chronic kidney diseases are presented. The factors contributing to development of UTIs after kidney transplantation are discussed. Regimens of antibacterial therapy of UTIs during renal insufficiency as well as in patients underwent kidney transplantation are outlined.

Key words: urinary tract infections, renal insufficiency, kidney transplantation, diabetes mellitus, immunosuppression

22-я Международная специализированная выставка

аптека

2015



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



7-10
ДЕКАБРЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ФОРУМ

Москва
ЦВК «Экспоцентр»
павильон № 7

16+

www.aptekaexpo.ru

Организатор:

ЕВРОЭКСПО



EUROEXPO



Поколение X и сахарный диабет 2 типа

Проблеме распространенности сахарного диабета (СД) 2 типа среди лиц трудоспособного возраста, или поколения X, был посвящен симпозиум компании «Новартис Фарма», организованный в рамках VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий» (Москва, 25 февраля 2015 г.). На симпозиуме эксперты представили современные взгляды на патогенетические механизмы развития и прогрессирования СД 2 типа, включая инсулинорезистентность и снижение функции бета-клеток, рассмотрели роль инкретинов в возникновении предиабетических состояний и СД, подчеркнули значимость своевременной интенсификации и патофизиологически обусловленного подхода к терапии уже на ранних этапах заболевания, а также определили место ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в алгоритмах сахароснижающей терапии. Данные клинических исследований демонстрируют, что препараты Галвус и Галвус Мет являются оптимальным выбором для инициации и интенсификации терапии на всех этапах заболевания.



Профессор
М.В. Шестакова

Открывая симпозиум, его председатель, член-корреспондент Российской академии медицинских наук, директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр», д.м.н., профессор Марина Владимировна ШЕСТАКОВА отметила, что понимание тенденций развития такого заболевания, как сахарный

диабет (СД) 2 типа, требует выделения отдельной группы пациентов, относящихся к поколению X. Его основными характеристиками являются относительно молодой возраст (35–55 лет), достаточно долгая ожидаемая продолжительность жизни, избыточная масса тела или ожирение в дебюте.

Данные, свидетельствующие о дефиците инкретинов при СД 2 типа, позволяют предположить, что препараты, усиливающие инкретиновый эффект, могут стать важным терапевтическим средством в управлении диабетом.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали преимущества раннего назначения ингибиторов дипептидилпептидазы 4 и интенсификации терапии, в частности препаратов Галвус и Галвус Мет. Данная терапия характеризуется высокой эффективностью, безопасностью и связана с минимальным риском

развития гипогликемии. В реальной клинической практике врачи наблюдали высокую эффективность лечения вилдаглиптином, сопоставимую с эффективностью, полученной в ходе рандомизированных контролируемых исследований, чего не удалось достичь средствами традиционной терапии.

«Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 появились в отечественной практике в 2005 г. Каждое новое исследование убеждает нас, что мы на правильном пути, что, возможно, появился инкретин-направленный класс препаратов. Мы надеемся, что благодаря этим лекарственным средствам удастся избежать эффекта ускользания, что они будут отвечать нуждам не только поколения X, но и других поколений. На мой взгляд, имеются все основания говорить о перспективности нового класса препаратов», – констатировала профессор М.В. Шестакова.

Роль инкретинов в развитии предиабетических состояний

Современная тенденция такова, что СД 2 типа молодеет. «Если раньше дебют заболевания приходился на 40 лет, а пик заболеваемости – на 60–70 лет, то, согласно результатам мониторинга рас-

пределения СД 2 типа по возрастам в России (2014), наибольшее количество больных имеют возраст 30–50 лет, а в возрастной категории 60–70 лет распространенность заболевания снижается», – отметила сотрудник Эндок-

ринологического научного центра (ЭНЦ), к.м.н. Екатерина Алексеевна ШЕСТАКОВА.

Похожая тенденция прослеживается и у пациентов с предиабетом, к которому относятся такие состояния, как нарушенная гликемия натощак (НГН) и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ). Согласно данным исследования, которое



Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

в 2010 г. провела Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation – IDF), максимальное количество пациентов с НТГ приходится на возрастную категорию 40–60 лет. Следовательно, предиабет и СД 2 типа все чаще поражают людей трудоспособного возраста. Именно такие пациенты (30–50 лет) и относятся к поколению X – поколению, которое хочет сохранять максимум активности, быть работоспособным, не тратить много времени на визиты к врачам и получать максимально быстрый и безопасный эффект от лечения, которое не будет ограничивать их активность.

Согласно международным данным о вероятности различных исходов предиабета, которые сопоставимы с данными ЭНЦ, у 25% пациентов с предиабетом существует риск развития СД в течение трех – пяти лет, у 15% – в течение года^{1,2}. В связи с этим встает вопрос: нужно ли лечить предиабет? Безусловно, поскольку исследования показывают, что у пациентов с НГН и НТГ смертность от любых причин выше, чем у лиц без каких-либо нарушений углеводного обмена. Следовательно, независимо от того, манифестирует в последующем СД 2 типа или нет, такие пациенты находятся в группе риска³.

Для того чтобы определить оптимальную тактику лечения пациентов с предиабетом, необходимо понимать его патогенез. В этом отношении, по мнению докладчика, показательны результаты ретроспективного наблюдатель-

ного исследования, охватившего 1991–2009 гг.⁴ Авторы анализировали показатель, на основании которого ставился диагноз СД.

Так, у пациентов с высоким уровнем гликемии натощак и постпрандиальной гипергликемией на отрезке минус 10 лет от начала заболевания инсулинорезистентность (ИР) резко возрастала и одновременно наблюдалось увеличение функции бета-клеток, то есть поджелудочная железа в ответ на возросшую ИР начинала работать в очень интенсивном режиме, вследствие чего к моменту постановки диагноза происходило истощение секреторной активности бета-клеток. У пациентов с изолированной постпрандиальной гипергликемией показатель ИР увеличивался плавно, а индекс функции бета-клеток повышался, но незначительно. В связи с этим можно предположить, что пациентам с НГН и пациентам с НТГ требуется разный подход к терапии. Таким образом, предиабетические состояния, а следовательно, и СД 2 типа – это группа гетерогенных заболеваний, в основе развития которых, возможно, лежат различные механизмы.

Участвуют ли в развитии предиабетических состояний инкретины? Одни исследования это опровергают, поскольку у лиц с факторами риска развития СД 2 типа и предиабета (родственники первой линии, пациентки с гестационным СД) обычно не наблюдаются нарушение секреции инкретинов и снижение инкретинового эффекта⁵. Другие исследования, в том числе проведен-



К.М.Н.
Е.А. Шестакова

ное на базе ЭНЦ, показывают, что на стадии НТГ и НГН прирост глюконоподобного пептида 1 (ГПП-1) в ответ на углеводную нагрузку будет снижен (по сравнению со здоровыми лицами). Еще более низкий уровень ГПП-1 наблюдается у пациентов с СД 2 типа. Следовательно, снижение уровня инкретинов может быть звеном патогенеза в развитии как предиабетических состояний, так и СД 2 типа.

В норме повышенный уровень глюкозы вызывает стимуляцию секреции инсулина и подавление секреции глюкагона. Известно, что при СД механизм отрицательной обратной связи нарушается и, несмотря на высокие значения инсулина, уровень глюкагона не снижается. Исследование ЭНЦ подтвердило эту закономерность. При этом уже у лиц с предиабетом зафиксирована тенденция к повышению уровня глюкагона⁶. А к моменту манифестации СД 2 типа секреция глюкагона остается выше нормы на ~60%⁷.

¹ Stern M.P., Williams K., Haffner S.M. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 136. № 8. P. 575–581.

² Шестакова М.В., Бутрова С.А., Сухарева О.Ю. Метаболический синдром как предвестник развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний // Терапевтический архив. 2007. Т. 79. № 10. С. 5–8.

³ Barr E.L., Zimmet P.Z., Welborn T.A. et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab) // Circulation. 2007. Vol. 116. № 2. P. 151–157.

⁴ Færch K., Witte D.R., Tabák A.G. Trajectories of cardiometabolic risk factors before diagnosis of three subtypes of type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the longitudinal Whitehall II cohort study // Lancet Diabetes Endocrinol. 2013. Vol. 1. № 1. P. 43–51.

⁵ Meier J.J., Gallwitz B., Askenas M. et al. Secretion of incretin hormones and the insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in women with a history of gestational diabetes // Diabetologia. 2005. Vol. 48. № 9. P. 1872–1881.

⁶ Шестакова Е.А., Ильин А.В., Деев А.Д. и др. Регуляция секреции глюкагона гормонами инкретинового ряда у лиц с факторами риска сахарного диабета 2-го типа // Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60. № 1. С. 32–35.

⁷ Müller W.A., Faloona G.R., Aguilar-Parada E., Unger R.H. Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion // N. Engl. J. Med. 1970. Vol. 283. № 3. P. 109–115.



VII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий»

Учитывая способность инкретиннаправленной терапии снижать секрецию глюкоаго-

на в условиях гипергликемии, применение ингибитора дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4)

является патогенетически оправданным уже на самых ранних стадиях СД 2 типа.



Профессор
А.С. Аметов

В настоящее время не вызывает сомнений генетическая основа СД 2 типа, при этом необходимо учитывать и факторы, способствующие запуску патологических процессов, такие как ожирение, снижение физической активности, старение организма. Наиболее изученными патогенетическими механизмами развития СД 2 типа считаются длительная, выраженная ИР тканей и меняющаяся секреторная активность островкового аппарата поджелудочной железы. Как отметил заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии Российской медицинской академии последипломного образования, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Александр Сергеевич АМЕТОВ, островок Лангерганса – это самостоятельный мини-орган, созданный и предназначенный для производства и секреции целого ряда гормонов в необходимых количествах и необходимое время, который участвует в регулировании гомеостаза глюкозы. Непрерывно идут процессы биосинтеза инсулина бета-клетками, благодаря чему пополняются запасы и формируются функциональные внутриостровковые

Почему диабет молодеет?

инсулиновые пулы. Это принципиально важно, поскольку нарушенный биосинтез молекулы инсулина с извращенной последовательностью аминокислот, дефект конверсии проинсулина в инсулин лежат в основе развития СД 2 типа.

Сегодня наука далеко продвинулась в изучении функционирования бета-клетки поджелудочной железы. Установлено, что существует триггерный механизм, который дает разрешение на поступление глюкозы в клетки, в результате происходит метаболизм глюкозы с образованием аденозинтрифосфатазы (АТФ), закрытие камер АТФ-зависимых каналов, депляризация клеточной мембраны, открытие кальциевых каналов, повышение концентрации внутриклеточного кальция и экзоцитоз гранул инсулина. Помимо триггерного есть метаболический механизм, который работает только при наличии триггерного.

При этом существует запасной вариант – нейрогуморальный механизм индукции секреции инсулина, который предусматривает гуморальное влияние на бета-клетку с помощью инкретинов и нейронального влияния, что в итоге способствует секреции инсулина в необходимых количествах и нужное время. Данные, указывающие на дефицит инкретинов при СД 2 типа, являются основанием считать препараты, усиливающие инкретиновый эффект, важным терапевтическим средством в управлении диабетом.

На сегодняшний день главным стимулятором секреции инсулина считается глюкоза, которая обладает разрешительным эффектом для других модуляторов секреции. Основной функцией бета-клетки

поджелудочной железы в качестве энергетического сенсора является способность отвечать на изменение уровня основных энергетических субстратов циркуляции крови. А.С. Аметов еще раз подчеркнул, что при постановке диагноза СД 2 типа отмечается снижение секреции инсулина и повышенный апоптоз бета-клеток, не компенсирующийся адекватной регенерацией⁸. Причем уже на стадии НТГ наблюдается не только уменьшение массы бета-клеток, но и дисфункция альфа-клеток.

Показано, что гиперглюкокемия приводит к повышенной продукции и избыточному выбросу глюкозы печенью, вследствие чего отмечается гипергликемия натощак. Однако первоначально происходит гибель бета-клеток «из-за множественности мелких ударов» – таких, как липотоксичность, глюкозотоксичность, оксидативный стресс, стресс эндоплазматического ретикулаума, нарушение ремоделирования островков, регуляции инкретинов, откладывание амилоида (islet amyloid polypeptide – IAPP).

Уменьшение массы бета-клеток, снижение их функции приводят к гипергликемии, повышению уровня свободных жирных кислот. Гипергликемия обратно снижает секреторную функцию бета-клеток и значительно уменьшает способность оставшихся бета-клеток отвечать на стимуляцию секреции инсулина.

Следовательно, дисфункция бета-клеток из-за воздействия высокого уровня гликемии может рассматриваться как осложнение СД 2 типа, такое же, как микро- и макрососудистые осложнения. Когда говорят, что надо добиваться хорошего гликемического контроля, это означа-

⁸ Marchetti P, Dotta F, Lauro D, Purrello F. An overview of pancreatic beta-cell defects in human type 2 diabetes: implications for treatment // Regul. Pept. 2008. Vol. 146. № 1-3. P. 4-11.



Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

ет, что таким образом существенно улучшается состояние и бета- и альфа-клеток поджелудочной железы, пояснил докладчик.

«Насколько все-таки сложна система регулирования одного мил-

лиона островковых клеток, которые в самом начале выступления я назвал мини-органом. И функция этого органа направлена на достижение гликемического контроля и обеспечение органов и тканей

важнейшим энергетическим субстратом, каковым является глюкоза, в первую очередь в ответ на системный запрос энергии в тканях головного мозга», – контактировал профессор А.С. Аметов.

Новые тенденции в лечении пациентов с СД 2 типа

По мнению заведующего отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы Института диабета ЭНЦ, д.м.н., профессора Гагика Радиковича ГАЛСТЯНА, быстрый рост числа пациентов с СД 2 типа, с одной стороны, и недостаточное следование многими из них рекомендациям врачей по изменению образа жизни и применению лекарственных препаратов, с другой, делают особенно актуальной задачу разработки новых подходов к терапии заболевания на самом раннем этапе.

Согласно данным контрольно-эпидемиологических исследований, сейчас в странах Европейского союза распространенность СД 2 типа составляет 8,1% (53 млн чел.), а к 2030 г. она достигнет 9,5% (64 млн)⁹.

Важно и то, что пик смертности, ассоциированной с СД, приходится на активный возраст – установлено, что 50-летние больные СД умирают в среднем на шесть лет раньше и в 40% случаев ранняя летальность связана не с сосудистыми и не с онкологическими заболеваниями¹⁰.

Следующий тревожный аспект связан с поздним выявлением СД 2 типа. Так, в исследовании UKPDS средний возраст больных с впервые выявленным СД 2 типа составил 50 лет. Было также показано, что снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) всего

лишь на 1% дает преимущество в отношении снижения всех исходов, связанных с диабетом, в том числе общей смертности.

Это исследование позволило сформулировать концепцию «метаболической памяти», раннего вмешательства и своевременной интенсификации лечения СД 2 типа. По мнению профессора Г.Р. Галстяна, помимо возможности увеличения продолжительности и качества жизни больных интенсивное лечение выгодно и с экономической точки зрения, в том числе с учетом предупреждения сосудистых осложнений.

Однако, как показывает клиническая практика, 2/3 больных СД 2 типа не следуют рекомендациям врачей. В связи с этим Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) в 2015 г. был опубликован алгоритм лечения СД 2 типа, в основе которого лежит пациент-центрированный подход¹¹. Следует отметить, что индивидуальный подход к лечению пациентов был в свое время взят за основу и в консенсусе Российской ассоциации эндокринологов (2011).

Пациент-центрированный подход предусматривает: лечение следует проводить с ответственным и уважительным отношением к индивидуальным потребнос-



Профессор
Г.Р. Галстян

тям и нуждам пациента, оценивая предпочтительный уровень его вовлечения в лечение заболевания, расширять терапевтические возможности и предлагать пути решения проблем, но не навязывая свое мнение, а разделяя принятие решения с пациентом с учетом имеющихся доказанных данных и индивидуальных потребностей последнего.

Еще в 1991 г. психологи Н. Хоув и В. Штраус сформулировали теорию поколений. Поколения сменяются каждые 20 лет и имеют характерные для их формирования исторические моменты, социальные и бытовые аспекты. Согласно этой теории выделяют молчаливое поколение (1923–1943 гг.), поколение беби-бумеров (1943–1963 гг.) и поколение X (1963–1983 гг.). Если молчаливое поколение искренне верит в докторов, а беби-бумеры расценивают посещение врачей как необходимость, готовы лечиться и регулярно проходить медосмотры, то для поколения X

⁹ International Diabetes Federation, 2011 // www.idf.org/diabetesatlas. Accessed June 2012.

¹⁰ *Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai S.R., Kaptoge S. et al.* Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 9. P. 829–841.

¹¹ *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.

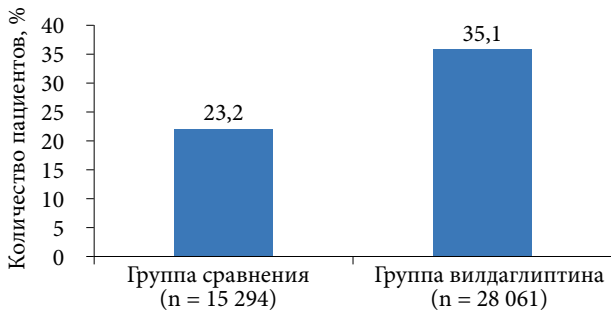


Рис. 1. Количество пациентов, достигших целевых значений HbA1c < 7,0% без эпизодов гипогликемии и увеличения массы тела

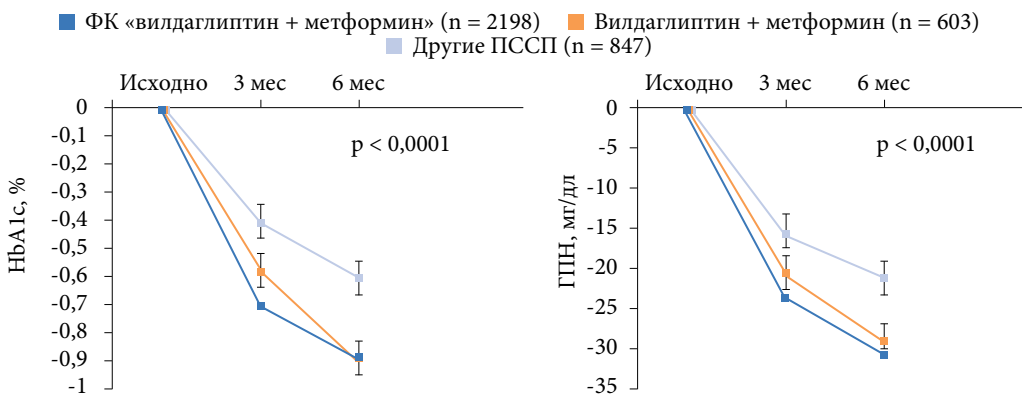
важно постоянно оставаться работоспособными, они пойдут к врачу только в случае крайней необходимости, готовы потратить деньги, но не время. Принципиально важно, чтобы терапия никак не влияла на их активный образ жизни.

Согласно последним российским алгоритмам лечения больных СД 2 типа препаратами первого выбора для старта терапии признаны метформин, ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1. Для интенсификации терапии наиболее рацио-

нальными считаются комбинации «метформин + ингибиторы ДПП-4», «метформин + агонисты ГПП-1» как препараты с низким риском гипогликемий, в альтернативе – «метформин + производные сульфонилмочевины», «метформин + тиазолидиндионы», «метформин + ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2» и т.д.

В широкомасштабном наблюдательном исследовании EDGE с участием порядка 46 тыс. больных СД 2 типа из 27 стран мира с недостаточным контролем гликемии на монотерапии метформином оценивались эффективность и безопасность интенсификации терапии вилдаглиптином по сравнению с эффективностью и безопасностью интенсификации другими пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) в условиях реальной клинической практики^{12, 13}. Исследование показало высокую эффективность вилдаглиптина в комбинации с метформином (препарат Галвус Мет) в отношении снижения уровня HbA1c. При этом количество пациентов, ответивших на терапию вилдаглиптином без эпизодов гипогликемии и увеличения массы тела, было выше, нежели в группах сравнения (рис. 1). В результате приверженность пациентов лечению существенно повысилась.

Дальнейший анализ, проведенный по результатам EDGE, подтвердил в условиях реальной клинической практики эффективность терапии вилдаглиптином, идентичную данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (снижение значений HbA1c больше чем на 1%). При этом эффективность терапии препаратами сульфонилмочевины в реальной практике оказалась ниже, чем



Примечание. Другие ПССП – производные сульфонилмочевины + метформин, метформин + тиазолидиндионы, метформин и другие ингибиторы ДПП-4.

Рис. 2. Динамика показателей HbA1c и ГПН на фоне проводимой терапии в реальной клинической практике (исследование PROVIL)



* p < 0,001 между группами.

** p < 0,05 между группами.

Рис. 3. Частота всех эпизодов гипогликемии (А) и тяжелых эпизодов (Б) при добавлении к инсулинотерапии Галвуса и плацебо за 24 недели наблюдения

¹² Mathieu C., Barnett A.H., Brath H. et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE) // Int. J. Clin. Pract. 2013. Vol. 67. № 10. P. 947–956.

¹³ Галстян Г.П. Российские результаты международного исследования EDGE: эффективность и безопасность вилдаглиптина в сравнении с другими пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2013. № 2. С. 82–87.

¹⁴ Ahren B., Mathieu C., Bader G. et al. Efficacy of vildagliptin versus sulfonylureas as add-on therapy to metformin: comparison of results from randomised controlled and observational studies // Diabetologia. 2014. Vol. 57. № 7. P. 1304–1307.

¹⁵ Blüher M., Kurz I., Dannenmaier S., Dworak M. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice-results of the PROVIL-study // World J. Diabetes. 2012. Vol. 3. № 9. P. 161–169.



Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

в РКИ. Это может быть обусловлено страхом развития гипогликемии и связанным с ней набором массы тела¹⁴.

Показательны также данные исследования PROVIL, в котором оценивалась эффективность вилдаглиптина как в свободной (Галвус + Метформин), так и в фиксированной комбинации (ФК) с метформином (препарат Галвус Мет) по сравнению с другими ПССП в комбинации с метформином¹⁵. Исследование продемонстрировало преимущество вилдаглиптина в комбинации с метформином в снижении как HbA1c, так и глюкозы плазмы натощак (ГПН) перед другими ПССП в комбинации с метформином в реальной клинической практике (рис. 2).

Вилдаглиптин обладает обширной доказательной базой на всех этапах терапии СД 2 типа, в том числе и при интенсификации терапии инсулином. Данная комбинация является патофизиологически обусловленной, учитывая влияние вилдаглиптина на функцию альфа-клеток поджелудочной железы и нормализацию секреции глюкагона. В исследовании 2007 г. применение вилдаглиптина (препарат Галвус) в сочетании с базальным инсулином позволило достичь снижения уровня HbA1c на 0,3% больше по сравнению с применением инсулина в сочетании с плацебо¹⁶. Кроме того, добавление Галвуса к инсулинотерапии сопровождалось достоверным снижением общего числа случаев гипогликемии, а также тяжелых гипогликемий (рис. 3).

Еще одно двойное слепое исследование было проведено в азиатской популяции пациентов, которая характеризуется большим риском развития гипогликемии вследствие меньшей массы тела и более

высокой чувствительности к инсулину¹⁷. В него были включены больные СД 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне терапии базальным инсулином или комбинацией «инсулин + метформин». Добавление к терапии Галвуса в дозе 50 мг два раза в день способствовало достоверно более значимому снижению уровня HbA1c по сравнению с группой контроля (-1,1 и -0,4% соответственно), при этом риск развития гипогликемии был существенно ниже (2,4 и 5,4% соответственно).

Результаты исследования V. Paresh и соавт. продемонстрировали снижение дозы инсулина у пациентов на фоне добавления к терапии препаратов Галвус или Галвус Мет (на $9,4 \pm 1,7$ Ед) (рис. 4)¹⁸.

Кроме того, полученные данные позволили сделать вывод: добавление Галвус и Галвус Мет к инсулинотерапии способствует улучшению гликемического контроля – снижению показателей ГПН, постпрандиальной гликемии и HbA1c. Эти данные еще раз подтверждают, что терапия вилдаглиптином является оптимальной на всех этапах управления заболеванием.

Возвращаясь к теме своевременной интенсификации терапии СД 2 типа, необходимо отметить, что в 2014 г. стартовало уникальное многонациональное мультицентровое пятилетнее исследование VERIFY, в котором принимают участие 260 центров из более 30 стран Европы, Азии, Северной и Южной Америки¹⁹. Это первое исследование по оценке клинических преимуществ ранней комбинированной терапии метформином с вилдаглиптином, которое позволит получить ответ на воп-

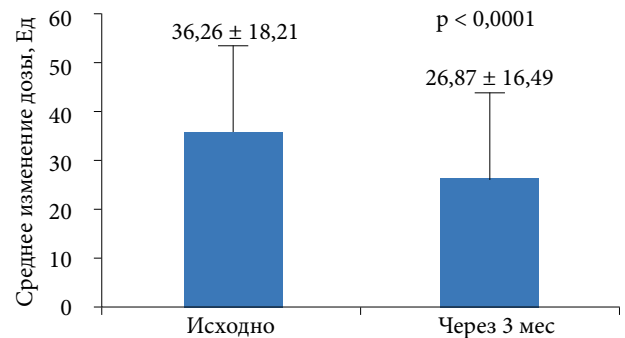


Рис. 4. Снижение дозы инсулина у пациентов при добавлении к инсулинотерапии вилдаглиптина или ФК «вилдаглиптин + метформин»

рос, может ли раннее назначение комбинации ингибиторов ДПП-4 с метформином уменьшить скорость прогрессирования СД. Исследование VERIFY предоставит ценные данные по влиянию вилдаглиптина на функцию бета-клеток, ИР, по безопасности и переносимости данной терапии. Результаты исследования помогут понять, когда у больных СД 2 типа начинаются патологические изменения сердечно-сосудистой системы, как влияет терапия на конечные точки и сердечно-сосудистые исходы.

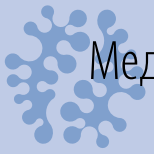
Завершая выступление, Г.Р. Галстян еще раз акцентировал внимание аудитории на том, что на современном этапе СД 2 типа молодеет, что именно поколение X подвержено наибольшему риску. «Учет индивидуальных особенностей пациента должен включать не только биомедицинские параметры, но и биопсихосоциальные аспекты. А ранний многонаправленный старт сахароснижающей терапии является ключевым в улучшении долгосрочных прогнозов и предотвращении как прогрессирования заболевания, так и сердечно-сосудистых катастроф», – подчеркнул профессор. ☼

¹⁶ Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D. et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes // Diabetologia. 2007. Vol. 50. № 6. P. 1148–1155.

¹⁷ Ning G., Wang W., Li L. et al. Vildagliptin as an add-on therapy to insulin improves glycemic control without an increased risk of hypoglycemia: a Dedicated Asian Study, in a predominantly chinese population // American Diabetes Association, 2014. Poster 1058. A 274.

¹⁸ Ved P., Shah S. Evaluation of vildagliptin and fixed dose combination of vildagliptin and metformin on glycaemic control and insulin dose over 3 months in patients with type 2 diabetes mellitus // Indian J. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 16. Suppl. 1. P. S110–113.

¹⁹ Del Prato S., Foley J.E., Kothny W. et al. Study to determine the durability of glycaemic control with early treatment with a vildagliptin-metformin combination regimen vs. standard-of-care metformin monotherapy-the VERIFY trial: a randomized double-blind trial // Diabet. Med. 2014. Vol. 31. № 10. P. 1178–1184.



Оптимизация терапии сахарного диабета 2 типа

Анализу нового направления оптимизации терапии сахарного диабета 2 типа, основанного на снижении гипергликемии путем выведения глюкозы почками, был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании «Берингер Ингельхайм», состоявшийся 26 февраля 2015 г. в рамках VII Всероссийского диабетологического конгресса. Эксперты обсудили перспективы терапии сахарного диабета 2 типа в свете применения нового класса пероральных сахароснижающих препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.



Профессор
А.М. Мкртыян

По мнению заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА, для того чтобы понять необходимость новых вариантов лечения сахарного диабета (СД) 2 типа, следует понять, какие нерешенные вопросы в этой области существуют. СД 2 типа является широко распространенным заболеванием, создающим серьезные проблемы

Перспективы терапии сахарного диабета 2 типа: современный взгляд на проблему

как для пациента, так и для здравоохранения. Распространенность заболевания в мире достигла эпидемического уровня и продолжает расти – к 2035 г. ожидается увеличение числа пациентов с СД до 582 млн. При этом доля СД 2 типа в структуре всех диабетических заболеваний составляет 90%.

СД опасен прежде всего осложнениями, которые развиваются у пациентов с увеличением стажа заболевания, что приводит к снижению качества жизни, ранней инвалидизации и смерти. Статистика показывает, что среди пациентов с СД каждый шестой теряет зрение из-за развития ретинопатии, каждый третий нуждается в трансплантации почки или гемодиализе и каждому второму пациенту будет проведена ампутация конечностей.

Каждые 6 секунд от осложнений СД умирает один человек.

СД является тяжелым бременем и для здравоохранения. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), ежегодно фиксируются более 5 млн

смертей от СД, приблизительно 10 млн новых случаев заболевания, количество недиагностированных пациентов достигает порядка 175 млн, глобальные расходы здравоохранения, связанные с СД, составляют 548 млн долларов США¹.

Доказано, что некомпенсированный СД 2 типа значительно увеличивает риск развития осложнений. Так, диабет считается независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, от которых умирает около 80% пациентов.

Улучшение гликемического контроля, безусловно, ассоциируется со снижением риска развития осложнений. Данные исследования UKPDS показывают, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) всего на 1% достоверно уменьшает риск микрососудистых осложнений на 37%, заболеваний периферических сосудов – на 43%, риск смерти, связанной с диабетом, – на 21%². Таким образом, взаимосвязь между контролем гликемии и риском развития осложнений не вызывает сомнений.

¹ International Diabetes Federation. Diabetes Atlas // www.idf.org/diabetes-atlas (accessed on 13 January 2014).

² Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // *BMJ*. 2000. Vol. 321. № 7258. P. 412–419.



Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

По мнению профессора А.М. Мкртумяна, для оптимизации контроля СД необходимо тщательно контролировать все показатели гликемической триады – глюкозу плазмы натощак (ГПН), постпрандиальную гликемию (ППГ) и HbA1c. Несмотря на то что для лечения СД 2 типа применяется большое количество сахароснижающих препаратов, значительной доле пациентов так и не удается поддерживать гликемию в пределах целевых значений (< 7%): 63% больных имеют уровень HbA1c > 7%, 37% – > 8%, 20% – > 9%, 12% больных – > 10%³. Принимая во внимание, что СД 2 типа – прогрессирующее заболевание, добиться контроля над ним с течением времени становится все сложнее. Согласно исследованию UKPDS, эффект от лечения у пациентов,

достигших на фоне монотерапии целевого уровня HbA1c, был кратковременным – уже через четыре года показатели HbA1c превышали целевые значения. Лечение диабета – трудный процесс. При выборе препарата специалисту приходится учитывать не только его эффективность, но и риск развития нежелательных реакций. Эффективная терапия СД 2 типа связана с увеличением массы тела. Повышение массы тела, например, наиболее частый побочный эффект инсулинотерапии, приема традиционных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Это чревато усугублением инсулинорезистентности, ухудшением клинической картины заболевания, удорожанием лечения.

Кроме того, эффективная терапия СД 2 типа ассоциируется с увеличением количества случаев тяжелой гипогликемии, что является еще одним нерешенным вопросом в достижении контроля над заболеванием. Крупные исследования (ADOPT, VADT, ACCORD, ADVANCE) подтвердили, что лечение до цели повышает риск развития тяжелых гипогликемий на фоне большинства существующих способов терапии. «Следовательно, нерешенных вопросов еще много. Поэтому необходимы новые терапевтические опции для лечения СД 2 типа, которые обеспечат лучший гликемический контроль и низкий риск развития гипогликемии без увеличения массы тела», – подчеркнул профессор А.М. Мкртумян в заключение.

Функция почек и современная сахароснижающая терапия: вопросы эффективности и безопасности

Ведущий австрийский ученый, профессор Гюнтрам ШЕРНТАНЕР акцентировал внимание участников симпозиума на таком современном подходе к лечению СД 2 типа, как применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Механизм действия препаратов данного класса, одним из представителей которого является эмпаглифлозин, сводится к угнетению реабсорбции глюкозы в почках с последующим уменьшением гипергликемии. В настоящее время известны три функции почек в регуляции уровня глюкозы: влияние на продукцию глюкозы, ее утилизацию, фильтрацию и реабсорбцию. Почка продуцирует глюкозу посредством глюконеогенеза, главным образом в корковом слое, что составляет порядка 20% от об-

щего количества глюкозы в организме. Еще в 1998 г. С. Мейер и соавт. установили наличие печеночного и почечного высвобождения глюкозы при СД 2 типа, показав значительную роль почек в высвобождении глюкозы⁴. Это подтвердили и результаты исследования по оценке эндогенного высвобождения глюкозы (ЭВГ) у пациентов до и после трансплантации печени⁵. Было показано, что после трансплантации печени уровень ЭВГ не падает до нуля. «Примечательно, что через час после удаления печени эндогенное высвобождение уменьшается лишь на 50%, а почки берут на себя недостающую часть», – уточнил докладчик. Почки утилизируют глюкозу для удовлетворения собственных энергетических потребностей, прежде всего в корковом слое.



Профессор
Г. Шертанер

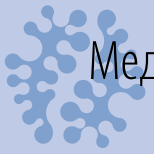
Основные же потребители глюкозы, в частности такие, как мозг, используют около 10% от общего захвата в почках⁶. Значительная роль отводится почкам в поддержании баланса глюкозы посредством ее реабсорбции. У здоровых людей в клубочках почек за сутки фильтруется примерно 180 г глюкозы, которая подвергается практически полной реабсорбции в проксимальных

³ Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C.C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes // JAMA. 2004. Vol. 291. № 3. P. 335–342.

⁴ Meyer C., Stumvoll M., Nadkarni V. et al. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus // J. Clin. Invest. 1998. Vol. 102. № 3. P. 619–624.

⁵ Joseph S.E., Heaton N., Potter D. et al. Renal glucose production compensates for the liver during the anhepatic phase of liver transplantation // Diabetes. 2000. Vol. 49. № 3. P. 450–456.

⁶ Gench J.E. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications // Diabet. Med. 2010. Vol. 27. № 2. P. 136–142.



канальцах переносчиками SGLT1 и SGLT2. 90% глюкозы реабсорбируется в S1-сегменте, где основным натрийзависимым переносчиком глюкозы, ответственным за реабсорбцию, является SGLT2-белок. Переносчик SGLT1 локализуется в тонкой кишке в дистальных сегментах S2 и S3 проксимального канальца, где реабсорбируется примерно 10% глюкозы⁷.

Еще в прошлом веке исследования показали, что скорость реабсорбции отфильтрованной глюкозы у больных СД повышена⁸. Позже в экспериментальных исследованиях на моделях животных было продемонстрировано, что инсулинорезистентность увеличивает почечную SGLT-экспрессию. Доказано, что почечный порог глюко-

зы повышен у больных СД 2 типа, что подтверждается изменениями показателей реабсорбции глюкозы почками⁹. Адаптация происходит при высоком уровне глюкозы плазмы, который способствует повышению почечного порога. Это приводит к дальнейшему увеличению глюкозы плазмы.

В последнее время синтезирован ряд молекул, которые ингибируют натрий-глюкозный котранспортер 2 типа (SGLT2). Ингибирование SGLT2 посредством независимого от инсулина механизма действия приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой, что способствует снижению глюкозы плазмы с последующим снижением массы тела¹⁰. Кроме того, повышенная экскреция мочи позволяет

уменьшить содержание натрия, и, как следствие, снижается артериальное давление (АД).

По мнению выступающего, преимуществами ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при СД 2 типа являются инсулиннезависимый механизм действия, снижение уровня HbA1c, ГПН, ППГ, массы тела, АД, глюкозурии. «Это достаточно хороший способ снижения дозы инсулина, предотвращающий возможный риск развития инфаркта миокарда или сердечно-сосудистой недостаточности», – отметил Г. Шертанер. Потенциальными рисками считаются гипогликемия, дисфункция почек, диуретический эффект, гиповолемия, гипотензия, нарушение минерального обмена.

Эмпаглифлозин в клинической практике

Возможности применения эмпаглифлозина для оптимизации терапии СД 2 типа были наглядно продемонстрированы профессором Г. Шертанером в ходе разбора клинических случаев.

Докладчик отметил, что эмпаглифлозин может применяться:

- ✓ в виде монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем, назначение метформина которым считается нецелесообразным ввиду непереносимости, двухкомпонентной терапии – в комбинации с метформином, сульфонилмочевинной, пиоглитазоном, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4);
- ✓ трехкомпонентной терапии – добавление к комбинации «метформин + сульфонилмочевина», «метформин + иДПП-4», «метформин + пиоглитазон», «метформин + базальный ин-

сулин», «метформин + агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1)»;

- ✓ четырехкомпонентной терапии – добавление к комбинации «метформин + иДПП-4 + базальный инсулин», «метформин + сульфонилмочевина + базальный инсулин», «метформин + базальный инсулин + агонист ГПП-1».

Далее докладчик перешел к разбору клинических случаев.

Клинический случай 1. Пациентка А., 55 лет. Замужем, имеет двоих детей. Страдает СД 2 типа пять лет, артериальной гипертензией – девять лет, остеопорозом – два года. Вес – 80,6 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 29 кг/м². Профессия – водитель такси.

Анамнез: на момент постановки диагноза уровень HbA1c составлял 8,3%. Терапия заболевания включала диету, изменение образа жизни и прием метформина в дозе 1000 мг

два раза в день. После шести месяцев терапии уровень HbA1c снизился до 7,2%, масса тела – на 3,5 кг. В 56 лет пациентка вновь обратилась за медицинской помощью. Уровень HbA1c на момент обращения составлял 7,9%, АД – 146/90 мм рт. ст., несмотря на прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов Са, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 76 мл/мин/1,73 м². Пациентке потребовалась интенсификация терапии. Цель – снизить уровень HbA1c, массу тела, АД и при этом исключить эпизоды гипогликемии. По мнению докладчика, в основе выбора препарата должен лежать персонифицированный подход. Применение препаратов сульфонилмочевины или базального инсулина могло бы привести к увеличению массы тела и риска развития гипогликемии, а пациентка работает водителем такси, и эпи-

⁷ Bays H. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 3. P. 671–681.

⁸ Magensen C.E. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1971. Vol. 28. № 1. P. 101–109.

⁹ Polidori D., Sha S., Sarich T. et al. Canagliflozin lowers the renal threshold for glucose excretion in lean, obese and type 2 diabetic subjects // Diabetologia. 2010. Vol. 53. Suppl. 1 // download.springer.com/static/pdf/497/art%253A10.1007%252Fs00125-010-1872-z.pdf?auth66=1427461652_190e66d7b1460ef699d275d14d57b265&ext=.pdf.

¹⁰ Abdul-Chani M.A., Norton L., DeFronzo R.A. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes // Endocr. Rev. 2011. Vol. 32. № 4. P. 515–531.

эндокринология



Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

зоды гипогликемии могут представлять реальную опасность для нее. Прием пиоглитазона мог привести к увеличению массы тела и повысить риск переломов. Хорошим дополнением к метформину могли бы стать иДПП-4, но они не способствуют снижению массы тела и АД, а агонисты ГПП-1 имеют побочные эффекты (рвота). В данной ситуации наиболее оптимальным выбором можно считать назначение ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, который не только эффективно снижает уровень HbA1c, но и способствует снижению массы тела и АД.

Лечение: в добавление к метформину назначен эмпаглифлозин в дозе 10 мг один раз в сутки.

Результаты лечения: через шесть месяцев терапии уровень HbA1c снизился с 7,9 до 7,1%, масса тела – с 77 до 75 кг, АД – с 146/90 до 139/88 мм рт. ст. При проведении самостоятельных контрольных измерений уровня глюкозы крови было зафиксировано, что он не опускался ниже 4,4 ммоль/л.

Клинический случай 2. Пациентка М., 53 года. Замужем, имеет одного ребенка, работник офиса. Страдает диабетом девять лет. Вес – 82 кг, ИМТ – 33 кг/м².

Анамнез: на момент постановки диагноза СД 2 типа уровень HbA1c был равен 7,9%. Начальное лечение включало диету и изменение образа жизни. Из-за отсутствия результата был назначен метформин в дозе 1000 мг два раза в день. После года терапии уровень HbA1c снизился до 7,2%, но масса тела осталась неизменной. Уровень экскреции альбумина – 80 мг/сут.

После смены места жительства пациентка прекратила прием метформина из-за диареи. Уровень HbA1c повысился до 10%, массы тела – с 82 до 86 кг. Назначение базально-болюсной инсулинотерапии (общая доза – 90 ЕД) позволило снизить значение HbA1c до 8%, однако масса тела увеличилась до 91 кг. Добав-

ление лираглутида (один раз в день) способствовало снижению показателей HbA1c еще на 1% и массы тела, но появившаяся на фоне препарата рвота вынудила прекратить его прием, после чего доза инсулина была увеличена до 110 ЕД/сут.

Как отметил профессор Г. Шернтанер, терапевтический выбор для пациента с недостаточным контролем гликемии на фоне инсулинотерапии может предусматривать дальнейшее увеличение дозы инсулина, усиление комплексной инсулиновой стратегии либо комбинацию с другими сахароснижающими препаратами – метформином, пиоглитазоном, агонистами ГПП-1, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. «Данные совместной работы с учеными из Великобритании показали, что повышение доз инсулина до 200 ЕД и более снижает уровень HbA1c, но увеличивает риск смерти от всех причин и развития злокачественных новообразований. Поэтому я против такой тактики. В случае с пациенткой М. наиболее оптимальным было добавление ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа», – пояснил докладчик.

Лечение: к базис-болюсной терапии добавлен эмпаглифлозин в дозе 10 мг один раз в день.

Результаты лечения: на фоне терапии эмпаглифлозином отмечено снижение уровня HbA1c на 0,8%, массы тела – на 5 кг, дозы инсулина – с 110 до 88 ЕД/сут, микроальбуминурии – с 80 до 49 мг/сут. Эпизоды рвоты, урогенитальных инфекций, гипогликемии не зафиксированы.

Профессор уточнил, что анализ результатов исследований о влиянии эмпаглифлозина и других ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на почки показал, что альбуминурия была значительно ниже на фоне терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

по сравнению с терапией плацебо и глимепиридом¹¹.

Клинический случай 3. Пациент И., 76 лет. Женат, имеет пятерых детей. Вес – 60 кг, ИМТ – 23 кг/м². СД 2 типа диагностирован 12 лет назад. Активно занимается спортом. Уже 14 лет на пенсии, до этого работал врачом.

Анамнез: уровень HbA1c – 7,6%. Начальная терапия – диета плюс метформин в дозе 850 мг два раза в день. В первый год лечения уровень HbA1c снизился до 6,7%. После пяти лет терапии – повысился до 7,6%. Артериальной гипертензии нет, но уже 10 лет страдает мерцательной аритмией.

В 71 год пациент перенес инсульт, уровень HbA1c повысился до 8,1%. Добавление пиоглитазона в дозе 30 мг способствовало снижению показателей HbA1c до 7,3%.

В 75 лет у больного отмечено увеличение HbA1c до 8,1% при нормальном АД. СКФ – 41 мл/мин/1,73 м², экскреция альбумина – 120 мг/сут. Имела место рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, связанная с аденомой предстательной железы и остаточной мочой. Пациент отказался от дальнейшего лечения препаратами сульфонилмочевинны и инсулина из-за риска развития гипогликемии.

По словам профессора Г. Шернтанера, больному не были назначены ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа из-за пожилого возраста и хронической почечной недостаточности, низкой массы тела и АД (117/72 мм рт. ст.), рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей. Идеальное лечение для такого больного – иДПП-4.

Результаты лечения: на фоне терапии линаглиптином в дозе 5 мг отмечалось снижение уровня HbA1c до 7,4%, альбуминурии – с 120 до 89 мг/сут. Отсутствовали изменения массы тела и АД, эпизоды гипогликемии.

Эндокринология

¹¹ Scherthaner G., Mogensen C.E., Scherthaner G.H. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system // Diab. Vasc. Dis. Res. 2014. Vol. 11. № 5. P. 306–323.



Таким образом, индивидуальный подход к сахароснижающей терапии позволяет добиться оптимального контроля над заболеванием у пациентов с СД 2 типа. «Для эффективного снижения уровня HbA1c, массы тела и риска развития гипогликемий без инъекций инсулина наиболее оптимальное решение после метформина – назначить ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа», – констатировал докладчик.



Профессор
А.С. Аметов

Заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Александр Сергеевич АМЕТОВ проанализировал результаты исследований фазы III по оценке эффективности и профилю безопасности эмпаглифлозина в лечении больных СД 2 типа. В программе исследований эмпаглифлозина приняли участие более 15 000 пациентов: оценивались клинические возможности эмпа-

В заключение профессор Г. Шернтанер подчеркнул, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа – это будущее сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа. Их прием способствует значительному снижению уровня HbA1c, ГПН, ППГ (независимо от функции бета-клеток), а также массы тела и АД. Препараты данного класса демонстрируют эффективность при терапии пациентов с СД 2 типа, могут сочетаться

с другими вариантами сахароснижающей терапии.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа малоэффективны у пациентов с нарушением функции почек. Именно поэтому прием эмпаглифлозина следует прекращать при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м². Данные о безопасности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа должны быть еще оценены в долгосрочных исследованиях.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: от клинических исследований к практическому применению

глифлозина при назначении в качестве монотерапии, в комбинации с одним ПССП (метформин или пиоглитазоном), двумя ПССП (сульфонилмочевина + метформин, метформин + пиоглитазон), при добавлении к базальному инсулину и режиму множественных инъекций инсулина.

Профессор А.С. Аметов начал обзор с объединенных данных четырех исследований фазы III по 24-недельному изучению эмпаглифлозина как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими ПССП¹²⁻¹⁵. Количество участников – 2701 пациент с СД 2 типа, из них 45,5% женщин. Оценивались эффективность и профиль безопасности эмпаглифлозина в дозах 10 и 25 мг в режиме монотерапии. Участники были рандомизированы на группу плацебо (n = 825), группу эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут (n = 831) и группу эмпаглифлозина в дозе 25 мг/сут (n = 821). Эмпаглифлозин проде-

монстрировал хорошую эффективность обеих доз – динамика снижения HbA1c составила -0,62 и -0,68% соответственно (рис. 1).

Аналогичный результат был зафиксирован для обеих доз эмпаглифлозина в комбинации с метформинном (-0,57 и -0,64% соответственно), пиоглитазоном (-0,48 и -0,61%), при добавлении к комбинации «метформин + сульфонилмочевина» (-0,64 и -0,59%).

В 78-недельном исследовании эффективности препарата у пациентов, принимавших инсулин, добавление эмпаглифлозина в дозах 10 и 25 мг в день привело к снижению уровня HbA1c на 0,46 и 0,62% соответственно. У пациентов с почечной недостаточностью и СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м² уровень HbA1c снизился на 0,52 и 0,68% соответственно^{16, 17}. Кроме того, добавление доз эмпаглифлозина к инсулинотерапии способствовало уменьшению показателей ГПН (-0,7 и -1 ммоль/л соответственно).

¹² Roden M., Weng J., Eilbracht J. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013. Vol. 1. № 3. P. 208–219.

¹³ Roden M., Weng J., Eilbracht J. et al. Naive patients with type 2 diabetes (T2DM) // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. Suppl. 1. P. A280.

¹⁴ Kovacs C.S., Seshiah V., Swallow R. et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 2. P. 147–158.

¹⁵ Häring H.U., Merker L., Seewaldt-Becker E. et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 11. P. 3396–3404.

¹⁶ Rosenstock J., Jelaska A., Wang F. et al. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes (T2DM) // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. Suppl. 1. P. A285.

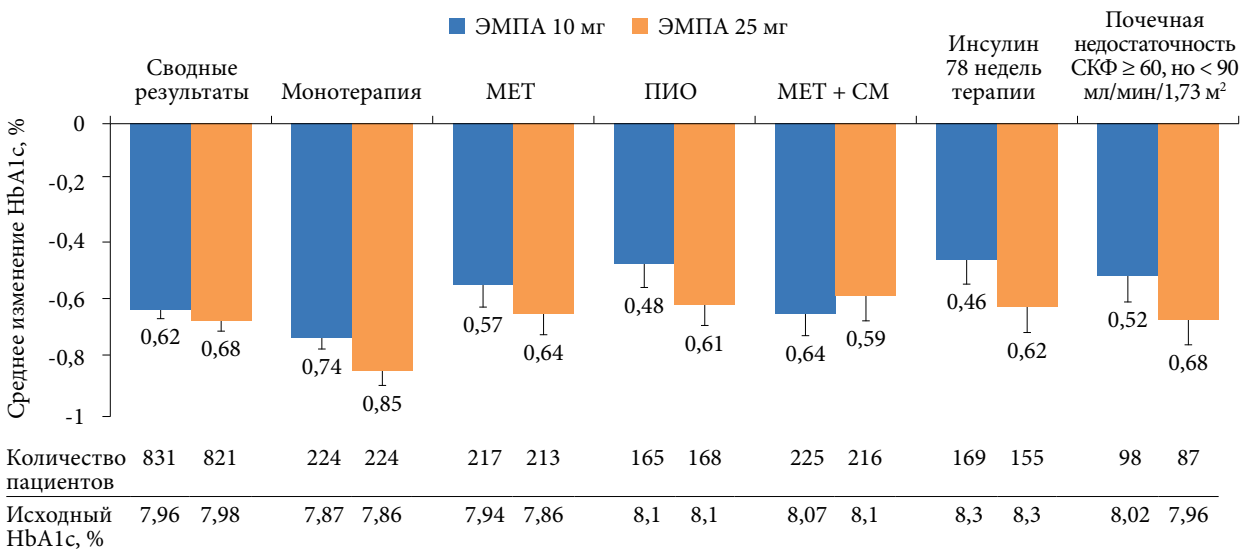
¹⁷ Barnett A.H., Mithal A., Manassie J. et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. Vol. 2. № 5. P. 369–384.

Сателлитный симпозиум
компании «Берингер Ингельхайм»

Объединенные данные продемонстрировали эффективность доз эмпаглифлозина в отношении снижения массы тела у больных СД 2 типа (-1,8 и -2,0 кг) и в монотерапии, и в комбинации с ПССП, но особенно заметное уменьшение массы тела отмечалось при добавлении эмпаглифлозина в дозах 10

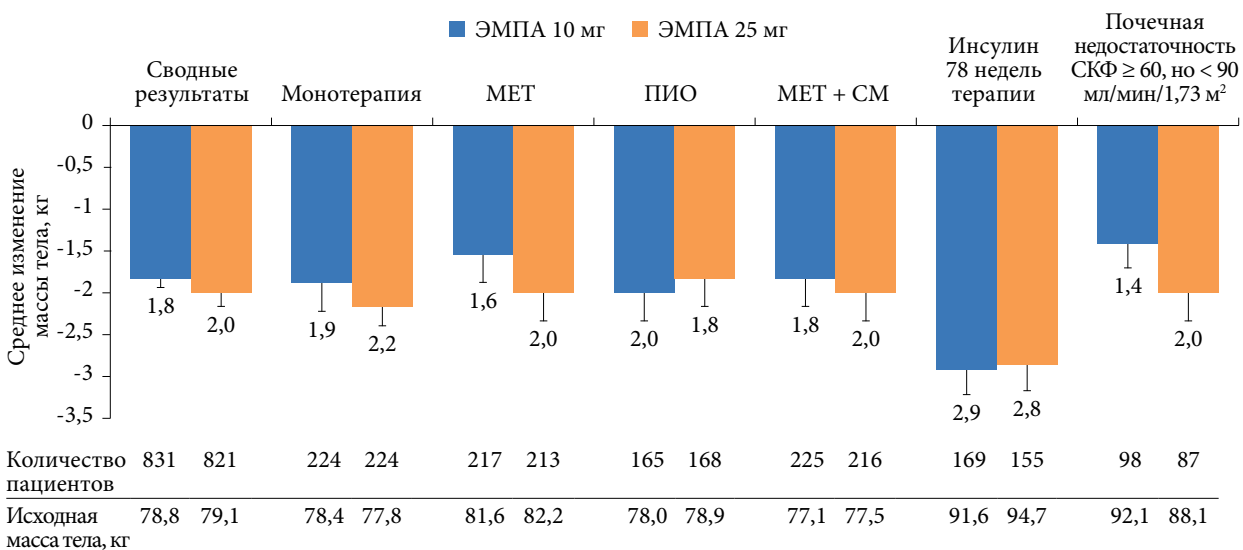
и 25 мг к инсулину (-2,9 и -2,8 кг соответственно) (рис. 2). Согласно полученным данным, эмпаглифлозин способствовал снижению систолического АД (САД). Сводные результаты использования препарата в дозах 10 и 25 мг показали снижение САД на 3,4 и 3,8 мм рт. ст. «Я это расцениваю как не-

прямой эффект, через призму снижения глюкозотоксичности, а следовательно, и через уменьшение секреции инсулина, напряжения гиперинсулинемии, массы тела», – уточнил докладчик. По мнению профессора А.С. Аметова, обнадеживают и данные по безопасности и переносимос-



Примечание. ЭМПА – эмпаглифлозин, МЕТ – метформин, ПИО – пиоглитазон, СМ – сульфонилмочевина.

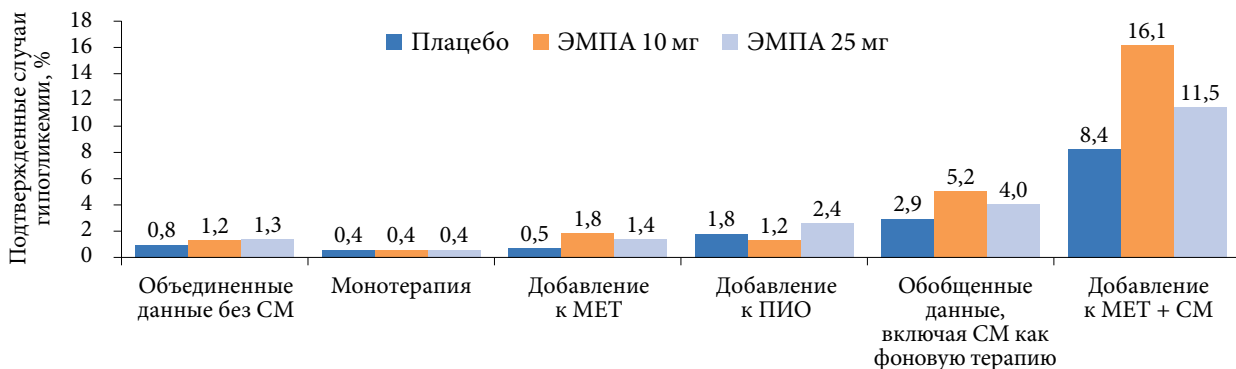
Рис. 1. Плацебоскорректированное изменение HbA1c по сравнению с исходным уровнем. Объединенные данные по эффективности исследований фазы III



Примечание. ЭМПА – эмпаглифлозин, МЕТ – метформин, ПИО – пиоглитазон, СМ – сульфонилмочевина.

Рис. 2. Плацебоскорректированное изменение массы тела по сравнению с исходным уровнем. Объединенные данные по эффективности исследований фазы III

Эндокринология



Примечание. ЭМПА – эмпаглифлозин, МЕТ – метформин, ПИО – пиоглитазон, СМ – сульфонилмочевина.

Рис. 3. Риск развития гипогликемии. Объединенные данные по безопасности и переносимости исследований фазы III

ти эмпаглифлозина. Согласно исходным характеристикам объединенной популяции средний возраст 55,6 года, ИМТ – 28,7 кг/м², уровень HbA1c – 7,9%, 19% больных имели в анамнезе инфекции мочеполовых путей, хронические или рецидивирующие инфекции.

Прежде всего оценивалась степень риска развития гипогликемии, которая оказалась очень низкой. Согласно обобщенным данным, исключая сульфонилмочевину, эпизоды гипогликемии имели место в 0,8% случаев в группе плацебо, в 1,2% случаев в группе эмпаглифлозина 10 мг/сут и в 1,3% случаев в группе эмпаглифлозина 25 мг/сут (рис. 3).

Наибольшее количество случаев гипогликемии отмечалось в группе комбинированной терапии с добавлением сульфонилмочевины как в виде фоновой терапии (2,9, 5,2 и 4,0% соответственно), так и в сочетании с метформином (8,4, 16,1 и 11,5% соответственно).

Инфекции мочевых путей чаще отмечались у женщин. Во всех трех группах превалировала легкая степень тяжести инфекций (6,9, 7,5 и 6,7% соответственно) над умеренной (1,1, 1,7 и 0,9%) и тяжелой (0,2, 0,1 и 0%).

Аналогичная ситуация наблюдалась и в отношении инфекций половых путей: преобладала легкая степень тяжести (0,6, 2,9 и 2,4% соответственно). При этом инфекции половых путей умеренной степени

тяжести наблюдались только в 0,1, 1,3 и 1,2% случаев соответственно, тяжелая степень отсутствовала.

Профессор представил режим дозирования препарата. Рекомендуемая стартовая доза составляет 10 мг в день. Если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, она может быть увеличена до 25 мг (одна таблетка принимается один раз в день).

Максимальная суточная доза составляет 25 мг.

Препарат принимается независимо от приема пищи и в любое время суток. Пациентам с почечной не-

достаточностью (СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м²) препарат не назначается в связи с неэффективностью. Для снижения риска развития гипогликемии в комбинированной терапии с сульфонилмочевинной и инсулином рекомендуется уменьшение дозы последних.

«Хорошо, что еще один представитель класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа появился в нашей клинической практике, и хорошо, что его можно эффективно комбинировать с другими антидиабетическими препаратами», – отметил А.С. Аметов, завершая выступление.

Заключение

Сахарный диабет 2 типа – прогрессирующее заболевание со сложным патогенезом. Именно поэтому, по мнению экспертов, очень важным является внедрение в клиническую практику такого инновационного класса сахароснижающих препаратов, как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Данный класс препаратов отличается уникальным инсулиннезависимым механизмом действия. Одним из современных представителей ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа является эмпаглифлозин, механизм действия которого основан на блокировании реабсор-

бции глюкозы в проксимальных канальцах почек, что приводит к увеличению экскреции глюкозы и снижению уровня глюкозы крови. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что применение эмпаглифлозина как в составе монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими противодиабетическими препаратами, включая инсулин, способствует достоверно значимому снижению уровня HbA1c, уменьшению массы тела и АД. Ограничением к применению Джардинса у больных СД 2 типа является почечная недостаточность (СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м²). ☼

Это препарат, который я смогу оценить по достоинству...

ТАК ГОВОРIT МНЕ МОЙ ВРАЧ[§]

**ДЖАРДИНС – инновационный ингибитор SGLT2 для
лечения сахарного диабета 2 типа демонстрирует:**

- значимое снижение HbA_{1c} и снижение массы тела²⁻⁵
- эффективность лечения в моно- и комбинированной сахароснижающей терапии, включая терапию инсулином²⁻⁵
- высокий профиль безопасности и переносимости¹
- удобство применения для пациента – прием 1 раз в сутки¹

SGLT2 = натрийзависимый переносчик глюкозы 2 типа

Джардинс
(эмпаглифлозин)

[§]Типотетический пациент

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДЖАРДИНС

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Джардинс. Регистрационное удостоверение: ЛП-002735 от 28.11.2014. Торговое наименование: Джардинс. МНН: эмпаглифлозин. Лекарственная форма/состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит активное вещество эмпаглифлозин – 10 мг/25 мг. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Фармакодинамика: эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) путем уменьшения реабсорбции глюкозы в почках, уменьшает концентрацию глюкозы в плазме крови натощак и после приема пищи. Инсулинонезависимый механизм действия эмпаглифлозина способствует низкому риску развития гипогликемии. Эффективность эмпаглифлозина не зависит от функционального состояния бета-клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение которым метформина считается нецелесообразным в виду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², беременность, период грудного вскармливания, возраст старше 85 лет, применение в комбинации с аналогами глюкозоподобного пептида 1, детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). С осторожностью: пациентам с риском развития гипотонии: при применении гипотензивных препаратов (со случаями артериальной гипотонии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; у пациентов старше 75 лет; при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином из-за риска развития гипогликемии при инфекциях мочевыводящих путей. Способ применения и дозы: монотерапия или комбинированная терапия: рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в день, внутрь. Если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, она может быть увеличена до 25 мг 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Особые группы пациентов: при почечной недостаточности с СКФ от 45 до 90 мл/мин/1,73 м² коррекция дозы не требуется. Пациентам с почечной недостаточностью с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² применять препарат не рекомендуется в связи с неэффективностью. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. Побочное действие: общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебоконтролируемых исследованиях, представлены ниже с указанием их абсолютной частоты. Частота нежелательных явлений представлена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), очень часто. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином); гиповолемия. Частые. Инфекционные и паразитарные заболевания: вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции; инфекции мочевыводящих путей. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: учащенное мочеиспускание. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной инструкции по применению препарата Джардинс. Особые указания: препарат ДЖАРДИНС не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В рекомендуемой суточной дозе препарата ДЖАРДИНС содержится 113 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонилмочевины или инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь в ООО «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел: +7 495 544 50 44

Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Джардинс, рег. уд. ЛП-002735 от 28.11.2014. 2. Roden M et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:209-219. 3. Häring HU et al. Diabetes Care. 2014;37:1650-1659. 4. Häring HU et al. Diabetes Care. 2013;36:3396-3404.

5. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2014;37:1815-1823.

* ДЖАРДИНС не предназначен для снижения массы тела.

Информация для специалистов здравоохранения

ООО «Берингер Ингельхайм»:

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3

Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20

www.boehringer-ingenheim.ru

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

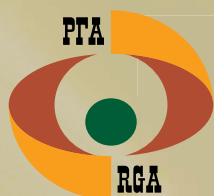
ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

Зайдите к нам!



ОБЪЕДИНЕННАЯ ДВАДЦАТЬ ПЕРВАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

с 12 по 14 октября 2015 года

**Москва, проспект Вернадского, д. 84,
ст. метро «Юго-Западная»**

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Объединенной Двадцать первой Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 12 по 14 октября 2015 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро “Юго-Западная”). Программа недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих неделях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности “Гастроэнтерология”; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед неделей **с 9 по 11 октября 2015 года** будет проведена 90-я Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА.

Вход на научные заседания гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефон для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.



Глюкометр Контур ТС



Без кодирования

- ✓ Маленькая капля крови**
- ✓ Тест-полоска сама втягивает кровь***
- ✓ Технология «БЕЗ КОДИРОВАНИЯ»***

ТОЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ – ЛЕГКО!

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАННАЯ ТОЧНОСТЬ!*

Технология «Без кодирования» в глюкометре «КОНТУР ТС» (CONTOUR TS) от компании «Байер» отличается тем, что пациенту больше не нужно вводить чип или цифры, проверять код на флаконе при использовании каждой новой упаковки тест-полосок. Каждая тест-полоска к глюкометру «КОНТУР ТС» содержит в себе

специальный дополнительный электрод, который позволяет глюкометру определять её свойства. Поэтому пациенту не надо задумываться, правильно ли закодирован прибор. Для проведения измерения нужно только вставить тест-полоску в порт и поднести палец с крошечной капелькой крови к заборному кончику полоски.

С «КОНТУР ТС» исключаются ошибки, связанные с неправильным кодированием.

Стоит также отметить, что в тест-полосках «КОНТУР ТС» используется фермент нового поколения, исключающий нежелательные влияния на результат неглюкозных сахаров, лекарственных препаратов, кислорода и пр.

БЕСПЛАТНАЯ КРУГЛОСУТОЧНАЯ
горячая линия по глюкометрам Байер:

8 800 200 44 43

** требуемая для анализа капля крови 0,6 мкл

*** руководство пользователя к Прибору для измерения уровня глюкозы в крови Контур ТС

* Frank J., Wallace J.F., Pardo S. et al.: Performance of the CONTOUR® TS Blood Glucose Monitoring System. J. Diabetes Sci. Technol., 2011, 5, 198-205

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-й Рыбинский ул., дом 18, строение 2, тел: 8 (495) 213 12 00, факс: 8 (495) 221 12 02

РУ ФСЗ 2007/00570 от 18 декабря 2009 года, РУ ФСЗ 2008/01121 от 29 февраля 2008 года

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ