



№ 3 (35)
жовтень 2016 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632

Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади



Член-кореспондент
НАМН України
Борис Маньковський

Ключевые новости
диабетологии 2016 года

Читайте на сторінці **16**



Доктор медицинских наук

Любовь Соколова

Сахароснижающая терапия
у больных сахарным
диабетом высокого
сердечно-сосудистого риска.
Новые перспективы или
прежние сомнения?

Читайте на сторінці **26**



Доктор медичних наук,
професор
Олександр Сергієнко

Сучасні можливості
патогенетичної
фармакотерапії діабетичної
кардіоваскулярної
автономної нейропатії

Читайте на сторінці **34**



Доктор медицинских наук,
професор
Светлана Зубкова

Актуальные проблемы
сердечно-сосудистых
осложнений у больных
сахарным диабетом 2 типа:
акцент на факторы риска

Читайте на сторінці **42**



Доктор медичних наук,
професор
Володимир Паньків

Фактори ризику
серцево-судинних ускладнень
при початкових порушеннях
вуглеводного обміну

Читайте на сторінці **45**

АКТОВЕГІН

Потужний універсальний антигіпоксанти

**ЕНЕРГІЯ
ЖИТТЯ**

- Для лікування судинних і метаболічних захворювань головного мозку*
- Для патогенетичної терапії діабетичної полінейропатії*
- Для лікування патології судин нижніх кінцівок*



Переможець щорічного конкурсу професіоналів
фармацевтичної галузі України «Панацея»
2006, 2010, 2011, 2012, 2014, 2015 років

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Актівегін. Діюча речовина. Депротейнізований гемодериват із крові телят. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій, таблетки, вкриті оболонкою. Фармакологічна група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТС А16АХ10. Показання. Захворювання головного мозку судинного та метаболічного генезу (у тому числі деменція). Порушення периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнення (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка). Діабетична полінейропатія. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату. Фармакологічні властивості. На молекулярному рівні Актівегін спричиняє прискорення процесів утилізації кисню (підвищує стійкість до гіпоксії) і глюкози, тим самим сприяє підвищенню енергетичного метаболізму. У пацієнтів з цукровим діабетом і діабетичною полінейропатією об'єктивно зменшуються розлади чутливості, покращується психічне самопочуття. Побічні реакції. Препарат зазвичай переноситься добре. У поодиноких випадках можуть виникати анафілактичні (алергічні) реакції, анафілактичний шок. Категорія відпуску. За рецептом. Р.п. МОЗ України: №УА/11232/01/01, №УА/11232/02/01. Виробник: ТОВ «Курум Фарм», Україна (упаковка з форми in bulk фірми-виробника «Такеда Австрія ГмБХ», Австрія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. *Інструкція для медичного застосування препарату Актівегін.
ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ,
А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

МЕТАМАКС

Meldonium



*Покращує метаболізм
та енергозабезпечення клітин¹*



- ✓ **кардіопротекторний²**
- ✓ **антиангінальний²**
- ✓ **антигіпоксичний²**

Склад: Діюча речовина: 1 мл розчину містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату 100 мг; по 5 мл в ампулі, 10 ампул в упаковці. Діюча речовина: 1 капсула містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату 250 мг; 40 капсул в упаковці. **Фармакотерапевтична група.** Кардіологічні препарати. **Код АТХ С01Е В22.** **Показання.** Розчин для ін'єкцій: У комплексній терапії наступних захворювань: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантажена, хронічна серцева недостатність (NYHA I-III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. Капсули: У складі комплексної терапії ішемічної хвороби серця (стенокардія, інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність і дисгормональна кардіоміопатія). Гострі та хронічні порушення кровопостачання мозку (мозкові інсульти та хронічна недостатність мозкового кровообігу). Гемофтальм та крововиливи у сітківку різної етіології, тромбоз центральної вени сітківки та її гілок, ретинопатії різної етіології (діабетична, гіпертонічна). Знижена працездатність, фізичне перевантаження. Абстинентний синдром при хронічному алкоголізмі (у комбінації зі специфічною терапією алкоголізму). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах). Органічні ураження центральної нервової системи. Тяжкі порушення функції печінки та/або нирок, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування). **Спосіб застосування та дози.** Розчин для ін'єкцій: Застосовувати внутрішньовенно. Застосування препарату не передбачає спеціального приготування перед введенням. У зв'язку з можливим збуджувальним ефектом препарат рекомендується застосовувати в першій половині дня. **Дорослі.** Захворювання серця та судинної системи; порушення мозкового кровообігу – застосовувати ін'єкційну лікарську форму препарату протягом 10 днів, у подальшому перейти на застосування препарату внутрішньо по 0,5-1 г на добу за 1 прийом (або розділити добову дозу на 2 прийоми). Курс лікування – 4-6 тижнів. **Хронічні порушення мозкового кровообігу** – застосовувати ін'єкційну лікарську форму препарату протягом 10 днів, у подальшому перейти на застосування препарату внутрішньо по 0,5-1 г на добу за 1 прийом (або розділити добову дозу на 2 прийоми). Курс лікування – 4-6 тижнів. **Повторні курси (2-3 рази на рік)** можливі після консультації з лікарем. **Судинна патологія та дистрофічні захворювання сітківки.** Застосовувати ін'єкційну лікарську форму препарату. **Розумові та фізичні перевантаження, в тому числі у спортсменів.** Застосовувати по 0,25 г 4 рази на добу. Курс лікування – 10-14 днів. У разі необхідності лікування повторити через 2-3 тижні. **Спортові травми** призначати по 0,5-1 г внутрішньо 2 рази на добу перед тренуваннями. Тривалість курсу в підготовчий період – 14-21 день, у період змагань – 10-14 днів. **Хронічний алкоголізм.** По 0,5 г 4 рази на добу. Курс лікування – 7-10 днів. **Побічні реакції.** З боку серцево-судинної системи: рідко – тахікардія, аритмія, зміни артеріального тиску. З боку системи кровотворення: еозинофілія. З боку центральної нервової системи: рідко – головний біль, запаморочення, психомоторні порушення, парестезії, тремор, збудження. З боку шлунково-кишкового тракту: рідко – діарея, нудота, блювання, біль у животі, диспептичні явища, металевий присмак у роті, сухість у роті або гіперсалівація. Алергічні реакції: рідко – почервоніння та свербіж шкіри, кропив'янка, висип, ангіоневротичний набряк, дуже рідко – анафілактичний шок. З боку системи дихання: задишка, сухий кашель. Загальні порушення та реакції в місці введення: гіперемія, біль у місці введення. Інші: озноб, біль у грудях, слабкість, гіпертермія, пітливість. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. № UA/3572/02/01, UA/3572/01/01. **Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.**

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕТАМАКС № UA/3572/01/01. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕТАМАКС № UA/3572/02/01.

Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

Тівомакс

Arginine hydrochloride - Дарниця



Показання:

- Атеросклероз судин серця і головного мозку; атеросклероз периферичних судин, у тому числі з проявами переміжної кульгавості. Діабетична ангіопатія.
- Ішемічна хвороба серця. Стенокардія. Стани після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу. Хронічна серцева недостатність.
- Артеріальна гіпертензія.
- Гіперхолестеринемія.
- Хронічні обструктивні захворювання легень. Інтерстиціальна пневмонія. Ідіопатична легенева гіпертензія. Хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Гіпоксичні стани.
- Гострі та хронічні гепатити різної етіології.
- Гіперамоніємія.
- Астенічні стани в процесі реконвалесценції, в тому числі після інфекційних захворювань та оперативних втручань.
- Зниження функції вилочкової залози.
- Затримка розвитку плода. Преєклампсія.

Склад: діюча речовина: аргініну гідрохлорид; 1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду – 42 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Кровозамінники та перфузійні розчини. Додаткові розчини для внутрішньовенного введення. Амінокислоти. Аргініну гідрохлорид. Код АТХ В05Х В01.

Клінічні характеристики.

Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату. Алергічні реакції в анамнезі. Тяжкі порушення функції нирок, гіпохлоремічний ацидоз. Застосування калійзберігаючих діуретиків, спіронолактону.

Спосіб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньовенно краплинно із швидкістю 10 крапель на хвилину протягом перших 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель на хвилину. Добова доза препарату – 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, при виражених явищах інтоксикації, гіпоксії, астенічних станах дозу

препарату можна збільшити до 200 мл на добу. Максимальна швидкість введення інфузійного розчину не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Для дітей до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу. *Діти.* Препарат застосовують дітям віком від 3 років.

Побічні реакції. *Загальні розлади:* гіпертермія, відчуття жару, ломота в тілі. *Зміни в місці введення:* гіперемія, свербіж, блідість шкіри, аж до ціанозу. *З боку кістково-м'язової системи:* біль у суглобах. *З боку травної системи:* сухість у роті, нудота, блювання. *З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк. *З боку серцево-судинної системи:* коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця. *З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, відчуття страху, слабкість, судороги, тремор – частіше при перевищенні швидкості введення. *Зміни лабораторних показників:* гіперкаліємія.

Упаковка. По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці; по 100 мл у флаконах.

Категорія відпуску. За рецептом.

Препарати можуть викликати побічні реакції, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів,

а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»,
02093, Україна, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



Цефасель

Cefasel

Антиоксидантний щит
щитоподібної залози



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,333 мг натрію селеніт * 5H₂O, що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС А12С Е02. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У складі комплексного лікування онкологічних захворювань, серцево-судинних захворювань, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитовидної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресах, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінні. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, заливаючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія – по 100 - 200 мкг селену за 1 - 2 прийоми. Профілактичні дози становлять 50 - 100 мкг селену на добу за 1 - 2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежать від стану людини та мети застосування. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти. Не виявлено. Р.п.: №UA/8891/01/02.

200 лет изучения селена: что эндокринологи знают об этом микроэлементе сегодня?

В 2017 году научный мир будет отмечать 200 лет с момента открытия селена и начала изучения его свойств. А поскольку в организме человека основная роль указанного микроэлемента связана со щитовидной железой (ЩЖ), то больше всего о селене знают именно эндокринологи. В данной статье напомним кратко историю открытия и изучения селена, его физиологические функции и возможности применения при тиреоидной патологии.

Исторический экскурс

В 1817 году выдающийся шведский химик, профессор Йенсен Якоб Берцелиус и его коллега Йохан Готлиб Ган исследовали метод, который применяется для производства серной кислоты, и получили около 3 г красно-коричневого осадка, который из-за специфического запаха они сначала ошибочно идентифицировали как теллур. Однако выделить из осадка редкий и дорогой металл им не удалось. Спустя несколько месяцев Берцелиус решил повторить исследование и понял, что идентифицирован новый химический элемент. Ученый назвал его селеном (от греч. *σελήνη* – Луна) в связи с тем, что открытый неметалл был очень сходен с теллуром (от лат. *tellus* – Земля). На следующий год после открытия Берцелиус стал секретарем Шведской академии наук и бессменно занимал этот пост до самой своей смерти в 1848 году.

Полезные свойства селена (Se) оставались неизвестными медицинской науке еще 140 лет. На протяжении всего этого времени рассматривались лишь его токсичные эффекты, описывались многочисленные случаи отравлений селеном и его соединениями. Лишь в 1957 году немецкие ученые Клаус Шварц и Кальвин Фольц продемонстрировали защитный эффект селена на организм, а именно его способность предотвращать некроз гепатоцитов.

Благодаря последовавшим за этим открытием исследованиям селен был включен в группу незаменимых микроэлементов, недостаток которых в рационе может вызвать многочисленные заболевания. Были получены доказательства того, что недостаточное содержание селена в пище животных способствует развитию миодистрофии, кардиомиопатии, цирроза печени. Добавление селена в корм скоту привело к позитивным экономическим последствиям в ряде стран, в том числе Новой Зеландии и Финляндии, где содержание данного микроэлемента в почве низкое. Было также установлено, что глубокий алиментарный недостаток селена встречается у людей в эндемичных районах и протекает в виде болезни Кешана и болезни Кашина-Бека, а добавление селенита натрия предотвращает или обращает вспять клинические признаки этих тяжелых состояний.

В область молекулярной биологии фокус в исследованиях селена сместился в 1970-е годы, после того как выяснилось, что данный элемент входит в состав селеноцистеина (Sec) – 21-й протеиногенной аминокислоты, находящейся, в свою очередь, в активном центре глутатионпероксидазы – группы ферментов, катализирующих восстановление перекисей липидов и тем самым защищающих организм от оксидативного стресса. Лишь в мае 2003 года группа биохимиков под руководством Григория Крюкова из университета штата Небраска опубликовала в журнале *Science* статью, в которой сообщалось об идентификации всех 25 генов селенопротеинов. Однако точка в фундаментальных исследованиях селена не поставлена до сих пор. Ожидается, что следующим этапом должно стать полноценное исследование предназначения селенопротеинов, ведь на сегодня изучены функции лишь половины из 25 идентифицированных белков.

Проблема селенодефицита в мире и Украине

Главная причина селенодефицитных состояний – недостаточное поступление микроэлемента с пищей и водой в географических регионах, в почве которых наблюдается пониженная концентрация этого элемента. Дефицит селена отмечается на многих удаленных от океана территориях нашей планеты. Сейчас, когда еще не составлены подробные карты селенодефицитных регионов, особый интерес представляют результаты отдельных эпидемиологических исследований. Так, по данным систематического обзора R. Stoffaneller и N.L. Morse (2015), субоптимальный селеновый статус характерен для многих стран Европы и Ближнего Востока, при этом в странах

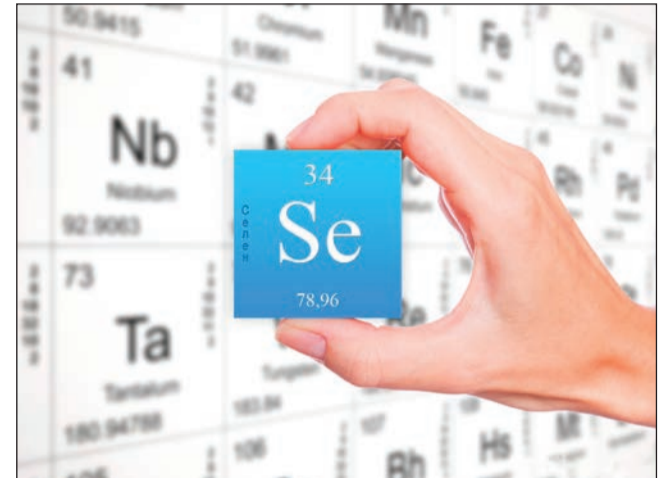
Восточной Европы отмечается более низкое потребление этого микроэлемента по сравнению со странами Западной Европы.

Не является исключением и Украина. Особенно мало селена в почвах и растениях Винницкой, Волынской, Киевской, Луганской, Одесской, Полтавской, Тернопольской, Хмельницкой, Черновицкой, Харьковской, Черниговской, Сумской областей и в Крыму (В.Л. Васюк и соавт., 2013). Профессором О.А. Гончаровой и соавт., Харьковская медицинская академия последипломного образования, было проведено исследование, в рамках которого оценивался уровень селена в волосах женщин в возрасте 45-55 лет, не менее 10 лет проживающих в городах Сумы, Одесса и Харьков. Нормальными показателями считались уровни селена в диапазоне 0,8-1,15 мкг/г, установленные с помощью атомно-абсорбционного спектрометра iSE 3500. Дефицит селена был обнаружен у 96,8% жительниц г. Харькова, у 73,9% женщин из г. Одессы и у 61,72% участниц из г. Сумы. К сожалению, несмотря на большую значимость проблемы обеспеченности селеном, в Украине до сих пор не проведены исследования, направленные на установление межрегиональных особенностей наличия и выраженности дефицита селена как фактора риска развития различной патологии, в том числе заболеваний ЩЖ, а также отсутствуют данные о территориях и группах риска (Ю.И. Караченцев, О.А. Гончарова и др., 2013).

Роль селена в функционировании ЩЖ

Сегодня ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что селен является ключевым элементом в поддержании гомеостаза человеческого организма. Установлены многочисленные физиологические функции селена, но наиболее важную роль селен играет в функционировании ЩЖ. Именно в этом органе обнаружено наиболее высокое содержание селена на грамм ткани. Поэтому предположение, что низкий селеновый статус может быть одним из факторов развития и прогрессирования тиреопатий, стало поводом для проведения большого количества исследований. Как показали некоторые опубликованные в последние годы данные, дефицит селена действительно приводит к снижению активности селенопротеинов глутатионпероксидазы, дейодиназы, тиоредоксин редуказы, а также селенопротеина Р, обеспечивающих адекватное функционирование ЩЖ. Кроме того, селен предупреждает деструкцию тиреоидной ткани, препятствуя накоплению в ЩЖ перекиси водорода, а также проявляет иммунокорригирующие свойства.

Весомые доказательства того, что низкий селеновый статус связан с повышенным риском заболеваний ЩЖ, представили авторы недавнего наблюдательного исследования, проведенного в Китае (Q. Wu et al., 2015). В ходе исследования изучалась распространенность тиреоидной патологии в двух провинциях, очень похожих между собой, но отличающихся по уровню содержания селена в почве и растениях. Участники исследования (n=6152) заполнили демографические и диетические анкеты, а также прошли физикальное и ультразвуковое обследование ЩЖ. Также определялись уровни тиреоидных гормонов и концентрации селена в сыворотке крови. Участников исследования разделили на две группы в зависимости от концентрации селена – с адекватным (n=3038) и низким (n=3114) селеновым статусом. Медиана концентрации селена различалась в группах почти в 2 раза (103,6 vs 57,4 мкг/л; p=0,001). Оказалось, что распространенность патологических состояний ЩЖ (гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, зоб) была значительно ниже в адекватной по потреблению селена группе, чем в группе с низким селеновым статусом (18,0 против 30,5%; p<0,001). В своих выводах авторы подчеркивают, что увеличение потребления селена способно снизить риск развития заболеваний ЩЖ



в регионах с низким потреблением селена, существующих не только в Китае, но и во многих других странах мира.

Возможности применения селена в эндокринологической практике

В последние годы появляется все больше данных об эффективности селена в лечении тиреоидной патологии. Рассмотрим наиболее свежие сообщения.

Yaofu Fan и соавт. (2014) провели систематический обзор и метаанализ, посвященные изучению применения селена при аутоиммунном тиреоидите (АИТ). Было найдено 9 рандомизированных контролируемых клинических испытаний, в которых применение селена сравнивали с плацебо или отсутствием лечения. Общее количество участников составило 787 (419 в группе селена и 368 в группе контроля). Результаты показали, что после применения селена в течение 6 мес статистически значимо снизились титры ТРОАб (антител к тиреопероксидазе), а также отмечена тенденция к уменьшению титров ТgАб (антител к тиреоглобулину). Через 12 мес лечения достоверно снизились уже оба показателя. Кроме того, после приема селена пациенты имели более высокий шанс улучшить настроение без существенных побочных эффектов. Авторы пришли к выводу, что селен следует рассматривать как один из эффективных дополнительных методов лечения АИТ.

В недавнем проспективном исследовании группа ученых из Китая под руководством L. Wang (2016) выяснила влияние селена на течение рецидивирующего гипертиреоза, вызванного болезнью Грейвса. Участники исследования (n=41) были разделены на две группы, одна из которых получала анти тиреоидный препарат метимазол, а вторая – комбинацию метимазола с селеном. Оценивалось влияние селена на концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ), антител к анти-ТТГ-рецепторам (TRAb), свободного тироксина (FT4) и свободного трийодтиронина (FT3), а также на частоту ремиссии. Исследователи не установили никаких исходных различий между двумя группами ни по демографическим данным, ни по сывороточным уровням FT4, FT3, ТТГ и TRAb. Но уже через 2 мес лечения в группе селена уровни FT4, FT3 и TRAb достоверно снизились по сравнению с контрольной группой. Доля пациентов с нормальным уровнем TRAb через 6 мес была значительно выше в группе селена (19,0 против 0%; p=0,016). И наконец, у пациентов, получавших добавку селена, была достоверно выше вероятность достижения ремиссии по сравнению с контрольной группой (p=0,008). Авторы пришли к выводу, что применение селена способно усилить эффект анти тиреоидных препаратов у пациентов с болезнью Грейвса.

Несмотря на то что прошло почти два века с момента открытия селена, потребность в дальнейшем изучении полезных свойств этого микроэлемента еще не удовлетворена. Ученым предстоит подтвердить или опровергнуть предположения о влиянии дефицита селена на развитие многих патологических состояний. Однако уже сегодня можно с уверенностью утверждать, что селен является эффективным, безопасным и доступным адьювантным препаратом для лечения заболеваний ЩЖ.

Подготовила **Наталья Ларионова**

3

Универсальные подходы к лечению сосудистой патологии различного генеза

Хорошо известно, что сердечно-сосудистая патология является ведущей причиной смертности во всем мире. По данным Американской ассоциации сердца (АНА), около 13% американцев в возрасте 20-39 лет имеют как минимум одно сердечно-сосудистое заболевание, а в возрастной группе 40-59 лет этот показатель достигает 40%. Это неудивительно, учитывая огромное количество неблагоприятных факторов, оказывающих негативное влияние на сердечно-сосудистую систему в течение всей жизни человека. Сюда относят курение, малоподвижный образ жизни, избыточный вес, высокий уровень общего холестерина, высокие артериальное давление, повышенный уровень гликемии и др. С симптомами поражения артерий различных сосудистых бассейнов приходится сталкиваться не только кардиологам, ведь проблема кардио- и цереброваскулярных заболеваний давно носит мультидисциплинарный характер. В первую очередь это касается диабетологов, поскольку для такого заболевания, как сахарный диабет, характерно мультифокальное поражение сосудов, а также неврологов, ведь даже незначительные нарушения церебральной гемодинамики приводят к нарушению функционирования головного мозга. Поэтому на серьезных медицинских форумах много внимания уделяется вопросам профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии. Не стал исключением и VIII Международный неврологический конгресс NeuroSummit, проходивший 8-10 сентября в г. Одессе. На конгрессе было представлено немало докладов, посвященных патологии церебральных сосудов.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии № 2 Харьковского национального медицинского университета (ХНМУ) Елена Леонидовна Товажнянская выступила с докладом «Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы и пути ее решения».

По словам докладчика, в настоящее время ведущие ученые переходят от исследования отдельных заболеваний к изучению более общих, интегральных патологических процессов в надежде на то, что четкое понимание их патогенеза поможет эффективно бороться с широким спектром патологий, обусловленных этими процессами. Одним из них считается эндотелиальная дисфункция, возникновение которой тесно связано с дальнейшим развитием сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Как известно, эндотелий является не только внутренней выстилкой сосудов, барьером и формой связи между кровью и органами и тканями, но также и самым большим паракринным органом. Именно благодаря выработке ряда биологически активных веществ происходит влияние эндотелия на сосудистую стенку: регуляция ее проницаемости, сосудистого тонуса, а также поддержка реологических свойств крови.

В норме эндотелий синтезирует вещества двух групп, оказывающих антагонистическое воздействие на состояние сосудистой стенки и гемостаз: с одной стороны, это вазодилататоры/антиагреганты, ярчайшим представителем которых является оксид азота (NO) и которые в физиологических условиях несколько преобладают, с другой – вазоконстрикторы/проагреганты, такие как эндотелин.

Профессор напомнила, что в 1998 году американским ученым Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro, Ferid Murad была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины за открытие роли NO как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе. С тех пор интерес к исследованию эффектов NO не угас, и на сегодняшний день доказана роль этой молекулы в регуляции многих внутриклеточных процессов. Кроме сердечно-сосудистой системы NO играет огромную роль в деятельности иммунной системы, ЦНС, желудочно-кишечного тракта, а также обеспечивает защиту организма от роста опухолевых клеток.

Синтез NO может происходить как физиологическим, так и патологическим путем. В нормальных условиях

за синтез NO из L-аргинина отвечают такие конститутивные ферменты, как эндотелиальная и нейрональная NO-синтазы. Основными эффектами NO, выделяемого эндотелием, являются расширение просвета сосуда, торможение адгезии и агрегации форменных элементов крови, нормализация проницаемости сосудистой стенки (в том числе ограничение проникновения в толщу стенки макрофагов, что предотвращает процесс атерогенеза), антитромботическое действие, влияние на сократительную способность миокарда. В центральной нервной системе (ЦНС) NO выполняет важную роль в обеспечении ноцицепции, термочувствительности, координации и чувства баланса. Во время патологических процессов активируются два индуцибельных фермента, участвующих в синтезе NO: индуцибельная и митохондриальная синтазы.

Дисбаланс синтеза вазодилататоров/антиагрегантов и вазоконстрикторов/проагрегантов приводит к нарушению структуры сосудистой стенки и изменению реологических свойств крови. Именно эти изменения составляют суть хорошо известного термина «эндотелиальная дисфункция».

Выделяют несколько механизмов развития данного состояния: нарушение процесса синтеза NO из-за генетических факторов, связанных с мутациями генов, кодирующих структуру индуцибельной и эндотелиальной NO-синтаз; снижение биодоступности NO (как результат накопления в клетке свободных радикалов, способных инактивировать NO, а также снижать чувствительность к нему клеток-мишеней) или его предшественника L-аргинина (вследствие активации фермента аргиназы); ускорение метаболизма NO в условиях оксидантного стресса. Если NO вырабатывается недостаточно либо клетки-мишени не способны адекватно реагировать на его выделение, происходит сокращение стенки сосуда параллельно с изменением реологических свойств крови – порочный круг развития патологического процесса замыкается.

Не только недостаток NO, но и чрезмерный его синтез способен вызвать негативные последствия. Особое внимание докладчик уделила системе выработки NO в условиях оксидантного стресса, во время которого происходит накопление химически активных форм кислорода (АФК). В результате повышения активности индуцибельной NO-синтазы продуцируется

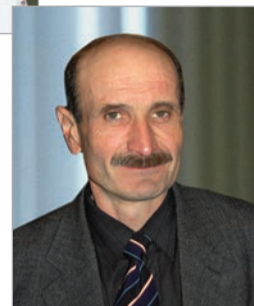
избыточное количество NO, который в данном случае участвует в образовании свободных радикалов, таких как пероксинитрит. Под их действием ингибируются митохондриальные ферменты, что приводит к уменьшению синтеза АТФ, а также снижается выработка ферментов, участвующих в репликации ДНК.

Профессор отметила, что являясь общепатологическим процессом, эндотелиальная дисфункция лежит в основе развития таких распространенных в современном мире патологий, как сердечно-сосудистая и цереброваскулярная (включая ишемический и геморрагический инсульт), сахарный диабет, демиелинизирующие заболевания ЦНС. По данным зарубежных исследователей, при рассеянном склерозе происходит повреждение эндотелия капилляров, сосудов мелкого и среднего калибра головного мозга и капилляров периферической нервной системы. На кафедре неврологии Харьковского национального медицинского университета было проведено исследование, показавшее, что при рассеянном склерозе наблюдается очаговая гипертрофия мышечного слоя сосудов, пролиферация эндотелия, а в периваскулярной зоне определяется повышенная концентрация патологической индуцибельной NO-синтазы.

Ввиду того, что сама молекула оксида азота является короткоживущей, с целью диагностики нарушений функции эндотелия используются специфические лабораторные тесты, определяющие концентрацию конечных продуктов метаболизма NO (нитрат и нитрит) в плазме крови и моче. Ультразвуковая манжеточная проба, широко распространенная в кардиологии, является более простым и доступным методом определения функции эндотелия посредством оценки эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии. При ее проведении сначала фиксируется диаметр плечевой артерии в покое, затем в манжету, наложенную выше места ультразвукового исследования, нагнетается воздух и создается давление, на 30-60 мм рт. ст. превышающее исходное систолическое. Через одну минуту манжета снимается, и повторно замеряется диаметр плечевой артерии. Отношение диаметров артерии при реактивной гиперемии и в состоянии покоя характеризует способность эндотелия вызывать вазодилатацию.



Е.Л. Товажнянская



С.Г. Бурчинский

Что касается терапии эндотелиальной дисфункции, то она носит двойственный характер. С одной стороны, это коррекция факторов риска, к которым относят курение, артериальную гипертензию, сахарный диабет, дислипидемию и избыточную массу тела. С другой – это специфическое воздействие на способность эндотелия выделять NO путем применения препаратов, содержащих субстрат для синтеза этого вещества – L-аргинин. Он обладает прямым действием на эндотелий, увеличивая продукцию NO, а также непрямым – снижает концентрацию свободных радикалов, стимулирует секрецию инсулина и высвобождение гистамина, которые, в свою очередь, также способствуют адекватному синтезу NO. Одним из препаратов L-аргинина является Тивомакс-Дарница (препарат выпускается в форме раствора для инфузий во флаконе из прочного медицинского полипропилена).

В завершение своего выступления профессор еще раз подчеркнула, что успешная терапия эндотелиальной дисфункции поможет врачам найти ключ к лечению многих заболеваний, обусловленных этим патологическим процессом.

Кандидат медицинских наук, руководитель отдела информационного анализа ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф.Чеботарева НАМН Украины» Сергей Георгиевич Бурчинский в своем докладе рассмотрел возможности применения современных препаратов-регуляторов энергетического обмена в лечении нарушений мозгового кровообращения.

Докладчик напомнил, что резкое ограничение мозговой перфузии приводит к ряду патологических изменений в ишемизированном участке головного мозга, более известных как ишемический каскад. К ним следует отнести развитие эксайтотоксичности, возникающей как результат накопления в зоне ишемии чрезмерного количества возбуждающих медиаторов – аспартата и глутамата, нарушение работы ионных насосов как плазмалеммы, так и ряда органелл (в частности, митохондрий), а также активацию внутриклеточных ферментов и синтез медиаторов воспаления. Всем этим процессам, неизбежно ведущим к запуску процесса апоптоза, предшествует так называемый период ишемической полутени, или крика отчаяния клетки. Он включает временной промежуток от начала ишемии, при котором происходит запуск компенсаторных механизмов клетки, но без развития необратимых нарушений. Основным механизмом,

обеспечивающим энергетические потребности клетки в условиях ишемии, является переход от аэробного гликолиза к анаэробному. При анаэробном гликолизе в клетке накапливаются недоокисленные формы жирных кислот – ацилкарнитин и ацетил-коэнзим-А, которые способны активировать перекисное окисление липидов и разрушать клеточные мембраны, вызывая процессы ишемического каскада. Именно этот период также называют «терапевтическим окном», в течение которого лечебные мероприятия наиболее эффективны в аспекте минимизации негативных воздействий мозговой ишемии.

Как раз в это время целесообразно применение регуляторов энергетического обмена (РЭО). Докладчик отметил, что РЭО – группа препаратов, выделенная в современной нейрофармакологии за последние несколько лет, включает широкий спектр лекарственных средств, относящихся к различным фармакологическим классам, но при этом обладающих нейропротекторным воздействием и влияющих на процессы энергетического обмена в клетке, уменьшая при этом патологическое действие гипоксии.

Влияние РЭО на энергетические процессы в ишемизированном участке головного мозга было рассмотрено на примере мельдония, также известного в Украине под торговым названием Метамакс.

По химической структуре Метамакс является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, предшественника биосинтеза ацетилхолина. Этот препарат активно используется в кардиологии для лечения хронической ишемической болезни сердца и дисметаболических кардиомиопатий. Одним из механизмов действия этого лекарственного средства является снижение внутриклеточной концентрации карнитина, способствующего образованию недоокисленных форм длинноцепочечных жирных кислот, которые оказывают негативное влияние на клеточные оболочки. Поэтому Метамакс способен снижать пагубные последствия, сопровождающие анаэробный гликолиз. Кроме того, под воздействием препарата увеличивается синтез NO – мощного антиоксиданта и вазодилатора, вследствие чего возрастает объем перфузии в участке ишемии без возникновения синдрома обкрадывания.

Нарушения мозгового кровообращения являются одним из прямых показаний к применению Метамакса. Непосредственное влияние этого лекарственного средства на ЦНС осуществляется благодаря воздействию на фермент гексокиназу. Этот фермент из класса трансфераз является базовым в цикле Кребса, участвуя в фосфорилировании глюкозы и адекватном энергетическом обеспечении клетки. Во время ишемии активность этого фермента резко падает, что приводит к прекращению реакций цикла Кребса и истощению внутриклеточных запасов АТФ. Под влиянием мельдония происходит активация процессов, катализируемых гексокиназой: фосфорилирование глюкозы, окисления пирувата и метаболизма ацетил-коэнзима-А. Кроме того, гексокиназа способна активно захватывать из кровотока другие гексозы помимо глюкозы, увеличивая в клетке количество энергетических субстратов. Докладчик отметил, что мельдоний является единственным препаратом, влияющим на активность гексокиназы в клетке.

Таким образом, благодаря своему комплексному действию Метамакс выполняет многоуровневую коррекцию энергетических процессов в зоне ишемии. Это универсальный препарат для лечения ишемических нарушений любой локализации.

Также важно помнить о кардиопротекторных свойствах Метамакса, что является важным преимуществом ввиду частого сочетания цереброваскулярной патологии. Он оказывает благоприятное воздействие на сократительную функцию миокарда, периферическое кровообращение, уменьшает количество приступов стенокардии, обладает общестимулирующим и тонизирующим действием.

В ходе проведения большого количества исследований была доказана эффективность мельдония в устранении общеневрологической симптоматики и улучшении психоэмоционального статуса больных. Получено достоверное уменьшение выраженности таких симптомов, как головная боль, головокружение, тошнота, утомляемость, эмоциональная лабильность и др. При этом не отмечались изменения высших корковых функций, что свидетельствует об отсутствии психотропного эффекта препарата. Кроме того, на фоне приема мельдония улучшались когнитивные функции – оперативная и кратковременная память, а также концентрация внимания. Таким образом, мельдоний обеспечивает целостную коррекцию функций головного мозга, что присуще ограниченному количеству нейротропных лекарственных средств.

Докладчик подчеркнул высокую степень безопасности мельдония. Препарат крайне редко вызывает побочные реакции, а серьезных, угрожающих жизни и здоровью больных за весь период исследований и его клинического применения не было зарегистрировано вообще. Кроме того, противопоказаний к назначению мельдония всего несколько – индивидуальная чувствительность, беременность и лактация.

Далее лектор рассказал об особенностях дозировки и схеме лечения препаратом Метамакс. Препарат выпускается в форме капсул и раствора для парентерального введения. При хронических нарушениях мозгового кровообращения и обострении симптомов дисциркуляторной энцефалопатии курс приема препарата обычно начинают с внутривенного введения 500 мг (5 мл) раз в сутки на протяжении 10 дней. Далее переходят на пероральный курс терапии Метамаксом. При этом начальная доза препарата – 500 мг – сохраняется и содержится в двух капсулах с дозировкой по 250 мг. Учитывая его тонизирующее действие, принимать всю дозу препарата стоит либо утром, либо, разделив на два приема, утром и днем. Классический курс лечения Метамаксом составляет 4 нед, однако при необходимости может быть продлен до 6 нед. Учитывая высокую безопасность препарата, в год можно проводить несколько таких курсов.

Резюмируя доклад, выступающий еще раз указал на основные преимущества препарата, среди которых: оптимизация биоэнергетических процессов в ЦНС, улучшение кровоснабжения в ишемизированном участке без возникновения синдрома обкрадывания, устранение дисбаланса вегетативной нервной системы и повышение умственной и физической работоспособности, концентрации внимания, улучшение когнитивных функций.

Подготовил **Антон Буркуш**



Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболическі розлади»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д.мед.н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцівський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.мед.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д.мед.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д.мед.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданик**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д.мед.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасєчнікова**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.мед.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д.мед.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.мед.н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболическі розлади»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво КВ № 14878-3849P від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 37632
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Наталія Міщенко	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Катерина Подлюзовік	
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ілона Дюдина	
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Анна Аксьонова	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболическі розлади» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ДИЗАЙНЕРИ	Максим Маліков	Адреса для листів:
	Юлія Ромась	вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
	Олександр Воробійов	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
	Ірина Лесько	Контактні телефони:
	Наталія Дехтар	Редакція 521-86-98, 521-86-97
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
	Інна Головка	
	Зоя Маймескул	Газета віддрукована в ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Замовлення № Наклад 15 000 прим.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Юридично підтверджений наклад.

Амарил®
Глімепірид

висока ефективність^{1,2} при дбайливому впливі на β -клітини³



- Амарил®**
- ✓ Стартова доза — 1 мг⁴
 - ✓ Високий комплаєнс⁵: застосування — 1 раз на добу⁴
 - ✓ Зручність підбору дози: різноманітні форми випуску (2, 3, 4 мг), застосування 1 таблетки⁴

1. Полозова Л. Г. МЭЖ. 2013; 4 (52): 36—41. 2. Weitgasser et al. Diabetes Research and Clinical Practice. 2003; 61: 13—19. 3. Müller G. et al. Diabetes Res Clin Pract. 1995 Aug; 28 Suppl: S115—37. 4. Інструкція для медичного застосування препарату АМАРИЛ®. Наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012, зі змінами, внесеними наказом МОЗ України № 291 від 19.05.2015. 5. Colombo G. et al. Patient Prefer Adherence. 2012; 6:653—61.

Інформація про препарат АМАРИЛ®

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/7389/01/01, UA/7389/01/02, UA/7389/01/03 (Амарил®), наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012. Зміни, внесені до реєстраційного посвідчення, затверджені наказом МОЗ України № 291 від 19.05.2015.

Склад*. Активна речовина: глімепірид; 1 таблетка містить глімепіриду 2 мг або 3 мг, або 4 мг.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС А10В В12.

Фармакологічні властивості*. Глімепірид — гіпоглікемічний (цукрознижувальний) препарат для перорального застосування — похідне сульфонілсечовини. Глімепірид діє переважно шляхом стимуляції вивільнення інсуліну із бета-клітин підшлункової залози. Крім того, глімепірид чинить виражену позапанкреатичну дію.

Показання. Цукровий діабет 2-го типу у дорослих, якщо рівень цукру в крові не можна підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла.

Протипоказання. Амарил® не призначений для інсулінозалежного цукрового діабету 1-го типу, діабетичного кетоацидозу, діабетичної коми. Застосування препарату протипоказане хворим із тяжкими порушеннями функції нирок або печінки. У випадку тяжких порушень функції нирок або печінки потрібно перевести пацієнта на інсулін. Амарил® не можна застосовувати хворим із підвищеною чутливістю до глімепіриду або до будь-якого допоміжного інгредієнта, що входить до складу препарату, до похідних сульфонілсечовини або інших сульфаніламідних препаратів (ризик розвитку реакцій підвищеної чутливості). Період вагітності або годування груддю.

Спосіб застосування та дози*. Початкова доза становить 1 мг (1/2 таблетки по 2 мг) глімепіриду на добу. Якщо така доза дозволяє досягти контролю захворювання, її слід застосовувати для підтримувальної терапії. Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозу потрібно збільшувати до 2, 3 чи 4 мг глімепіриду на добу поетапно (з інтервалом в 1—2 тижні). Максимальна рекомендована доза — 6 мг препарату Амарил® на добу.

Побічні реакції*. Метаболічні та аліментарні розлади. Рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): гіпоглікемія. З боку крові та лімфатичної системи. Рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): тромбоцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, еритропенія, гемолітична анемія та панцитопенія, які, як правило, є зворотними після відміни препарату.

Упаковка. № 30 (15 × 2): по 15 таблеток у блістері, по два блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

* Інформацію подано скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України № 945 від 23.11.2012, зі змінами, внесеними наказом МОЗ України № 291 від 19.05.2015.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. SAUA.GLI.16.02.0056.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська, 48-50а,
тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua

SANOFI

З М І С Т

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Тожео® продемонстрував стабільніший профіль і нижчу варіабельність протягом доби порівняно з інсуліном деглюдек. Прес-реліз	9
Препарат сульфонилмочевини глімепірид: економічний, ефективний, безпечний і перевірений часом союзник в боротьбі з гіперглікемією при сахарному діабеті 2 типу В последнее время предметом дискуссии стало место препаратов сульфонилмочевин в лечении сахарного диабета 2 типа. С появлением новых сахароснижающих средств некоторые эксперты стали обесценивать их и отодвигать на дальний план, что противоречит современным рекомендациям по лечению сахарного диабета 2 типа. В этой статье рассмотрены преимущества препаратов сульфонилмочевин над новыми классами сахароснижающих препаратов как с точки зрения их более высокой эффективности, так и с точки зрения хорошо изученного краткосрочного и долгосрочного профиля безопасности, поскольку они применяются в клинической практике уже более 50 лет. U.M. Kabadı	10-11
Безопасность и эффективность инсулина гларгин 300 Ед/мл по сравнению с другими видами базального инсулина у больных сахарным диабетом 2 типа: результаты сетевого метаанализа Это первый подробный систематический обзор литературы с сетевым метаанализом, в котором суммирована полученная в клинических исследованиях информация о преимуществах нового и недавно одобренного регуляторными органами базального инсулина гларгин 300 Ед/мл (Тожео®) по сравнению с другими базальными инсулинами при сахарном диабете 2 типа. N. Freemantle, E. Chou, C. Frois и др.	14-15
Ключевые новости диабетологии 2016 года Рассказать нашим читателям о наиболее интересных новостях с ежегодных конгрессов Европейской ассоциации по изучению диабета и Американской диабетической ассоциации, а также о наиболее важных публикациях в международных диабетологических изданиях за последние месяцы мы попросили главного специалиста МЗ Украины по эндокринологии. Б.Н. Маньковский	16-18
Консилиум. На приеме пациент с сахарным диабетом 2 типа: от теории к практическим решениям Сахарный диабет 2 типа – это сложное многофакторное заболевание, при лечении которого необходимо учитывать не только факт наличия и степень выраженности гипергликемии, но и целый ряд других клинических факторов. Об этом практикующим врачам напомнил ведущий диабетолог Украины и наш постоянный автор Б.Н. Маньковский	23-24
Необходимость патогенетически ориентированной терапии невропатий при сахарном диабете Цель патогенетически ориентированной терапии диабетической невропатии – снижение темпа, отсрочка или прекращение развития невропатических повреждений. Имеются убедительные доказательства, что бенфотиамин и альфа-липоевая кислота совместно с нормализацией уровня глюкозы крови и контролем других факторов риска могут оказывать положительное влияние на механизмы развития невропатии. Подробнее об этом читайте в данной статье. П. Кемплер, А. Штирбан, С. Тесфай и др.	24-25
Сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом высокого сердечно-сосудистого риска. Новые перспективы или прежние сомнения? О связи между гипергликемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями известно в течение нескольких десятилетий. В этой статье представлены данные о сахароснижающих стратегиях и сахароснижающих препаратах и их влиянии на риск развития сердечно-сосудистой патологии. Л.К. Соколова	26-27
Диабетична полінейропатія: актуальність, діагностика, лікування. Конспект ендокринолога. Дистальна симетрична діабетична сенсорно-моторна полінейропатія – найпоширеніше хронічне ускладнення цукрового діабету та провідний фактор ризику розвитку синдрому діабетичної стопи, що часто призводить до ампутації та передчасної смерті. Основні відомості про механізми розвитку, діагностику та лікування цього ускладнення у вигляді інфографіки шукайте на відповідних сторінках нашої газети	28-29
10 лет препарату Янувия™ и 10 убедительных причин сказать ему «да» Время летит неумолимо быстро. Кажется, что совсем недавно компания MSD презентовала врачам новый препарат для лечения сахарного диабета 2 типа ситаглиптин (Янувия™, MSD), как уже пришло время подводить итоги первого десятилетия его применения. Что нового привнес препарат Янувия™ в диабетологическую практику? Оправдал ли он возлагавшиеся на него надежды и не преподнес ли клиницистам неожиданные неприятные сюрпризы? Как его будущее оценивают международные эксперты? Ответы на эти вопросы читатели найдут в этом обзоре	30-33
Сучасні можливості патогенетичної фармакотерапії діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії Кардіоваскулярна автономна нейропатія – одна з найбільш прогностично несприятливих і клінічно значущих форм автономної діабетичної нейропатії, яка діагностується незадовільно, може бути причиною ішемії коронарних судин, «німого» інфаркту міокарда; значно збільшує ймовірність синдрому «раптової смерті», може бути передвісником розвитку гострих порушень мозкового кровотоку, причому навіть доклінічна стадія КАН збільшує ризик «раптової смерті». Про сучасні можливості її ефективного лікування читайте у цьому огляді. В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко	34-35, 37
Инсулинотерапия при СД 2 типа: основные правила, спорные моменты и типичные ошибки Ввиду прогрессирующего характера заболевания многие пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа рано или поздно нуждаются в назначении инсулинотерапии. Напомнить о ее основных принципах при этом типе диабета и рассказать о наиболее часто допускаемых ошибках мы попросили главного внештатного эндокринолога МЗ Украины. Б.Н. Маньковский	38-39

Прес-реліз



Тожео® продемонстрував стабільніший профіль і нижчу варіабельність протягом доби порівняно з інсуліном деглюдек

У ході проведення прямого порівняльного клінічного дослідження очікується отримання більш детальних порівняльних даних

Париж, Франція – 15 вересня 2016 р. – Компанія Санофі оприлюднила основні результати нового дослідження з вивчення фармакокінетики/фармакодинаміки (ФК/ФД) за участі пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу, в якому порівнювали препарат Тожео® (інсулін гларгін 300 Од/мл) з інсуліном деглюдек 100 Од/мл.

У ході дослідження препарат Тожео® продемонстрував більш стабільний ФК/ФД-профіль протягом 24-годинного інтервалу між введеннями препарату в стані рівноважної концентрації. При дозуванні препаратів 0,4 Од/кг/добу рівномірніший розподіл експозиції та активності інсуліну спостерігався у пацієнтів, які застосовували препарат Тожео®, порівняно з пацієнтами, які застосовували інсулін деглюдек.

За оцінкою змін швидкості інфузії глюкози при застосуванні препарату Тожео® у 67% учасників дослідження також була досягнута нижча варіабельність метаболічної активності протягом доби, ніж при застосуванні інсуліну деглюдек. Показники обох інсулінів вимірювалися протягом усього періоду спостереження, що тривало 30 годин¹.

«ФК/ФД дослідження є найважливішими засобами, що дозволяють охарактеризувати фармакологічні відмінності між інсулінами. У цьому дослідженні ми спостерігали більш сприятливий профіль препарату Тожео® порівняно з інсуліном деглюдек, – зазначив Ріккардо Перфетті, керівник Міжнародної медичної групи з питань цукрового діабету компанії Санофі. – Зараз клінічне значення отриманих даних вивчається у великому рандомізованому дослідженні².

Під час стендової доповіді, представленої цього тижня на 52-й щорічній конференції Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD), метааналізи окреслили клінічну перспективу щодо програм клінічних досліджень EDITION і BEGIN з оцінки препаратів Тожео® та інсуліну деглюдек відповідно³.

Про ФК/ФД-дослідження (LPS14585)

Це було рандомізоване одноцентрове подвійне сліпе перехресне 8-денне дослідження з 2 видами лікування, 2 періодами і 2 послідовностями, з багаторазовим введенням препарату, з еуглікемічним клемп-тестом у рівноважному стані, за участі 48 пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу. У дослідженні порівнювалися фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості препаратів Тожео® у дозах 0,4 та 0,6 Од/кг/добу та застосування аналогічних доз інсуліну деглюдек. Основним ФД-параметром у цьому дослідженні були добові коливання згладженої кривої залежності від часу швидкості інфузії глюкози протягом 24 годин (GIR₀₋₂₄) у стані рівноваги (GIR-smFL₀₋₂₄), що визначалося як проміжок між індивідуально згладженою кривою часу GIR та індивідуальною лінією середніх показників GIR у результаті використання лікарського препарату на 8-й день протягом 24 годин після його застосування («варіабельність протягом доби»)¹.

Про Тожео®⁴

Тожео® – це базальний інсулін, який застосовується один раз на добу і є препаратом на основі широко використовуваної молекули (інсулін гларгін). Тожео® був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), Європейською Комісією, Міністерством охорони здоров'я Канади, Австралійською адміністрацією лікарських засобів і Міністерством охорони здоров'я, праці і добробуту Японії (де його затвердженою торговою назвою є Лантус® XR), а також перебуває на розгляді інших регуляторних органів різних країн світу.

Про Санофі

Санофі, глобальний лідер у сфері охорони здоров'я, відкриває, розробляє і постачає терапевтичні рішення, орієнтовані на потреби пацієнтів.

Санофі складається з п'яти глобальних бізнес-підрозділів: діабет та серцево-судинні захворювання, внутрішні захворювання та ринки, що розвиваються, Санофі Джензайм, Санофі Пастер та Меріал. Санофі зареєстрована на фондових біржах в Парижі (EURONEXT: SAN) та в Нью-Йорку (NYSE: SNY).

Посилання на документи

1. Sanofi, data on file (2016).
2. Sanofi, ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02738151> [Accessed September 2016].
3. Roussel R. et al. Poster presentation #914, European Association for the Study of Diabetes (EASD) 52nd Annual Meeting, September 12-16, Munich, Germany.
4. В Україні препарат зареєстрований під торговим найменуванням Тожео Солостар®. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тожео Солостар®. Реєстраційне посвідчення № UA/14720/01/01, Наказ МОЗ № 724 від 04.11.2015

Контактні дані:

Керівник відділу корпоративних комунікацій Санофі в Україні
Людмила Бабич
Тел.: + 38 044 354 20 00
E-mail: lyudmyla.babych@sanofi.com

Препарат сульфонилмочевини глимепирид: економічно ефективний, безпечний і перевірений часом союзник в боротьбі з гіперглікемією при сахарному діабеті 2 типу

В останнє время предметом дискусії стало місце препаратів сульфонилмочевини (ПСМ) в ліченні сахарного діабету (СД) 2 типу. С появою нових сахароснижуючих засобів деякі експерти стали обесценивати їх і відтворювати на дальній план, що протворечить сучасним рекомендаціям по ліченню СД 2 типу таких авторитетних організацій, як Американська діабетическа асоціація (American Diabetes Association, ADA), Європейська асоціація по изученню сахарного діабету (EASD) і Міжнародна діабетическа федерація (IDF). В цій статті розглянуті переваги ПСМ над новими класами сахароснижуючих препаратів як з точки зору їх більш високої ефективності, так і з точки зору хороше изученого краткосрочного і довгосрочного профіля безпеки, поскольку они применяются в клінічній практиці уже більш 50 лет.

Одна из дискуссий относительно ПСМ развернулась в 2015 году на страницах журнала Diabetes Care. Один из ее участников S. Genuth в своей статье утверждает, что новые препараты столь же эффективны, как ПСМ, хотя на самом деле домаркетинговые клинические испытания показали значительно более выраженное снижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) от исходного уровня (на 25-30%) при применении ПСМ и метформина у пациентов, ранее не получавших сахароснижающую терапию, по сравнению с более новыми лекарственными средствами (7-12%). Более того, в UKPDS такие ПСМ, как глибенкламид и хлорпропамид, оказались более эффективными у пациентов с СД 2 типа (причем как без, так и с ожирением), чем метформин у лиц с СД 2 типа и ожирением (табл. 1).

Более высокая эффективность ПСМ по сравнению с новыми препаратами, например, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) или аналогами глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), у больных, ранее не получавших сахароснижающую терапию (табл. 2), может быть связана со способностью ПСМ снижать уровень глюкозы крови как натощак, так и после приема пищи, поскольку они стимулируют I, и II фазу постпрандиальной секреции инсулина. Ингибиторы ДПП-4 и аналоги ГПП-1 усиливают только I фазу секреции инсулина и, таким образом, не оказывают значительного влияния на уровень глюкозы в плазме крови натощак. Более того, установлено, что основным альтернативным механизмом снижения уровня гликемии после приема пищи на фоне терапии ингибитором ДПП-4 является снижение секреции глюкагона, а не усиление секреции инсулина бета-клетками. В результате ПСМ оказывают

более выраженное влияние на постпрандиальную гликемию по сравнению с ингибиторами ДПП-4 и аналогами ГПП-1. В свою очередь, постпрандиальный уровень гликемии тесно коррелирует с уровнем глюкозы в плазме крови натощак. Поэтому снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак на фоне терапии ПСМ обеспечивает им более высокую эффективность в снижении общей суточной гликемии и, соответственно, большее снижение HbA_{1c}. И наконец, глимепирид вызывает не только повышение I и II фазы постпрандиальной секреции инсулина, но и чувствительность к инсулину, поэтому может оказаться более эффективным, чем другие ПСМ.

В своей статье S. Genuth отмечает также сопоставимое или даже большее снижение HbA_{1c} при применении более новых сахароснижающих препаратов по сравнению с ПСМ и метформинном у пациентов с большой продолжительностью диабета. Это может быть обусловлено несколькими причинами.

Во-первых, во многих опубликованных клинических исследованиях сравнивалась эффективность максимальной суточной дозы новых препаратов (ингибиторов ДПП-4, аналогов ГПП-1 и ингибиторов SGLT2) с минимально эффективной или субмаксимальной рекомендуемой суточной дозой ПСМ (например, с глимепиридом в дозе 1-6 мг/сут). Выбор такой дозы можно объяснить тем, что в исследования включались в основном пациенты с исходным уровнем HbA_{1c} от 8 до 8,5%. При этом известно, что максимальная суточная доза новых сахароснижающих препаратов приводит к снижению HbA_{1c} на 10-15% от исходного значения, в то время как для максимальной суточной дозы глимепирида описано

снижение HbA_{1c} примерно на 25%. Следовательно, для получения сопоставимого снижения уровня HbA_{1c} необходима суточная доза ПСМ, которая гораздо меньше от максимальной.

Во-вторых, многие из недавних сравнительных клинических испытаний проводились с генерическими ПСМ, вероятно, имеющими переменную биодоступность и эффективность.

В-третьих, многие из этих исследований выполняются «фабриками клинических исследований», которые привлекают одних и тех же пациентов из своих баз данных, на что обращают внимание другие авторы (E. Wager, 2015; F. Holleman, 2015). Круговорот одних и тех же участников, перескакивающих из исследования в исследование, может исказить «объективные и точные» результаты сравнительной эффективности.

Наконец, более низкая эффективность старых сахароснижающих препаратов в этих сравнительных испытаниях относительно результатов их премаркетинговых исследований может быть следствием особенностей взаимодействия препаратов с рецепторами. Так, длительное или многократное применение старых сахароснижающих средств пациентом в прошлом может быть причиной уменьшения как экспрессии рецепторов, так и их аффинности, что приводит к снижению эффективности терапии. Поскольку препараты новых классов обычно применяются участниками исследований впервые, экспрессия и аффинность рецепторов к ним являются максимальными, соответственно, наблюдается максимально возможная эффективность. Исходя из этого, оптимальной и адекватной методологией сравнительных испытаний является их проведение с участием пациентов, ранее не получавших подобной сахароснижающей терапии, которым препараты сравнения можно назначать как в монотерапии, так и в добавление к метформину, как это сделано, например, в еще продолжающемся исследовании GRADE.

Но даже если предположить, что эффективность ПСМ и более новых сахароснижающих средств сопоставима, как утверждает S. Genuth, то согласно его же собственному признанию ПСМ являются менее дорогостоящими, что делает их значительно экономически более эффективными по сравнению с новыми препаратами.

Долгосрочная безопасность ПСМ, особенно в отношении сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности, была поставлена под сомнение из-за результатов нескольких эпидемиологических исследований, преимущественно ретроспективных. Следует отметить, что все они несут ретроспективный характер, поэтому другие факторы риска, такие как степень контроля гликемии, липидный профиль, длительность диабета, возраст пациентов, наличие артериальной гипертензии, вегетативной нейропатии, дисфункции почек и других осложнений, способны оказывать существенное влияние на результаты и, соответственно, выводы.

В противоположность им проспективные клинические исследования показали долгосрочную безопасность ПСМ в отношении сердечно-сосудистых исходов, включая развитие застойной сердечной недостаточности, а также общей смертности. Более того, в исследовании UKPDS применение ПСМ (глибенкламида и хлорпропамида) ассоциировалось со снижением частоты и микро-, и макро-сосудистых осложнений, как по результатам основного периода исследования, так и по итогам последующего 10-летнего наблюдения, что получило название эффекта метаболической памяти. В свою очередь, новые ПСМ, такие как глипизид, гликлазид и глимепирид, в нескольких сравнительных исследованиях с глибенкламидом показали сопоставимую или более высокую эффективность и более высокую безопасность с точки зрения сердечно-сосудистых исходов, причем самые лучшие результаты продемонстрировал глимепирид. Превосходство глимепирида над другими ПСМ может быть связано с его положительным влиянием на ряд суррогатных маркеров сердечно-сосудистого риска.

Табл. 1. Гликемический контроль и изменение массы тела через 10 лет лечения в исследовании UKPDS

Лечение	Средний показатель HbA _{1c} , %	Среднее изменение массы тела, кг
Хлорпропамид	6,7	+5,1
Глибенкламид	7,2	+4,2
Инсулин	7,1	+6,0
Метформин	7,4	+3,0
Диета	8,0	+2,5

Табл. 2. Сравнение эффективности сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших такого лечения (U.M. Khabdi, 2004)

Препарат	Доза, мг/сут	Исходный HbA _{1c} , %	HbA _{1c} после лечения, %	Абсолютное снижение HbA _{1c} , %	Относительное снижение HbA _{1c} , %
Глипизид	20	8,8	7,1	1,7	19
Глимепирид	8	9,1 (13,2)	6,7 (7,6)	2,4 (5,6)	26 (42)
Метформин	2550	8,4	7,0	1,4	16
Розиглитазон	8	8,5	7,3	1,2	14
Пиоглитазон	45	10,0	8,1	1,9	19
Репаглинид	12	8,5	7,8	0,6	7
Натеглинид	360	8,3	7,6	0,8	10
Агонисты ГПП-1	Разная	8,2	6,8	1,4	15
Ингибиторы ДПП-4	Разная	8,0	7,2	0,8	10

К сожалению, стандартом кардиоваскулярной безопасности стало отсутствие влияния на сердечно-сосудистые исходы, отмеченное в недавних исследованиях с новыми сахароснижающими средствами, а не снижение риска неблагоприятных исходов с улучшением гликемического контроля, которое было показано в ходе исследований UKPDS и ADVANCE. Важно отметить и то, что период наблюдения пациентов при изучении безопасности новых препаратов был значительно меньше, чем в исследованиях с ПСМ.

Другими опасениями в отношении ПСМ являются повышенный риск гипогликемии и увеличение массы тела. В действительности частота тяжелой гипогликемии во многих исследованиях ПСМ является очень низкой. В свою очередь, незначительные эпизоды имели место даже на фоне терапии метформином в исследовании UKPDS, несмотря на то что отмечались значительно реже, чем в группе ПСМ. Аналогичным образом увеличение веса было зафиксировано во всех группах в исследовании UKPDS в течение 10-15 лет, в том числе у пациентов с ожирением, получавших метформин (табл. 1). При этом важно отметить, что как для частоты гипогликемии, так и для увеличения веса была показана зависимость от степени долгосрочного гликемического контроля, и, соответственно, их распространенность оказалась выше в группе ПСМ, в которой был достигнут лучший гликемический контроль (у стройных и тучных пациентов) по сравнению с метформином, применявшимся у пациентов с ожирением (табл. 1). В свою очередь, новые ПСМ, такие как глипизид, гликлазид и глимепирид, показали более высокую безопасность с точки зрения гипогликемии по сравнению с глибенкламидом, который применялся в UKPDS.

Таким образом, в ряде исследований новые ПСМ (глипизид, гликлазид и глимепирид) продемонстрировали сопоставимую или более высокую эффективность, а также более высокую безопасность с точки зрения гипогликемии и сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с глибенкламидом, причем самые лучшие результаты продемонстрировал глимепирид.

В отличие от ПСМ долгосрочную эффективность и безопасность новых сахароснижающих препаратов еще предстоит установить.

По имеющимся сегодня данным, самый новый класс сахароснижающих средств – ингибиторы SGLT2 – обладает гораздо меньшей эффективностью при гораздо больших затратах и риске нежелательных явлений

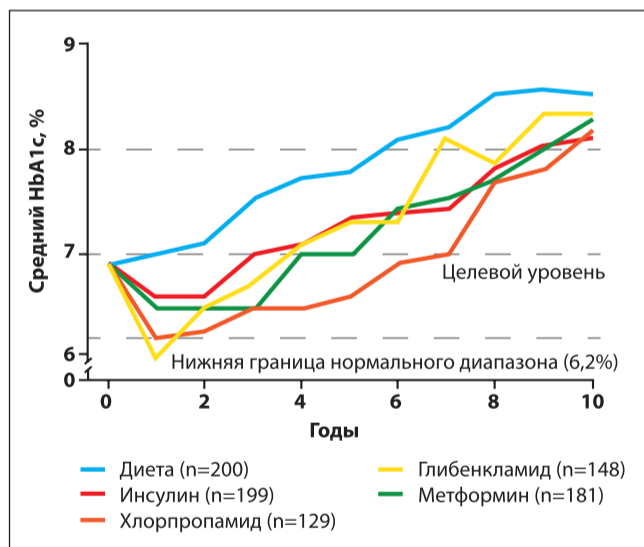


Рис. 1. Динамика показателя HbA_{1c} в исследовании UKPDS на фоне различных режимов лечения

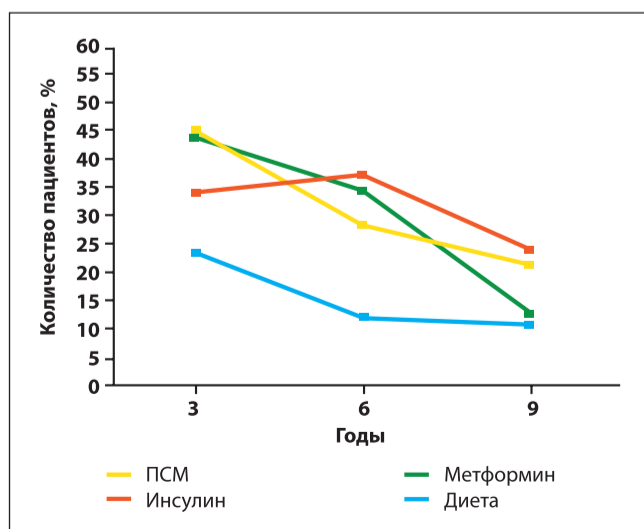


Рис. 2. Количество пациентов, сохранявших гликемический контроль (HbA_{1c} менее 7%) в течение 9 лет на фоне разных схем лечения в исследовании UKPDS

по сравнению с ПСМ. Среди побочных эффектов ингибиторов SGLT2, обусловленных постоянной глюкозурией, следует в первую очередь отметить дегидратацию, которая сопровождается ортостатической гипотензией, повышением уровня азота мочевины, креатинина и калия в крови, а также изредка тяжелой гиперкальциемией и гипернатриемией. Сопутствующие глюкозурии гиперкальциурии и урикозурии на фоне дегидратации могут способствовать образованию камней в почках. В опубликованной недавно работе сообщалось об увеличении частоты переломов и развития остеопороза при применении ингибиторов SGLT2, что авторы объясняют увеличением концентрации паратиреоидного гормона и фактора роста фибробластов-23. По моему мнению, простым патофизиологическим объяснением повышения риска остеопороза и переломов на фоне терапии ингибиторами SGLT2 являются гиперкальциурия и фосфатурия, сопровождающие глюкозурию, которую индуцируют данные препараты.

Нельзя считать приемлемой и высокую частоту урогенитальных инфекций, которые развиваются вследствие постоянной глюкозурии как из-за снижения качества жизни пациентов, так и из-за затрат на лечение этих осложнений. Более того, сама глюкозурия с сопровождающими ее полиурией или поллакиурией, скорее всего, будет вызывать снижение качества жизни больных даже без мочеполовых инфекций, особенно у пожилых мужчин с простатизмом и у женщин в период постменопаузы с недержанием мочи, которых достаточно много среди пациентов с СД 2 типа.

Кроме того, инфекции мочевыводящих путей были признаны одним из основных провоцирующих факторов развития диабетического кетоацидоза (ДКА) на фоне приема ингибиторов SGLT2, о возможности которого недавно предостерегали Агентство по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США и Европейское медицинское агентство (EMA). Еще одним механизмом развития ДКА при применении ингибиторов SGLT2 может быть усиление липолиза, индуцированное повышенным уровнем глюкогона в плазме, которое, в свою очередь, обусловлено необходимостью стимулирования продукции глюкозы в печени для компенсации глюкозурии.

И наконец, до сих пор неизвестно, какие последствия будет иметь длительное воздействие гиперосмолярной мочи с высоким содержанием глюкозы на ткани мочевыводящих путей. Например, в ранних клинических испытаниях с использованием дапаглифлозина было отмечено увеличение частоты рака мочевого пузыря. По моему мнению, вероятнее всего, постоянное присутствие глюкозы – наиболее эффективного топлива для роста клеток – способствовало более быстрому прогрессированию уже имевшегося рака мочевого пузыря in situ, а не инициировало развитие онкопатологии.

В целом безопасность ингибиторов SGLT2 вызывает опасения в краткосрочной перспективе и требует дальнейшего изучения.

Также заслуживает внимания тот факт, что в ходе исследования UKPDS ПСМ (глибенкламид и хлорпропамид) замедляли ухудшение функции бета-клеток у большего количества пациентов и в течение более длительного периода времени как по сравнению с немедикаментозным лечением (диета и физические упражнения) у лиц без ожирения (рис. 1), так и по сравнению с метформином у лиц с ожирением (рис. 2). Этот результат может быть связан с улучшением функции бета-клеток с 50% на момент постановки диагноза до 80% к концу первого года лечения ПСМ (рис. 3). В то же время у пациентов, получавших метформин,

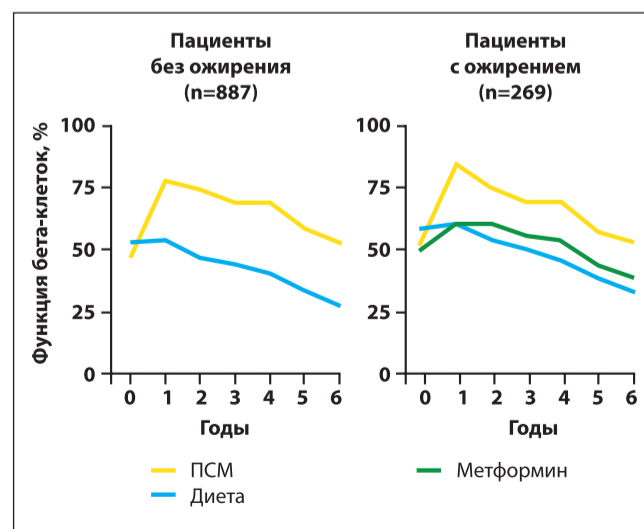


Рис. 3. Динамика функции бета-клеток, оцениваемой с помощью НОМА, в течение 6 лет наблюдения на фоне разных схем лечения в исследовании UKPDS

функция бета-клеток постепенно снижалась. По моему мнению, прогрессирующее снижение функции бета-клеток может быть обратимым и не является универсальным, что подтверждается результатами наблюдения пациентов, добившихся устойчивого снижения массы тела с помощью модификации образа жизни или бариатрической хирургии.

Одной из причин прогрессирующего снижения функции бета-клеток может быть фиброз островков, обусловленный микроангиопатией, как и многие другие осложнения СД, например, ретинопатия, нефропатия и нейропатия. Таким образом, длительный устойчивый гликемический контроль может замедлить снижение функции бета-клеток подобно другим микрососудистым осложнениям, как было показано в ходе исследования ORIGIN.

В недавней нашей работе была отмечена более высокая эффективность глимепирида в замедлении прогрессирования предиабета в диабет у лиц с нормальной массой тела по сравнению с применением метформина у тучных лиц, причем без повышения риска гипогликемии. Такая эффективность глимепирида может быть объяснена тем, что основным патофизиологическим механизмом развития нарушенной толерантности к глюкозе и СД 2 типа у стройных пациентов является снижение секреции инсулина. В похожем исследовании мы наблюдали сопоставимое улучшение липидного профиля и других сердечно-сосудистых суррогатных маркеров на фоне терапии у стройных и тучных лиц с предиабетом, без повышения риска смерти или неблагоприятных кардиоваскулярных исходов. По моему мнению, такой результат на фоне приема обоих препаратов (глимепирида и метформина), описанный в этом и ряде других исследований, вероятно, обусловлен улучшением функционирования клеток и тканей за счет нормализации обеспечения их глюкозой после начала терапии.

Кроме того, было показано, что применение ПСМ, особенно глимепирида, в комбинации с базальным инсулином (с или без метформина) экономически более эффективно по сравнению с комбинацией базального инсулина с другим сахароснижающим препаратом, например, глитазоном, ингибитором ДПП-4 или аналогом ГПП-1. Этот результат можно объяснить как меньшей стоимостью ПСМ и метформина по сравнению с другими препаратами, так и потребностью в меньшей дозе инсулина для достижения желаемого гликемического контроля. Добавление сразу двух препаратов (глимепирида и метформина) позволяет уменьшить суточную дозу базальных аналогов инсулина, НПХ-инсулина или предварительно смешанных инсулинов в еще большей степени, чем добавление только одного из них. Чем ниже суточная доза экзогенного инсулина, тем ниже риск гипогликемии и меньше прирост массы тела.

И наконец, недавнее исследование продемонстрировало, что при применении ПСМ потребность в назначении инсулина возникает значительно позже по сравнению с ингибиторами ДПП-4 и аналогами ГПП-1.

В завершение следует подчеркнуть, что эффективность и безопасность ПСМ выдержали проверку временем, ведь они применяются в клинической практике уже более 50 лет, тогда как долгосрочную эффективность и безопасность новых сахароснижающих средств еще предстоит оценить. Кроме того, ПСМ экономически более эффективны, чем новые препараты.

Выводы

ПСМ должны оставаться препаратами первой линии лечения СД 2 типа у пациентов, не страдающих ожирением, поскольку доминирующим патофизиологическим механизмом у них является снижение секреции инсулина.

ПСМ остаются клинически и экономически более эффективным пероральным вариантом второй линии терапии у пациентов с СД 2 типа и ожирением, у которых не удается поддерживать гликемический контроль с помощью метформина, поскольку вероятность достижения целевого уровня HbA_{1c} (6,5-7%) при добавлении новых препаратов ниже из-за их меньшей сахароснижающей активности, что показано в ряде исследований.

Наконец, во многих регионах мира со стремительно растущей распространенностью диабета ПСМ остаются препаратами выбора для лечения СД 2 типа (в качестве первой линии терапии у пациентов без ожирения и второй линии – у тучных больных) не только благодаря хорошо изученной эффективности и безопасности, но и, что очень важно, ценовой доступности.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Kabadi U.M. Sulfonylurea Glimperide: A Proven Cost Effective, Safe and Reliable War Horse in Combating Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. Journal of Diabetes Mellitus, 2015, № 5, 211-226.

Перевод с англ. Натальи Мищенко

Ессенціалє® форте Н

є джерелом есенціальних фосфоліпідів
для відновлення клітин печінки*



ПО **2** капсули під час їди** **3** рази на добу **3** місяці¹



www.essentiale.ua

* Доведено в експериментальних дослідженнях.² ** Не розжовувати, запивати невеликою кількістю води. ¹ Інструкція для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Наказ МОЗ України №124 від 06.03.2015 Р.П. № UA/8682/01/01. ² Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdziak M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep 2011; 63; 643–659.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформація подана скорочено. З повною інформацією можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Зберігати в недоступному для дітей місці. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жиланська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

З М І С Т

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Нейровитан® как важный компонент терапии диабетической нейропатии
Диабетическая нейропатия является одним из наиболее распространенных и значительных осложнений при сахарном диабете как 1, так и 2 типа. В данном обзоре рассмотрены патогенез и клиническая картина этого заболевания, а также приведены возможности терапии, эффективным вариантом которой является применение препарата Нейровитан® 41

Актуальные проблемы сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа: акцент на факторы риска
Самой частой причиной смерти среди больных сахарным диабетом являются сердечно-сосудистые осложнения, поэтому профилактика их развития и ранняя диагностика считаются ключевыми задачами в ведении таких пациентов. Выполнение этих задач может быть реализовано путем раннего выявления факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и использования принципа индивидуального, адекватного подхода при применении широкого спектра современных препаратов для достижения контроля уровня гликемии, артериального давления, нарушенного липидного профиля, обеспечения качества жизни и ее продления.
С.Т. Зубкова 42-44

Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений при початкових порушеннях вуглеводного обміну
Останніми роками у пошуках ефективних заходів профілактики та виявлення ранніх маркерів цукрового діабету 2 типу спостерігається посилення інтересу до ранніх порушень вуглеводного обміну та можливостей їх медикаментозної корекції. За даними проспективних досліджень, щорічна конверсія порушення толерантності до глюкози становить 4-8%. З іншого боку, за даними дослідження DECODE, порушення толерантності до глюкози є незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань. Тому своєчасне виявлення та корекція порушеної толерантності до глюкози дають можливість знизити ризик розвитку серцево-судинних захворювань і розглядаються як надійна платформа для первинної профілактики цукрового діабету 2 типу.
В.І. Паньків 45-47

ТИРЕОІДОЛОГІЯ

200 лет изучения селена: что эндокринологи знают об этом микроэлементе сегодня?
В 2017 году научный мир будет отмечать 200 лет с момента открытия селена и начала изучения его свойств. А поскольку в организме человека основная роль указанного микроэлемента связана со щитовидной железой, то больше всего о селене знают именно эндокринологи. В данной статье мы кратко напомнили историю открытия и изучения селена, его физиологические функции и возможности применения при тиреоидной патологии. 5

Клинический случай: необычная манифестация болезни Грейвса
Этот клинический случай показывает, что болезнь Грейвса может проявляться очень необычно, в том числе острым гепатитом, лейкопенией и электролитными нарушениями. Лечение болезни Грейвса при наличии сопутствующего гепатита и лейкопении становится непростой задачей. Однако как показывает этот случай, решаемый.
А.Н. Alsaeed и др. 44

Субклинический гипертиреоз: диагностические критерии и принципы лечения. Обзор руководства Европейской тиреоидной ассоциации 2015 года «Diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism»
Одним из самых распространенных и широко используемых тестов для выявления пациентов с патологией щитовидной железы является определение уровня тиреотропного гормона. Клинические проявления дисфункции щитовидной железы не всегда строго специфичны (например, артериальная гипертензия может встречаться и при гипотиреозе, и при тиреотоксикозе), и зачастую только лабораторная диагностика может помочь в постановке окончательного диагноза 53-54

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Универсальные подходы к лечению сосудистой патологии различного генеза
Хорошо известно, что сердечно-сосудистая патология является ведущей причиной смертности во всем мире. Это неудивительно, учитывая огромное количество неблагоприятных факторов, оказывающих негативное влияние на сердечно-сосудистую систему в течение всей жизни человека. С симптомами поражения артерий различных сосудистых бассейнов приходится сталкиваться не только кардиологам, ведь проблема кардио- и цереброваскулярных заболеваний носит мультидисциплинарный характер. В первую очередь это касается диабетологов, поскольку для такого заболевания, как сахарный диабет, характерно мультифокальное поражение сосудов. Универсальные подходы к лечению сосудистой патологии различного генеза обсуждались на VIII Международном неврологическом конгрессе NeuroSummit, проходившем 8-10 сентября в г. Одессе.
Е.Л. Товжнянская, С.Г. Бурчинский 6-7

Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: от патофизиологии к лечению эссенциальными фосфолипидами
Выявлена интересная взаимосвязь: с одной стороны, неалкогольная жировая болезнь печени признана фактором риска возникновения сахарного диабета 2 типа, а с другой стороны, сахарный диабет 2 типа является фактором риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. Современным решениям данной проблемы посвящена эта статья.
Т.Л. Можина 19-21

Патогенетическая роль кишечного дисбиоза в развитии ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа
Наблюдающаяся в последние десятилетия тенденция к росту распространенности ожирения и сахарного диабета бросила ученым серьезный вызов и побудила их более глубоко исследовать новые патофизиологические механизмы, лежащие в их основе. Исследования последних лет позволили установить, что важнейшим «соучастником» развития ожирения и сахарного диабета 2 типа является кишечная микробиота.
А.С. Ларин, С.М. Ткач 48-49

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Дієтичні рекомендації (восьме видання, 2015-2020 рр.; Департамент охорони здоров'я та соціальних послуг США, Департамент сільського господарства США)
На сьогодні близько половини дорослого населення США страждають на одну чи більше хронічних хвороб, яким можна запобігти. Значна частина останніх пов'язана з нездоровим харчуванням та недостатньою фізичною активністю. До вашої уваги представляємо нові американські дієтичні рекомендації 50-52

Здоров'я України ^{С R}
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наш видання Ви можете в будь-якому поштово-відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28; поштою: Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: podpiska@health-ua.com
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці.
Передплатний індекс – 35272
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 270 грн;
 - на 6 місяців – 540 грн;
 - на 12 місяців – 1080 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Рекламне Агентство «Здоров'я України»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 39530644, р/р 26000053169370
у ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – 89326
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – 37634
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – 37635
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – 37638
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – 37631
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 300 грн, на півріччя – 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – 49561
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – 37633
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – 86683
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – 49291
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 150 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Агентство «Медичний проект «Здоров'я України»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел/факс відділу передплати +380(44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 40250878, р/р 26002053157539
в ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

НАША АДРЕСА:
Видавничий дім
«Здоров'я України»,
03035, м. Київ,
вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: + 380 (44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com



www.health-ua.com



Безопасность и эффективность инсулина гларгин 300 Ед/мл по сравнению с другими видами базального инсулина у больных сахарным диабетом 2 типа: результаты сетевого метаанализа

Это первый подробный систематический обзор литературы с сетевым метаанализом, в котором суммирована полученная в клинических исследованиях информация о преимуществах нового и недавно одобренного регуляторными органами базального инсулина гларгин 300 Ед/мл по сравнению с другими базальными инсулинами при сахарном диабете (СД) 2 типа.

По всему миру примерно 348,3 млн человек живут с СД 2 типа. По мере прогрессирования этого заболевания для достижения гликемического контроля может возникнуть необходимость в инсулинотерапии. В консенсусе Американской диабетологической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) 2015 года по коррекции гипергликемии при СД 2 типа базальная инсулинотерапия в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами рекомендована как один из равнозначных вариантов интенсификации лечения для пациентов, которые не смогли достичь целевого уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) через 3 мес монотерапии метформинном.

Инсулин гларгин 300 Ед/мл (Gla-300) – новый базальный инсулин, который совсем недавно (в 2015 г.) был одобрен Европейской комиссией и Агентством по контролю за безопасностью продуктов питания и лекарственных средств (FDA) США. Gla-300 представляет собой более концентрированный раствор инсулина гларгин, который уже много лет широко применяется в концентрации 100 Ед/мл (Gla-100). Gla-300 был разработан с целью получения более плоских и более продолжительных фармакокинетических и фармакодинамических профилей. В нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, сравнивавших безопасность и эффективность Gla-300 и Gla-100, было показано, что Gla-300 обеспечивает сравнимое с Gla-100 снижение уровня HbA1c при более низком риске гипогликемии. Сопоставимое уменьшение показателя HbA1c было вполне ожидаемым, поскольку в каждой из групп одинаковым образом проводили титрование дозы инсулина до достижения уровня глюкозы в плазме крови натощак 4,4–5,6 ммоль/л (подход «лечение до цели»). В свою очередь, более низкая частота гипогликемии, наблюдаемая при лечении Gla-300, может быть обусловлена свойствами молекулы гларгин, которые приводят к фармакокинетическим и фармакодинамическим отличиям разных концентраций раствора, то есть между Gla-300 и Gla-100.

До настоящего времени пока еще не проведены прямые сравнительные

исследования Gla-300 с другими доступными базальными инсулинами, однако такие сравнения важны, поскольку помогают определить место препарата в терапии. Метаанализ позволяет сделать выводы на основании объединенного анализа результатов нескольких первичных исследований с похожими конечными точками. При отсутствии прямых сравнительных клинических испытаний для сопоставления различных методов лечения может быть использован так называемый сетевой метаанализ (network meta-analysis, СМА), подразумевающий косвенное сравнение. В этой статье представлены результаты СМА, посвященного оценке эффективности и безопасности Gla-300 по сравнению с другими базальными инсулинами (от средней продолжительности действия до ультрадлительного действия) в лечении СД 2 типа.

Методы

Систематический обзор литературы

Целью систематического обзора литературы был поиск данных по клинической эффективности и безопасности разных базальных инсулинов при СД 2 типа. Он был проведен в соответствии со стандартами Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE).

Поиск релевантных публикаций проводили в таких электронных базах данных, как Кокрановская библиотека (Cochrane Library), в частности, в Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний (CENTRAL), и Реферативная база данных обзоров по эффективности (DARE); MEDLINE и MEDLINE In-Process (с использованием платформы Ovid); EMBASE (с использованием платформы Ovid); PsycINFO. Также был проведен поиск в материалах конгрессов EASD (2011–2013), ADA (2011–2013) и Международной федерации диабета (IDF; 2011 и 2013).

Поиск осуществляли по таким запросам: «сахарный диабет, тип 2», «гларгин», «детемир», «деглюдек», «НПХ», «нейтральный протамин Хагедорна», «двухфазный», «аспарт протамин», «новомикс» и «премикс». Поискные запросы были ограничены только статьями, опубликованными на английском языке с 1980 года, и исследованиями только с участием людей.

СМА был сосредоточен на исследованиях, опубликованных в последние годы (то есть с момента появления базальных аналогов инсулина). На момент проведения анализа результаты некоторых испытаний по сравнению Gla-300 и Gla-100 были доступны только в виде клинических отчетов, однако впоследствии все они были опубликованы.

Для обеспечения адекватного отбора исследований и извлечения данных применяли несколько процедур контроля качества. Скрининг тезисов и полнотекстовых публикаций был проведен двумя независимыми исследователями, в то время как третий независимый исследователь принимал окончательное решение по статьям, в отношении которых были сомнения. Извлечение данных также было проведено двумя независимыми исследователями (с согласованием расхождений). По возможности для извлечения данных использовали полнотекстовые версии, а к рефератам или постерам прибегали только в том случае, если это был единственный источник информации. Все процессы документировались исследователями, а качество извлечения данных подвергалось независимой проверке. Исходные материалы (рефераты, полнотекстовые статьи) и файлы с извлеченными данными были отсортированы и сохранены на защищенном сервере.

Критерии включения

Для включения в СМА отобранные в ходе систематического обзора литературы клинические исследования должны были соответствовать следующим требованиям: рандомизированный дизайн с активным препаратом сравнения; исследуемая популяция, состоявшая из больных с СД 2 типа, получавших терапию базальным инсулином (с болюсом или без); пациенты могли принимать инсулин до включения в исследование или быть инсулин-наивными; минимальная продолжительность исследования – 20 нед. Кроме того, исследования должны были обязательно включать пациентов хотя бы из одной из перечисленных стран: США, Франция, Германия, Великобритания, Испания и/или Италия.

Конечные точки

Основными конечными точками при проведении СМА были: изменение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c, %) относительно исходного показателя, изменение массы тела (кг) относительно исходной, количество гипогликемических эпизодов (подтвержденных симптоматических и/или ночных) на одного пациента за год.

Подтвержденным симптоматическим гипогликемическим эпизодом считался тот, при котором наличие симптомов подтверждалось снижением уровня глюкозы в плазме крови ниже установленной границы. В исследованиях EDITION результаты были представлены для двух разных пороговых значений гликемии – $\leq 3,0$ ммоль/л и $\leq 3,9$ ммоль/л. Для анализа были выбраны результаты по значению 3,9 ммоль/л, поскольку оно соответствует пороговым значениям в большинстве других исследований, включенных в СМА.

Ночным гипогликемическим эпизодом считался любой эпизод гипогликемии (подтвержденный и/или симптоматический), произошедший в ночное время.

Результаты

Систематический обзор литературы

Во время скрининга было найдено 4 тыс. исследований, из которых для извлечения данных были отобраны 86. В свою очередь, из них критериям включения в СМА соответствовало 41.

Включенные исследования

Согласно критериям включения все исследования были рандомизированными. В качестве метода рандомизации использовали интерактивную систему с голосовым или веб-ответом или телефонную систему (n=22), присвоение порядкового номера/кода (n=6) или систему электронных регистрационных карт (n=1); в остальных исследованиях метод рандомизации либо не указывался, либо был не ясен (n=12).

Большинство (40 из 41) исследований имели открытый дизайн (в одном исследовании этот момент не уточнялся).

Частота досрочного выбывания пациентов из исследований варьировала от 1,6 до 28,5%, при этом в 10 исследованиях этот показатель составлял <10%, в 22 – 10–20% и в 5 – >20% по крайней мере в одной группе лечения (в 4 исследованиях о частоте досрочного выбывания вообще не сообщалось).

В 25 из 41 испытания пациенты получали базисную пероральную сахароснижающую терапию (ПССТ) (основная популяция этого анализа; n=15 746 пациентов). Сетевая диаграмма этих исследований представлена на рисунке 1. Средний возраст пациентов в этих исследованиях варьировал от 52,4 до 61,7 года, стаж диабета – от 8,2 до 13,8 года, исходная масса тела – от 81,3 до 99,5 кг, исходный HbA1c – от 7,8 до 9,8%.

Гликемический контроль

В когорте пациентов с СД 2 типа, получавших ПССТ (25 исследований), изменение показателя HbA1c при применении Gla-300 было сопоставимым с инсулином детемир (разница –0,08; 95% доверительный интервал (ДИ) от –0,40 до 0,24), нейтральным протамином Хагедорна (НПХ-инсулином) (0,01; от –0,28 до 0,32), инсулином деглюдек (–0,12; от –0,42 до 0,20) и предварительно смешанным инсулином (0,26; от –0,04 до 0,58) (рис. 2, А). Эти изменения оказались схожими с результатами, полученными в общем анализе (41 исследование) и в ряде отдельных анализов чувствительности.

Масса тела

Об изменении массы тела относительно исходного значения сообщалось в 36 исследованиях, включенных в СМА. В когорте пациентов с СД 2 типа, принимавших ПССТ, не было обнаружено статистически значимых различий по изменению веса между Gla-300 и инсулином детемир (разница 0,69; 95% ДИ от –0,31 до 1,71), НПХ-инсулином (–0,76; от –1,75 до 0,21) и инсулином деглюдек (–0,63; от –1,63 до 0,35). В то же время при лечении Gla-300 прибавка в весе была значительно ниже в сравнении с предварительно смешанным инсулином (–1,83; от –2,85 до –0,75) (рис. 2, В). Эти результаты оказались сопоставимыми с полученными в общем анализе (41 исследование) и в ряде отдельных анализов чувствительности.

Гипогликемические эпизоды

Среди включенных в СМА исследований в 20-ти сообщалось о частоте ночной гипогликемии и в 16-ти – о частоте подтвержденных симптоматических гипогликемических эпизодов.

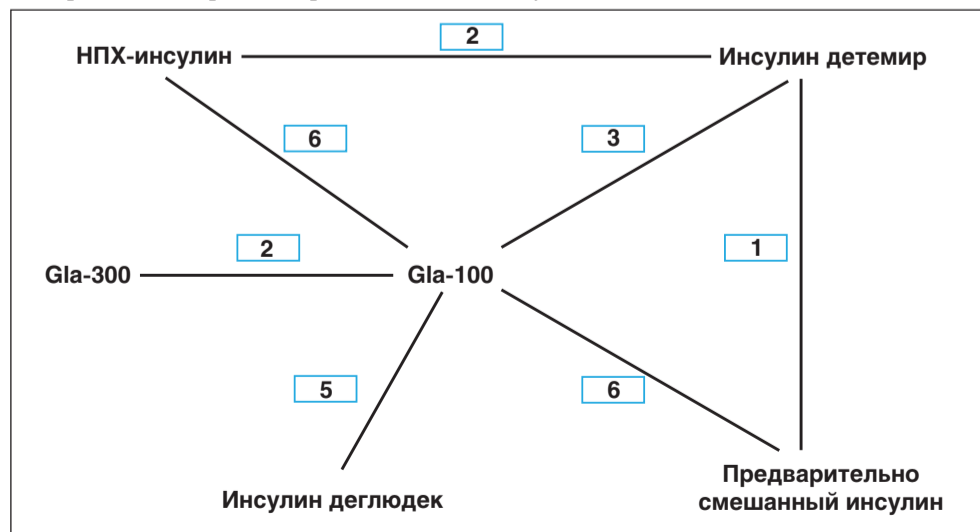


Рис. 1. Сетевая диаграмма исследований (n=25) по оценке эффективности и безопасности разных базальных инсулинов у пациентов, получающих ПССТ (основная популяция СМА). Связи между узлами диаграммы представляют собой прямые сравнения, а числа вдоль линий – число исследований

Ночная гипогликемия. В когорте пациентов с СД 2 типа, получавших ПССТ, Gla-300 ассоциировался с достоверно меньшим количеством эпизодов ночной гипогликемии, нежели НПХ-инсулин (ОР 0,18; 95% ДИ от 0,05 до 0,55) и предварительно смешанный инсулин (0,36; от 0,14 до 0,94), а также с количественно меньшей частотой по сравнению с инсулинами детемир (0,52; от 0,19 до 1,36) и деглюдек (0,66; от 0,28 до 1,50) (рис. 2, С). Эти результаты были сопоставимы с полученными в общем анализе (41 исследование) и в ряде отдельных анализов чувствительности.

Подтвержденная симптоматическая гипогликемия. В когорте пациентов с СД 2 типа, получавших ПССТ, при применении Gla-300 отмечено меньшее количество эпизодов подтвержденной симптоматической гипогликемии, нежели на фоне терапии инсулином детемир (ОР 0,63; 95% ДИ от 0,19 до 2,00), НПХ-инсулином (0,66; от 0,27 до 1,49) и инсулином деглюдек (0,55; от 0,23 до 1,34) (рис. 2, D). Эти результаты были сопоставимыми с полученными в общем анализе (41 исследование) и в ряде отдельных анализов чувствительности. В когорте пациентов, принимающих ПССТ, сравнительные данные по предварительно смешанному инсулину по данной конечной точке не представлены.

Сравнение данных СМА с результатами классического метаанализа

Сравнение результатов СМА, который объединил все имеющиеся данные, с результатами классического метаанализа, основанного исключительно на прямых доказательствах, показало в целом согласующуюся величину эффекта по всем четырем конечным точкам с более узкими 95% ДИ в классическом метаанализе.

Обсуждение

Этот СМА рандомизированных клинических исследований, сравнивавших различные базальные инсулины у пациентов с СД 2 типа, показал, что изменение уровня HbA1c при лечении Gla-300 было сопоставимым с изменениями, отмеченными в исследованиях с инсулинами детемир, деглюдек, НПХ и предварительно смешанным инсулином. Изменение массы тела при применении Gla-300 было достоверно меньшим по сравнению с предварительно смешанным инсулином и сопоставимо с другими базальными инсулинами. Частота гипогликемии при применении Gla-300 оказалась ниже, чем при использовании других базальных инсулинов. Так, количество эпизодов

подтвержденной симптоматической гипогликемии на фоне терапии Gla-300 было меньше по сравнению с другими базальными инсулинами, хотя разница не достигла статистической значимости. Важным отличием стало то, что Gla-300 ассоциировался с достоверно более низким риском возникновения ночной гипогликемии по сравнению с предварительно смешанным инсулином и НПХ-инсулином (на 64–82%).

Данные этого СМА дополняют уже имеющиеся сегодня знания о Gla-300. Так, ранее прямые сравнительные исследования EDITION показали, что Gla-300 обеспечивает сопоставимый с Gla-100 гликемический контроль при меньшем риске возникновения ночной гипогликемии. Этому может способствовать более ровный и пролонгированный фармакокинетический профиль Gla-300 по сравнению с Gla-100. Причины фармакокинетических различий между Gla-300 и Gla-100 окончательно не установлены, однако предполагается, что в их основе лежат специфические для молекулы инсулина гларгин механизм замедленного действия и феномен поверхностно-зависимого высвобождения. Gla-300 имеет рН около 4, вследствие чего он полностью растворим в воде; однако при подкожном введении раствор нейтрализуется, формируя преципитат, что способствует медленному всасыванию инсулина гларгин в кровь. Было сделано предположение, что размер (и, соответственно, площадь поверхности) подкожного депо инсулина гларгин определяет скорость его высвобождения из преципитата.

Показанная в этом СМА значительно меньшая частота эпизодов ночной гипогликемии при терапии базальными инсулинами по сравнению с НПХ-инсулином согласуется с результатами предыдущих метаанализов. Например, в ходе метаанализа рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивались базальные аналоги инсулина (Gla-100 или детемир) с НПХ-инсулином, было показано, что, по данным 10 исследований, сообщавших о частоте ночной гипогликемии, ее риск был значительно ниже при применении обоих аналогов по сравнению с НПХ-инсулином — с относительным риском 0,46 (95% ДИ от 0,38 до 0,55). Аналогично в опорном исследовании Treat-to-Target, в ходе которого сравнивали Gla-100 и НПХ-инсулин, было установлено, что снижение риска при применении Gla-100 колебалось от 42 до 48% для разных категорий ночных гипогликемических эпизодов. Последующий метаанализ индивидуальных данных

пациентов из 5 рандомизированных клинических исследований, сравнивавших Gla-100 с НПХ-инсулином, продемонстрировал уменьшение риска ночной гипогликемии на 50% в группе Gla-100.

С учетом представленных данных, а также результатов метаанализа индивидуальных данных участников исследования EDITION, показавшего снижение риска ночных гипогликемических эпизодов при применении Gla-300 на 31% по сравнению с Gla-100 за 6-месячный период наблюдения, еще большая разница по частоте ночной гипогликемии между Gla-300 и НПХ-инсулином, обнаруженная в этом СМА, была вполне ожидаемой.

Меньшее количество ночных гипогликемических эпизодов при приеме Gla-300 в сравнении с предварительно смешанным инсулином в этом СМА согласуется с результатами, полученными в условиях реальной клинической практики в рамках международного наблюдательного исследования CREDIT. В ходе этого исследования было показано, что спустя год после инициации инсулинотерапии применение базального инсулина ассоциировалось с достоверно меньшей частотой эпизодов ночной гипогликемии по сравнению с предварительно смешанным инсулином. Похожие результаты были получены и при сравнении групп, получавших инсулинотерапию в базально-болюсном режиме и предварительно смешанный инсулин.

Значительное снижение риска развития ночной гипогликемии — важное преимущество Gla-300, если учесть клиническую значимость этого неблагоприятного явления. Согласно результатам международного опроса, в котором приняли участие 2108 лиц с СД 1 и 2 типа, испытавших недавно эпизод ночной гипогликемии, ночные эпизоды гипогликемии оказывают негативное влияние не только на качество сна, но и на общее состояние пациентов в течение последующего дня. После ночных эпизодов гипогликемии больные чаще проверяли уровень глюкозы крови и примерно 15% пациентов временно уменьшали дозу инсулина. В свою очередь, экономическая оценка показала, что ночные гипогликемические эпизоды ассоциировались со снижением продуктивности труда и увеличением использования ресурсов здравоохранения. Затраты были выше в тех случаях, когда ночная гипогликемия приводила к травмам (примерно 2 тыс. долларов США в год на пациента).

Несмотря на то что данный СМА продемонстрировал многообещающие результаты в отношении Gla-300, он имеет некоторые ограничения. Так, исследования, включенные в СМА, имели открытый дизайн, который характеризуется определенным риском систематической ошибки. Однако стоит отметить, что именно такая методология обычно используется в исследованиях, сравнивающих разные виды инсулинов, в связи с визуальными различиями препаратов и/или инъекционных устройств. Потенциальной проблемой является также отсутствие поправки на множественные сравнения, поэтому с учетом того, что сравнения были множественными, положительные результаты могли оказаться случайными. Кроме того, итоговые данные отдельных исследований могли не обладать достаточной статистической мощностью для обнаружения различий между препаратами. Например, рандомизированные контролируемые исследования по сравнению Gla-100 и Gla-300 и объединенный анализ индивидуальных данных участников этих исследований показали достоверное снижение риска ночной гипогликемии при применении Gla-300, в то время как в СМА, в который включили итоговые результаты каждого из этих исследований, отличие между препаратами по этой конечной точке не достигло статистической значимости. Наконец, хорошо известным ограничением любого СМА является отсутствие прямого рандомизированного сравнения. Тем не менее полученные данные могут оказаться полезными в принятии клинических решений, пока не появятся данные проспективных рандомизированных сравнительных клинических исследований.

Среди сильных сторон данного СМА следует отметить тот факт, что исследование было проведено в соответствии с рекомендациями NICE и что его результаты согласуются с данными предыдущих метаанализов, включивших сравнительные исследования базальных инсулинов. СМА дает возможность одновременно рассмотреть сразу несколько способов лечения, а не просто косвенно попарно сравнивает отдельные методы между собой. Следующее преимущество заключается в качестве исследований, включенных в СМА (частота досрочного выбывания в большинстве исследований составляла <20%). Вошедшие в анализ исследования имели одинаковый дизайн, а гетерогенность исследуемых популяций с клинической точки зрения не была расценена как проблема. Результаты СМА не противоречат результатам отдельных клинических исследований. Наконец, развернутый анализ чувствительности подтвердил достоверность полученных результатов.

Выводы

Таким образом, результаты клинических исследований и настоящего СМА свидетельствуют о том, что применение Gla-300 для терапии СД 2 типа ассоциируется с меньшей частотой эпизодов ночной гипогликемии, чем лечение предварительно смешанным инсулином и НПХ-инсулином, при сопоставимом гликемическом контроле со всеми другими препаратами сравнения. Изменение массы тела на фоне терапии Gla-300 было достоверно меньшим, чем при использовании предварительно смешанного инсулина и НПХ-инсулина, и сопоставимо с другими базальными инсулинами. Данные этого СМА вместе с результатами рандомизированных клинических исследований, показавших снижение риска ночной гипогликемии при лечении Gla-300 по сравнению с Gla-100 при сопоставимом гликемическом контроле, позволяют считать этот новый базальный инсулин значительным прогрессом в инсулинотерапии СД 2 типа.

Статья печатается в сокращении.

Перевод с англ. **Натальи Мищенко**

Список литературы находится в редакции.

Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. Freemantle N., Chou E., Frois C. et al. *BMJ Open*. 2016 Feb 15; 6 (2): e009421.

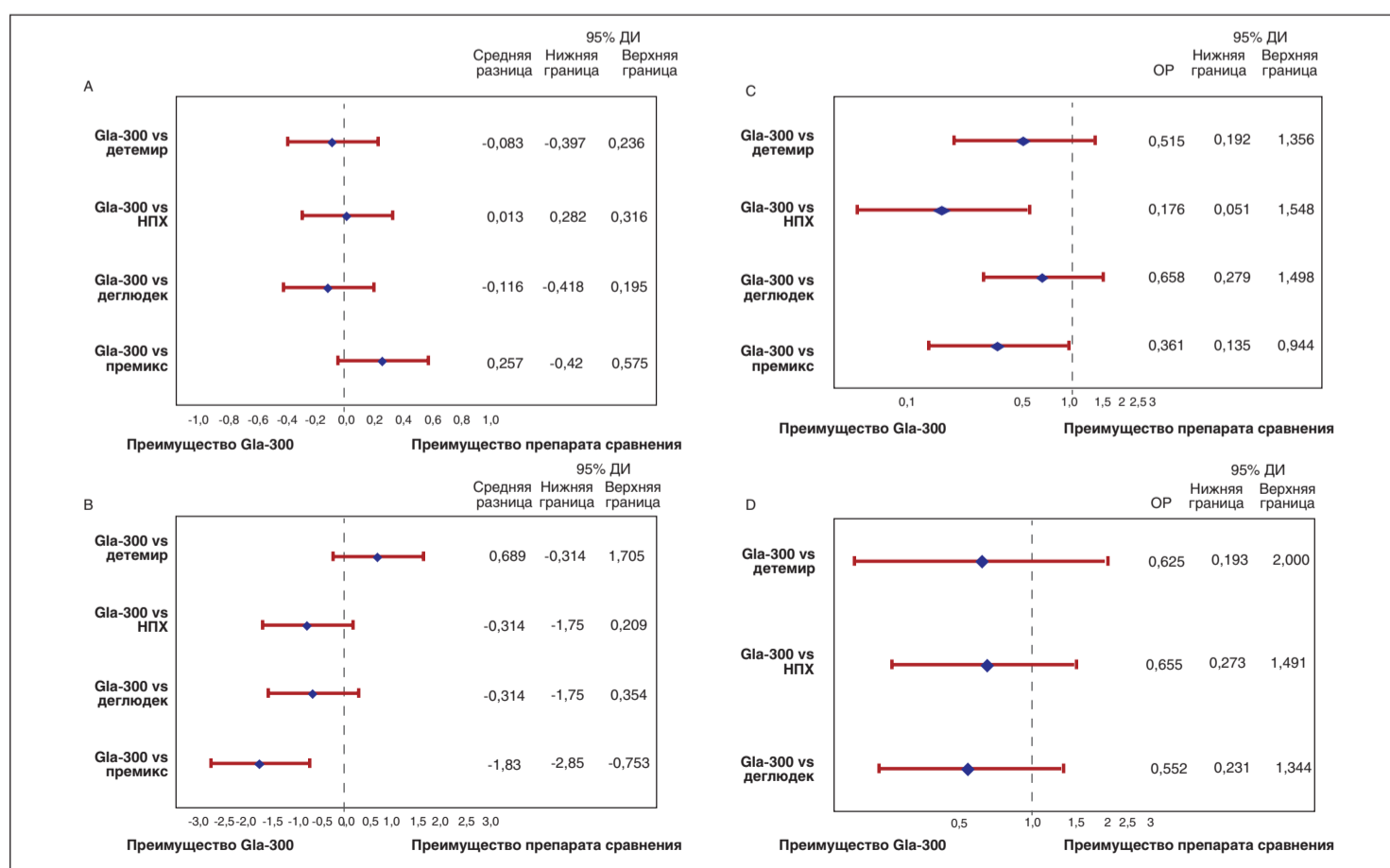


Рис. 2. Результаты СМА по сравнению Gla-300 с другими базальными инсулинами в когорте пациентов, получавших ПССТ:
A – по изменению HbA1c (%); **B** – по изменению массы тела (кг); **C** – по риску ночной гипогликемии;
D – по риску подтвержденной симптоматической гипогликемии

Ключевые новости диабетологии 2016 года

Ежегодные конгрессы Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) и Американской диабетической ассоциации (ADA) являются двумя наиболее масштабными и авторитетными международными форумами по проблеме сахарного диабета (СД). Именно на этих мероприятиях обычно презентуют результаты самых крупных эпидемиологических и клинических исследований, инновационные технологии, новые рекомендации и др. Рассказать нашим читателям о наиболее интересных новостях с этих мероприятий, а также о наиболее важных публикациях в международных диабетологических изданиях за последние месяцы мы попросили ведущего диабетолога нашей страны, главного специалиста МЗ Украины по эндокринологии, члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

СД 1 типа — не только детская болезнь

Принято считать, что СД 1 типа развивается преимущественно в детском или молодом возрасте, однако в действительности это совсем не так. Согласно результатам исследования, представленного на конгрессе EASD-2016 группой ученых из Великобритании (Nicholas Thomas et al.), манифестация СД 1 типа с такой же вероятностью возможна у людей старше 30 лет, как и у более молодых лиц. Авторы установили это с помощью анализа генетических данных из базы UK Biobank. Они отмечают, что, поскольку врачи считают СД 1 типа ювенильным заболеванием, у лиц более старшего возраста с аутоиммунно-опосредованным СД часто ошибочно диагностируется СД 2 типа, что в итоге приводит к задержке назначения адекватного лечения.

Поэтому клиницистам следует помнить о том, что у взрослых и даже пожилых людей может иметь место аутоиммунный диабет: либо в форме классического СД 1 типа, либо в виде более медленно развивающегося латентного аутоиммунного диабета взрослых (LADA). В качестве интересного примера Nicholas Thomas привел премьер-министра Великобритании Терезу Мэй, у которой СД 1 типа был диагностирован в возрасте 56 лет и при этом прогрессировал достаточно быстро. Следует рассмотреть такую возможность особенно в тех случаях, когда пациент не отвечает должным образом на адекватную пероральную сахароснижающую терапию.

Исследования EMPA-REG OUTCOME, LEADER и SUSTAIN-6: изменят ли они правила игры?

Масштабное исследование LEADER было одной из топ-тем обсуждения на диабетологических форумах этого года. Данное клиническое испытание было проведено согласно требованиям FDA для оценки сердечно-сосудистой безопасности лираглутида — агониста глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Оно стало вторым после нашумевшего в прошлом году исследования EMPA-REG OUTCOME (с препаратом эмпаглифлозин), показавшим значительное снижение кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2 типа высокого сердечно-сосудистого риска. Так, частота серьезных кардиоваскулярных событий (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистая смерть) в группе лираглутида в исследовании LEADER снизилась на 13% ($p=0,01$), общая смертность — на 15% ($p=0,02$), сердечно-сосудистая смертность — на 22% ($p=0,007$). Эти результаты были представлены на конференции ADA, а вот на конгрессе EASD-2016 активно обсуждались данные вторичного анализа, обнаружившего существенную задержку развития и прогрессирование макроальбуминурии на фоне терапии лираглутидом.

Также на конгрессе EASD-2016 были представлены результаты еще одного исследования с агонистом ГПП-1 с обнадеживающими результатами — SUSTAIN-6. В нем оценивали кардиоваскулярную безопасность нового представителя агонистов ГПП-1

семаглутида у пациентов с СД 2 типа высокого риска. Было показано достоверное снижение частоты серьезных сердечно-сосудистых событий (на 26%; $p<0,02$) преимущественно за счет сокращения риска нефатального инфаркта миокарда и инсульта. Однако не очень приятным результатом этого исследования оказалось повышение риска развития осложненной диабетической ретинопатии в группе семаглутида (3 vs 1,8%; $p=0,02$), причины которого еще предстоит выяснить.

Объяснений для обнаруженного в исследованиях LEADER и SUSTAIN-6 снижения частоты сердечно-сосудистых событий можно найти немало, поскольку агонисты ГПП-1 обладают многофакторным механизмом действия. Помимо улучшения гликемического контроля они оказывают многочисленные экстрагликемические эффекты, включая прямое кардиопротективное влияние (повышение потребления глюкозы кардиомиоцитами, улучшение сократимости миокарда, уменьшение индуцированного ишемией повреждения миокарда, усиление эндотелийзависимой вазодилатации и др.).

Изменяют ли эти исследования (EMPA-REG OUTCOME, LEADER, SUSTAIN-6) наши подходы к ведению пациентов с СД 2 типа? Покажет время, так как остается еще немало вопросов в дополнение к достаточной высокой стоимости и известным побочным эффектам применявшихся в них препаратов. Так, например, пока не понятно, почему не всем представителям класса агонистов ГПП-1 удалось показать кардиопротективный эффект (ликсисенатид в исследовании ELIXA продемонстрировал нейтральные результаты). Нет объяснений и тому, что лираглутид достоверно снижал смертность, а семаглутид только частоту нефатальных инфаркта миокарда и инсульта. Неизвестно также, будет ли наблюдаться кардиопротективный эффект у более молодых больных СД 2 типа с меньшей степенью сердечно-сосудистого риска и сохранятся ли отмеченный в указанных исследованиях результат при более продолжительном лечении и наблюдении. Наконец, в отношении эмпаглифлозина и семаглутида пока еще открытым остается вопрос долгосрочной безопасности.

Но в любом случае уже сегодня врачам стоит учитывать результаты этих исследований при принятии клинических решений, по крайней мере, если речь идет о пациентах с СД 2 типа высокого кардиоваскулярного риска.

EMPA-REG OUTCOME: попытки выяснить механизм кардиопротективного эффекта эмпаглифлозина и новые данные по снижению риска почечных осложнений

Одной из активно обсуждаемых тем как на конгрессах этого года, так и в диабетологических журналах был механизм кардиопротективного эффекта эмпаглифлозина, обнаруженный в исследовании EMPA-REG OUTCOME. Этот препарат, являющийся ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2, обеспечил снижение комбинированной первичной конечной точки (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный



Б.Н. Маньковский

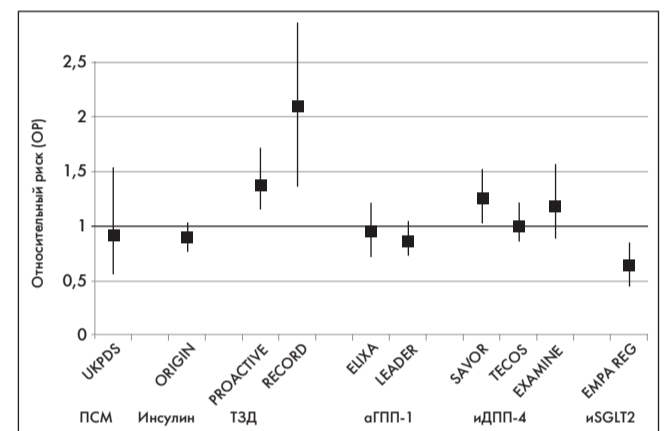


Рис. Влияние сахароснижающих препаратов на риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности (D.H. Fitchett et al., 2016)
PCM — производные сульфанилмочевины, ТЗД — тиазолидинионы, агПП-1 — агонисты ГПП-1, иДПП-4 — ингибиторы ДПП-4, иSGLT2 — ингибиторы SGLT2

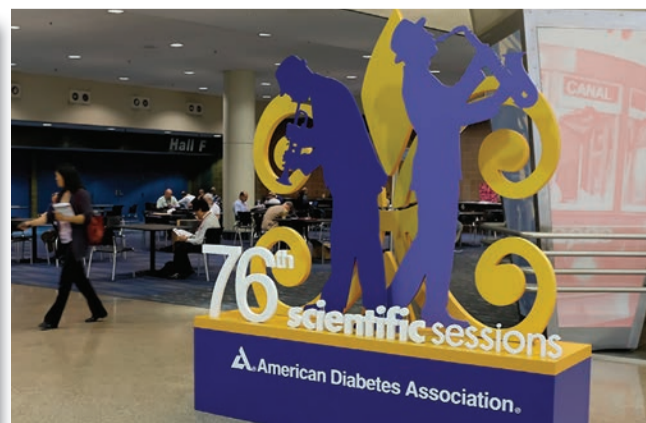
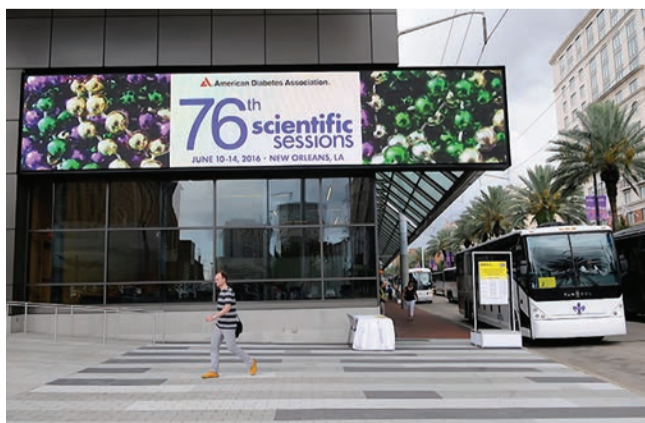
инсульт и смерть) у больных СД 2 типа высокого риска на 14% ($p=0,04$), а кардиоваскулярной и общей смертности — на беспрецедентные 38% ($p<0,0001$) и 32% ($p<0,0001$) соответственно.

Но интересно, что это снижение было обусловлено в первую очередь сокращением частоты случаев тяжелой сердечной недостаточности, а не традиционных сердечно-сосудистых конечных точек, таких как инфаркт миокарда и инсульт. К слову, на сегодняшний день эмпаглифлозин показал наилучшее влияние на риск развития тяжелой сердечной недостаточности среди всех сахароснижающих средств (рис.).

Также удивление вызвал тот факт, что кривые заболеваемости и смертности в группах эмпаглифлозина и плацебо стали расходиться уже спустя 3 мес терапии, хотя обычно для получения такого результата необходимо 2-3 года и более.

Субанализ исследования EMPA-REG OUTCOME, результаты которого были представлены в этом году, показал, что эмпаглифлозин снижает сердечно-сосудистую смертность во всех возрастных подгруппах. Хотя количественно более выраженный эффект был отмечен у лиц старше 65 лет, различия между возрастными подгруппами не были статистически значимыми.

И наконец, еще один новый анализ данных EMPA-REG OUTCOME, представленный в этом году, показал, что эмпаглифлозин снижает частоту прогрессирования диабетической нефропатии на 39% ($p<0,001$). Эффект был в основном обусловлен сокращением частоты случаев вновь выявленной макроальбуминурии.



Чем же могут быть объяснены столь впечатляющие результаты EMPA-REG OUTCOME в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов? Практически сразу эксперты отказались от таких возможных объяснений кардиопротективного эффекта эмпаглифлозина, как снижение гликемии, артериального давления (АД) или веса. По сахароснижающей активности препарат мало отличался от других средств для лечения СД 2 типа, а его влияние на уровень АД и массу тела было весьма незначительным для такого быстрого и значимого результата.

В то же время одним из наиболее вероятных объяснений снижения сердечно-сосудистой смертности сегодня считают позитивные гемодинамические эффекты ингибиторов SGLT2, в частности опосредованные уменьшением объема циркулирующей крови. Так, в группе эмпаглифлозина было отмечено существенное повышение гематокрита по сравнению с группой плацебо, что, с одной стороны, могло свидетельствовать об уменьшении объема плазмы, а значит, и нагрузки на сердце, а с другой – обеспечивало снабжение тканей более обогащенной кислородом кровью. Есть также предположение о влиянии эмпаглифлозина на ренин-ангиотензиновую систему почек.

В качестве альтернативной гипотезы предложено наличие у ингибиторов SGLT2 способности улучшать метаболизм в сердечной мышце и почках. Известно, что эти препараты могут вызывать умеренную, но устойчивую гиперкетонемию. Кетонные тела, в первую очередь бета-гидроксипропанон, являются более энергетически эффективными субстратами для сердца и почек, чем жирные кислоты, в условиях ишемии и недостатка глюкозы (например, при инсулинорезистентности). Предполагается, что за счет переключения на метаболизм кетонов ингибиторы SGLT2 могут улучшать функцию миокарда и почек. Но, к сожалению, в испытании EMPA-REG OUTCOME не исследовались уровни кетонов в крови, чтобы подтвердить эту гипотезу. Поэтому индуцируемая ингибиторами SGLT2 кетонемия и ее связь с сердечно-сосудистыми и почечными исходами должны быть оценены в адекватно спланированных клинических исследованиях.

Что касается других представителей класса ингибиторов SGLT2, то на сегодняшний день еще продолжают специально спланированные для оценки сердечно-сосудистых исходов исследования с канаглифлозином (CANVAS) и дапаглифлозином (DECLARE-TIMI 58). По данным метаанализа 21 клинического исследования фазы IIb/III (с включением 9339 пациентов с СД 2 типа), дапаглифлозин продемонстрировал отсутствие увеличения частоты сердечно-сосудистых событий. Но в то же время он достоверно снижал риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности и инфаркта миокарда (С. Sonesson et al., 2016). Поэтому есть основания ожидать, что в специально спланированных для оценки таких исходов исследованиях дапаглифлозин и канаглифлозин смогут подобно эмпаглифлозину показать статистически значимый кардиопротективный эффект.

Исследования LixiLan: эффективность парентеральной комбинации сахароснижающих средств

Исследования LixiLan, результаты которых презентовали на конференции ADA-2016, были посвящены изучению эффективности и безопасности фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (агонист ГПП-1). В LixiLan-O ее сравнивали с монотерапией этими препаратами у пациентов с СД 2 типа, неконтролируемым с помощью пероральных сахароснижающих средств. В LixiLan-L комбинацию сравнивали с базальной инсулинотерапией инсулином гларгин у пациентов с СД 2 типа, который не удавалось контролировать с помощью базальной инсулинотерапии (с или без пероральных препаратов). Прием метформина продолжался в течение всего периода исследований, в то время как другие пероральные сахароснижающие препараты были отменены.

В итоге в исследованиях LixiLan было показано значительное улучшение гликемического контроля на фоне комбинированной терапии. Так, например, в LixiLan-O

через 30 нед терапии снижение HbA1c от исходного уровня (8,1%) в группах комбинированной терапии, инсулина гларгин и ликсисенатида составило 1,6, 1,3 и 0,9% ($p < 0,0001$) соответственно. Целевого уровня достигли 74, 59 и 33% пациентов. Сочетание этих препаратов позволило лучше контролировать как уровень гликемии натощак, так и постпрандиальную гликемию. Кроме того, пациенты, получавшие комбинацию, не отметили прибавки веса (в среднем $-0,3$ кг) в отличие от группы монотерапии инсулином ($+1,1$ кг, разница $1,4$ кг, $p < 0,0001$), что можно считать еще одним преимуществом такого подхода. Частота гипогликемии в группе комбинированного лечения была сопоставима с группой инсулинотерапии, а тошноты и рвоты – меньше, чем в группе монотерапии ликсисенатидом. В LixiLan-L были получены похожие результаты.

В настоящее время комбинация инсулина гларгин и ликсисенатида ожидает одобрения FDA и ЕМА, причем от американского регуляторного органа ответ, вероятно, будет получен уже в этом году. Указанный препарат может стать хорошей альтернативой на поздних стадиях СД 2 типа, помогая решить проблему не только недостаточного контроля гликемии, но и прибавки веса у пациентов, нуждающихся в инсулинотерапии.

Что же касается инсулина гларгин, то стоит напомнить, что с апреля 2016 года на украинском фармацевтическом рынке представлено две лекарственные формы – Gla-100 (Лантус) и Gla-300 (Тожео). Более концентрированный раствор Gla-300 обеспечивает более плавное высвобождение действующего вещества, более плавные фармакокинетические и фармакодинамические профили и, соответственно, более низкий риск подтвержденной и тяжелой ночной гипогликемии, что было показано в программе исследований EDITION.

Исследование FREEDOM-2: больше данных о мини-помпе для введения эксенатида

Одним из важных препятствий на пути к достижению контроля СД 2 типа является недостаточный комплаенс пациентов. Особенностью этого заболевания является то, что при пропусках приема препаратов или временной их отмене пациент, скорее всего, не ощутит никаких субъективных изменений, и только ухудшение гликемического контроля по данным измерения уровня HbA1c через какое-то время покажет наличие проблемы. Но даже этого нередко оказывается недостаточно для того, чтобы убедить больного четко соблюдать врачебные рекомендации. Еще более серьезной проблемой приверженности является у пожилых больных с когнитивными нарушениями.

Поэтому важным направлением в разработке новых сахароснижающих препаратов является повышение удобства терапии и приверженности пациентов к лечению, в частности, за счет сокращения кратности приема. Так, с целью повышения удобства лечения агонистами ГПП-1 была разработана подкожная мини-помпа для введения эксенатида – ITCA 650. Этот имплант размером со спичку вводится один раз на срок до 12 мес и может существенно повысить комплаенс.

В опубликованном недавно 52-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании FREEDOM-2 ITCA 650 сравнивали с ингибитором ДПП-4 ситаглиптином у 535 пациентов с СД 2 типа. Превосходство ITCA 650 было показано по всем конечным точкам, в том числе по степени снижения уровня HbA1c, частоте достижения целевого уровня, уменьшению массы тела.

Новые данные исследования IRIS: пиоглитазон замедляет прогрессирование предиабета в СД 2 типа

В этом исследовании принимали участие пациенты с инсулинорезистентностью и предиабетом, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Ранее сообщалось о том, что в данной популяции пиоглитазон обеспечил снижение риска развития повторного инсульта или инфаркта миокарда на 24%. В свою очередь, новый анализ данных исследования IRIS, представленный в этом году, показал, что прогрессирование до СД 2 типа (заранее определенная вторичная конечная точка)

76th American Diabetes Association
scientificsessions
 JUNE 10-14, 2016 • NEW ORLEANS, LA

произошло у 3,8% пациентов, рандомизированных для получения пиоглитазона, по сравнению с 7,7% в группе плацебо. Таким образом, снижение риска развития СД 2 типа при приеме пиоглитазона составило 52% ($p < 0,0001$).

EASD
 2016
 MUNICH
 52nd EASD Annual Meeting
 12-16 September 2016

Новые данные исследования Steno-2: многофакторное интенсивное лечение СД 2 типа сохраняет несколько лет жизни

В августе на сайте журнала Diabetologia были представлены новые результаты широко известного исследования Steno-2. Напомним, что в этом клиническом испытании, начатом в 1993 году, 160 пациентов с СД 2 типа и микроальбуминурией были рандомизированы в две группы – интенсивного многофакторного лечения и стандартной терапии. В течение 7,8 года больные основной группы получали адекватное лечение, направленное на коррекцию не только гипергликемии, но и других модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, дислипидемия, отказ от курения и др.). Кроме того, с участниками этой группы проводилась постоянная психологическая и образовательная работа, направленная на повышение их мотивации и приверженности к лечению. В итоге такая стратегия обеспечила достоверное, примерно двукратное снижение риска микро- и макроваскулярных осложнений СД 2 типа.

После завершения основного этапа исследования по этическим соображениям терапию интенсифицировали и в контрольной группе. Тем не менее представленные в этом году результаты 21-летнего наблюдения за участниками Steno-2 (P. Gaede et al., 2016) показали, что за этот период в группе исходно интенсивного лечения умерли 48% пациентов по сравнению с 69% в группе с исходной стандартной терапией. Таким образом, риск смерти при условии более раннего начала активного многофакторного лечения оказался на 45% ниже (ОР 0,55; $p = 0,005$). Авторы подсчитали, что в группе интенсивной терапии медиана продолжительности жизни увеличилась на 7,9 года по сравнению с контрольной группой. Показательно также, что среднее время до первого серьезного сердечно-сосудистого события или смерти составило 16,1 года в группе интенсивной терапии по сравнению с 8 годами в группе стандартного лечения. И наконец, в основной группе существенно снизился риск развития и прогрессирования микрососудистых осложнений, например слепоты и терминальной стадии почечной недостаточности, примерно в 2 раза ($p = 0,044$ и $p = 0,061$ соответственно).

Таким образом, исследование Steno-2 не оставляет сомнений в необходимости не только интенсивного многофакторного подхода к ведению пациентов с СД 2 типа, но и как можно более раннего его начала.

Новые данные исследования DCCT/EDIC: интенсивный гликемический контроль снижает смертность больных СД 1 типа до общепопуляционного уровня

Дополнительные аргументы в пользу раннего интенсивного контроля гликемии при СД 1 типа были получены в новом анализе DCCT/EDIC. Напомним, что EDIC – программа последующего наблюдения за участниками исследования DCCT, в котором изучали эффективность интенсивной сахароснижающей терапии СД 1 типа.

Продолжение на стр. 18.



Ключевые новости диабетологии 2016 года

Продолжение. Начало на стр. 16.

Новый анализ данных показал, что спустя много лет после начала исследования DCCT смертность в группе интенсивного контроля гликемии была достоверно ниже, чем в общей популяции США (стандартизованный коэффициент смертности – СКС – 0,88; 95% ДИ 0,67-1,16). В то же время смертность в группе традиционной терапии была значительно выше, чем в общей популяции (СКС 1,31; 95% ДИ 1,05-1,65).

Таким образом, ранняя интенсивная инсулиноterapia позволяет не просто продлить жизнь больных СД 1 типа, а сделать ее продолжительность такой же, как у людей без диабета.

Программа последующего наблюдения ACCORDION: жесткий контроль гликемии защищает от диабетической ретинопатии в течение многих лет

Пациентов, принимавших участие в исследовании ACCORD Eye Study, наблюдали в течение 4 лет после завершения основного испытания и установили, что даже спустя длительное время у больных из группы интенсивного гликемического контроля сохранялся достоверно более низкий риск развития и прогрессирования диабетической ретинопатии, чем в группе стандартного лечения. Так, частота этого осложнения отличалась между группами более чем в 2 раза (5,8 vs 12,7%).

Ничего удивительного в этих результатах нет, они лишь предоставили дополнительные подтверждения для гипотезы метаболической памяти и необходимости максимально раннего адекватного контроля гликемии у больных СД.

Новые данные по применению препаратов сульфонилмочевины

Одним из основных ограничений такого класса сахароснижающих средств, как производные сульфонилмочевины, принято считать высокий риск гипогликемии. Но в то же время хорошо известно, что внутри этого класса имеются достаточно серьезные различия, в первую очередь по профилю безопасности. В подтверждение этому в августе текущего года на сайте British Journal of Clinical Pharmacology, а немного позднее и в печатной версии журнала были опубликованы результаты нового сетевого метаанализа, посвященного сравнению риска гипогликемии при добавлении различных препаратов сульфонилмочевины к метформину (S.E. Andersen, M. Christensen, 2016).

В анализ авторы включили 13 рандомизированных контролируемых испытаний препаратов сульфонилмочевины и 14 исследований других пероральных сахароснижающих средств продолжительностью 12-52 нед. При добавлении к метформину все производные сульфонилмочевины обеспечивали сопоставимое снижение уровня HbA1c (на 0,66-0,84%), а вот частота гипогликемии существенно отличалась. Наиболее низкий риск этого осложнения отмечался при применении гликлазида. Так, ОР развития гипогликемии при сравнении гликлазида с глипизидом составил 0,22 (95% ДИ 0,05-0,96), с глимепиридом – 0,4 (95% ДИ 0,13-1,27), с глибенкламидом – 0,21 (95% ДИ 0,03-1,48).

Интересные результаты получены также в новом анализе данных программы ADVANCE-ON, опубликованном весной в журнале Diabetes Care. Напомним, что в рамках этой программы проводится длительное наблюдение за участниками исследования ADVANCE (в течение более чем 5 лет после завершения основного этапа испытания), при этом пациенты обеих групп получают теперь схожее лечение. M.G. Wong и соавт. (2016) проанализировали долгосрочные последствия стратегии интенсивного контроля глюкозы, основанной на применении препарата гликлазид MR, в отношении почечных исходов. Они установили, что даже спустя несколько лет риск развития терминальной стадии диабетической

болезни почек (необходимость проведения диализа или трансплантации почки либо смерть из-за болезни почек) остается существенно более низким в группе интенсивного лечения (ОР 0,54; p<0,01). Еще более выраженный эффект отмечался в подгруппе больных с исходно сохранной функцией почек, у которых стратегия интенсивного контроля глюкозы, основанная на применении препарата гликлазид MR, обеспечила снижение риска терминальной стадии диабетической болезни почек на 84% по сравнению с контрольной группой.

В еще одной свежей работе L. Leiter и соавт. (2016) показали, что применение гликлазида MR 60 мг не только является эффективным средством для стартовой терапии СД 2 типа или при добавлении к другим препаратам, но и помогает улучшить контроль гликемии при переводе с других схем сахароснижающей терапии. Так, среднее изменения HbA1c от исходного уровня через 6 мес лечения составило: в группе стартовой терапии гликлазидом MR – 1,98%, в группе добавления гликлазида MR к другим препаратам – 1,74%; в группе перевода с других сахароснижающих препаратов на гликлазид MR – 1,61% (во всех случаях p<0,01). В целом 65,3% пациентов достигли целевого уровня HbA1c ≤7,0%. Интересно, что такое лечение не только не привело к увеличению массы тела, но и обеспечило ее некоторое снижение (средняя потеря веса колебалась от –1,45 до –1,27 кг в разных группах). Частота тяжелой гипогликемии была очень низкой (0,06%).

Таким образом, все больше данных подтверждают точку зрения о том, что препараты сульфонилмочевины существенно отличаются между собой.

FDA одобрило первую «искусственную поджелудочную железу» для лечения СД 1 типа

В сентябре текущего года FDA одобрило первое устройство, обеспечивающее автоматическое введение определенной дозы инсулина в зависимости от уровня глюкозы в крови (MiniMed 670G), получившее название «искусственной поджелудочной железы». Оно объединяет инсулиновую помпу и устройство непрерывного мониторинга глюкозы, связанные между собой по принципу закрытой петли. Эта система не требует от пациента самостоятельной коррекции дозы базального инсулина, как обычные инсулиновые помпы. Однако перед приемом пищи пациентам все же необходимо ввести количество углеводов, чтобы система могла рассчитать необходимую дозу болюса инсулина. Одобрение FDA было основано на данных клинических испытаний с участием 124 больных СД 1 типа в возрасте от 14 до 75 лет, у которых устройство MiniMed 670G сократило частоту эпизодов как гипо-, так и гипергликемии, обеспечило меньшую вариабельность гликемии и лучший контроль СД (уровень HbA1c за 3 мес снизился с 7,4 до 6,9%). Таким образом, в настоящее время устройство MiniMed 670G получило одобрение FDA для пациентов с СД 1 типа в возрасте от 14 лет и старше, а компания-производитель уже проводит клинические исследования для оценки безопасности и эффективности этого устройства у детей от 7 до 13 лет с СД 1 типа.

Следующим шагом в совершенствовании инсулинотерапии является так называемая бионическая поджелудочная железа, которая вводит не только инсулин, но и глюкагон, что позволяет улучшить контроль гликемии у части пациентов. В настоящее время такое устройство проходит клинические испытания.

Психические нарушения и СД: недооцененная проблема

Хорошо известно, что наличие хронического заболевания, особенно такого серьезного, как СД, повышает риск развития депрессии, а она, в свою очередь, значительно отягощает течение соматической патологии и мешает эффективному лечению. Однако реальных эпидемиологических данных по распространенности депрессии у больных СД не так уж много, причем большинство



из них сосредоточены на США и Великобритании. Поэтому новое исследование по изучению частоты депрессии у больных СД в глобальном масштабе привлекло значительное внимание участников конгресса EASD-2016.

Это исследование NTERPRET-DD включило 3000 пациентов с СД из 15 стран мира. Были собраны демографические и клинические показатели (HbA1c, наличие осложнений и т.д.), проведены оценка влияния заболевания на качество жизни по ряду шкал и психиатрическое интервью.

Средний показатель распространенности депрессии составил 10,3%, однако он значительно варьировал в разных странах. В таких странах, как Италия, Индия, Уганда, Кения, он был низким, всего несколько процентов, а в других существенно превышал средний показатель, как, например в России (17%), Мексике (18,2%), Польше (14,7%). Самая высокая частота депрессии была зафиксирована у пациентов с СД в Бангладеше (29,9%). В Украине этот показатель составил 6,1%. Такие различия, возможно, обусловлены как культурными особенностями разных стран, так и нюансами оказания медицинской помощи больным СД, пробелы в которой еще предстоит установить.

Кроме того, исследователи обнаружили целый ряд факторов риска развития депрессии у больных СД, в том числе женский пол, более низкий уровень образования, отсутствие регулярного дохода, проживание в городе, семейный и личный анамнез большого депрессивного расстройства.

При обсуждении результатов этого исследования эксперты призвали клиницистов, занимающихся лечением пациентов с СД, не забывать о необходимости выявления и лечения депрессии у таких больных, а также акцентировали внимание на необходимости более серьезного отношения к этой проблеме на национальном и международном уровне. Это приведет не только к повышению качества жизни пациентов, но и к улучшению управления диабетом и, соответственно, лучшим клиническим исходам.

Еще одной важной проблемой является нарушение когнитивных функций у больных СД. С одной стороны, они могут быть следствием СД (центральная диабетическая нейропатия), а с другой – оказывают выраженное негативное влияние на контроль диабета. К сожалению, в настоящее время практически нет эффективных средств для коррекции когнитивных нарушений и крайне мало исследований по изучению этой проблемы у больных СД. Поэтому интерес представляют результаты проведенного недавно международного мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования ARTEMIDA, в котором была показана эффективность терапии Актвегином у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. За неимением специфических данных в популяции больных СД мы можем пока экстраполировать эти данные на диабетологическую практику с учетом того, что данный препарат уже давно успешно применяется для лечения неврологических и сосудистых осложнений СД.

Пациенты с СД могут безопасно работать пилотами при соблюдении протокола

В 2012 году в Великобритании больным СД, получающим инсулин или секретагоги, было разрешено пилотировать коммерческие самолеты при условии следования специальному протоколу мониторинга и корректировки уровня глюкозы. С того момента примерно 70 человек получили лицензию. Анализ результатов работы 26 человек в течение 2 лет, представленный на конгрессе EASD-2016, не показал ни одного эпизода гипо- или гипергликемии во время полета.

Подготовила Наталья Мищенко



Т.Л. Можина, к.мед.н., ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: от патофизиологии к лечению эссенциальными фосфолипидами

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) объединяет спектр клинико-морфологических изменений печени от «простого» стеатоза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) до терминального заболевания печени с декомпенсированным циррозом, печеночной недостаточностью и гепатоцеллюлярной карциномой, развивающихся у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах (не более 40 г этанола в сутки для мужчин и не более 20 г – для женщин). Относительно недавно были получены убедительные доказательства, подтверждающие, что НАЖБП увеличивает риск развития внепеченочных заболеваний, в том числе кишечного дисбиоза, сердечно-сосудистой патологии, хронических заболеваний почек и сахарного диабета (СД) 2 типа (E. Scorfetti и соавт., 2016). Выявлена интересная взаимосвязь: с одной стороны, НАЖБП признана фактором риска возникновения СД, с другой стороны, СД 2 типа является фактором риска прогрессирования НАЖБП.

СД представляет собой угрозу для здоровья общества: в настоящее время во всем мире около 347 млн человек страдают этим заболеванием, а, по прогнозам ВОЗ, в 2030 г. СД займет 7-е место среди самых распространенных причин смерти. Данное метаболическое заболевание характеризуется гипертриглицеридемией, приводящей к дефекту секреции и/или нарушению действия инсулина. Течение СД как 1, так и 2 типа ассоциировано с развитием микро- и макрососудистых дегенеративных осложнений, а также сопутствующей патологии печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Среди множества различных заболеваний печени у больных СД чаще всего диагностируют НАЖБП.

Эпидемиология и экономическое бремя

НАЖБП – это одно из самых распространенных заболеваний печени в западных странах, его выявляют у 30% представителей общей популяции. Распространенность НАЖБП (оцененная по данным ультразвукового исследования – УЗИ) в общей популяции составляет 25–30%, причем у лиц мужского пола она несколько выше, чем у женщин – 40 и 20% соответственно (S. Ballestri и соавт., 2016). В настоящее время в США более 64 млн человек страдают НАЖБП, а ежегодные медицинские затраты на лечение этой патологии составляют 103 млрд долларов (1613 долларов на одного пациента). Несмотря на меньшее количество больных НАЖБП в Германии, Франции, Италии и Великобритании (52 млн человек) и более низкий уровень ежегодных затрат на лечение данной патологии (35 млрд евро), стоимость лечения одного пациента в этих четырех европейских странах может

превышать таковую в США: 354–1163 евро (Z.M. Younossi и соавт., 2016).

В 2010 г. распространенность СД на земном шаре оценивалась в 6,4%, в настоящее время высказываются предположения, что к 2030 г. этот показатель возрастет до 7,7%. По данным эпидемиологических исследований, распространенность СД в пяти основных европейских странах (Франция, Германия, Италия, Испания и Великобритания) колеблется от 4,8% в Италии до 8,9% в Германии и продолжает неуклонно расти. В 2010 г. прямые медицинские затраты на лечение больных СД в Испании составили 5,45 млрд евро, а в Германии превысили 43,2 млрд евро. В США СД 2 типа страдают 8–10% взрослого населения; в 2007 г. стоимость лечения таких больных обошлась американскому обществу в 147 млрд долларов (S. Ballestri и соавт., 2016).

По сравнению с представителями общей популяции больные СД 2 типа значительно чаще страдают НАЖБП: распространенность этого заболевания у пациентов с нарушенным углеводным обменом превышает 75% (S. Ballestri и соавт., 2016). По данным исследований, проведенных в условиях стационара, распространенность ультразвукографически подтвержденной НАЖБП у больных СД колеблется в пределах 45–75%, а по результатам популяционных исследований – составляет 30–70% (выявленные различия объясняются различной этнической принадлежностью пациентов, отличными популяционными характеристиками и неодинаковыми критериями, использованными для диагностики СД). Распространенность гистологически верифицированного НАСГ в общей популяции оценивается в 2–3%; у больных СД

этот показатель гораздо выше: по данным стационарных и популяционных исследований, НАСГ выявляют у 56–76 и 22–83% пациентов с нарушенным метаболизмом глюкозы соответственно (S. Ballestri и соавт., 2016). В настоящее время точные данные об экономическом бремени сочетанного течения НАЖБП и СД отсутствуют; медицинские затраты на лечение этих двух коморбидных патологий оценивают косвенно, основываясь на расходах, связанных с лечением каждого заболевания в отдельности.

НАЖБП – предиктор СД 2 типа

На протяжении последних нескольких лет опубликовано большое количество исследований, доказывающих способность НАЖБП провоцировать развитие СД 2 типа и метаболического синдрома. Эти данные были подтверждены результатами двух метаанализов. В первом метаанализе, представленном G. Musso и соавт. (2011), зафиксировано 2-кратное возрастание риска развития СД у больных НАЖБП. В другом метаанализе, основанном на результатах 20 проспективных исследований (n=117 020) и выполненном под руководством S. Ballestri (2016), были получены подобные данные: отмечено увеличение вероятности возникновения СД у больных НАЖБП в течение 5 лет (обобщенный относительный риск (ОР) для аламинотрансферазы (АЛТ): 1,97 (95% ДИ 1,8–2,15); для аспартатаминотрансферазы (АСТ): ОР 1,58 (95% ДИ 1,43–1,74); для γ -глутамил-транспептидазы (γ -ГТП): ОР 1,86 (95% ДИ 1,71–2,03); для УЗИ: ОР 1,86 (95% ДИ 1,76–1,95).

Необходимо подчеркнуть, что способ верификации диагноза НАЖБП (с помощью ультразвукографических критериев или гистологических маркеров) не влияет на способность НАЖБП провоцировать развитие СД. Например, в одном ретроспективном крупномасштабном когортном исследовании (n=13 218) анализировался риск возникновения СД в зависимости от наличия/отсутствия НАЖБП (K. Sung и соавт., 2013). По истечению 5-летнего срока наблюдения СД был диагностирован у 244 пациентов, выявлено 1640 новых случаев НАЖБП, у 828 больных зафиксировано полное нивелирование лабораторно-инструментальных признаков стеатоза печени, а у 324 участников отмечено прогрессирование НАЖБП от легкой степени тяжести в среднетяжелую/тяжелую. При этом оказалось, что разрешение НАЖБП не сопряжено с увеличением риска развития СД (скорректированное отношение шансов (сОШ) 0,95 (95% ДИ 0,46–1,96); p=0,89); тогда как возникновение новых случаев НАЖБП ассоциировано с 2-кратным возрастанием вероятности нарушения углеводного обмена (сОШ 2,49 (95% ДИ 1,49–4,14); p<0,001). Если же течение стеатоза печени носило прогрессирующий характер, то риск развития СД у таких пациентов увеличивался еще более значимо (сОШ 6,13 (95% ДИ

2,56–14,68); p<0,001) по сравнению с больными, у которых имело место обратное развитие НАЖБП.

В другом ретроспективном когортном исследовании, в котором приняли участие больные с гистологически верифицированной НАЖБП и повышенными печеночными ферментами (n=129), исходная распространенность СД 2 типа составила 8,5%, а через 14 лет динамического наблюдения она достигла 80% (M. Ekstedt и соавт., 2006).

Не менее интересны результаты исследования, выполненного под руководством N.K. Seetlani (2016). Исследователи сформировали когорту больных СД 2 типа (n=262), страдавших этим заболеванием более 5 лет (средняя продолжительность заболевания – 9 лет), у которых в ходе лабораторно-инструментального обследования выявлены высокие уровни АЛТ и сонографические признаки НАЖБП. Впоследствии всем больным была выполнена биопсия печени. Оказалось, что на фоне нарушенного углеводного обмена стеатоз печени быстро прогрессирует: уже через 5 лет после начала СД у 56,49% пациентов обнаруживаются гистологические признаки НАСГ.

Основы патогенеза

В настоящее время ключевая роль в возникновении НАЖБП отводится инсулинорезистентности (ИР) (рис. 1).

Первичным дефектом при НАЖБП является синдром ИР, развивающийся на уровне адипоцита и приводящий к увеличению липолиза. Любая степень дефицита секреции инсулина, ассоциированная с СД, способствует повышению активности липазы в жировой ткани и росту концентрации жирных кислот, циркулирующих в общем и портальном кровотоке, а также увеличению их высвобождения, накоплению в скелетной мускулатуре и печени, обуславливая тем самым снижение действия инсулина в этих тканях. ИР в мышцах скелета и печени приводит к увеличению глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, а также уменьшению утилизации глюкозы в периферических тканях, провоцируя развитие гипергликемии. Панкреатические β -клетки адаптируются к гипергликемии посредством увеличения секреции инсулина, однако этот защитный механизм приводит к возникновению гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия и гипергликемия также регулируются несколькими ключевыми липогенными транскрипционными факторами, включая белок, связывающий стерол-регулирующие элементы (SREBP1c), белок, связывающий углеводчувствительный элемент (ChREBP), стимулирующими синтез липидов в печени или липогенез de novo.

Стеатоз печени развивается в том случае, когда баланс между доставкой и синтезом свободных жирных кислот (СЖК) превышает способность печени к их окислению или транспорту. Накопление липидов может оказать токсическое воздействие на гепатоциты вследствие их неэффективного окисления или активации воспаления. Несмотря на то что печеночные триглицериды (триацилглицерин), как полагают, являются протективными в отношении прогрессирования НАЖБП, некоторые метаболиты липидов (диацилтриглицерин, керамиды) могут

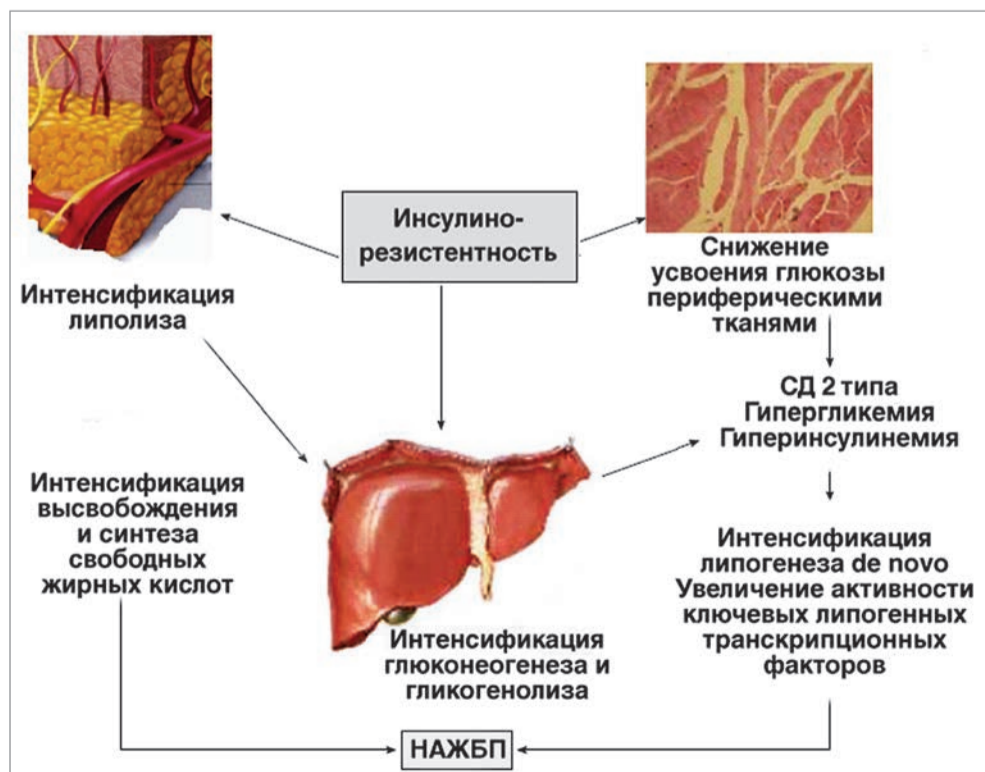


Рис. 1. Ключевая роль инсулинорезистентности в патофизиологии НАЖБП (по N. Leite и соавт., 2014)

Продолжение на стр. 20.

Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: от патофизиологии к лечению эссенциальными фосфолипидами

Продолжение. Начало на стр. 19.

самостоятельно вызывать повреждение клетки или даже ее гибель, а также способствовать развитию НАСГ.

СЖК окисляются в митохондриях, пероксисомах и микросомальной системе. Увеличение окисления СЖК вызывает окислительный стресс, что приводит к дальнейшему разобщению процессов митохондриального окисления и фосфорилирования и образованию большого количества активных форм кислорода. У больных НАСГ часто обнаруживаются патологически измененные митохондрии; эти нарушения делают гепатоциты более чувствительными к окислительному повреждению. Окислительный стресс, вызываемый активными формами кислорода, ускоряет перекисное окисление липидов и усиливает активность воспалительного процесса за счет увеличения регуляции основных факторов и сигнальных путей NF-κB и toll-подобных рецепторов (N. Leite и соавт., 2014).

Субклиническое системное воспаление также имеет место в патогенезе НАЖБП и НАСГ. Доказано, что больным СД с сопутствующей НАЖБП свойственен более высокий уровень циркулирующих биомаркеров воспаления, чем пациентам, страдающим СД, но не имеющим НАЖБП. Известно, что при ожирении происходит увеличение инфильтрации жировой ткани макрофагами. Эти активированные макрофаги секретируют воспалительные цитокины (фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-6), которые усиливают явления инсулинорезистентности посредством снижения сигнализации инсулина. Зафиксировано снижение концентрации адипонектина в сыворотке крови (гормона, секретируемого адипоцитами и обладающего гепатопротективными и противовоспалительными свойствами) у больных НАЖБП, а также более значимое падение уровня этого адипокина у пациентов с НАСГ. Снижение уровня адипонектина также свойственно лицам с СД 2 типа; гипoadипонектинемия, вероятно, является связующим звеном между дисфункцией адипоцитов и развитием НАСГ, СД.

Таким образом, современная теория развития НАЖБП и прогрессирования НАСГ базируется на сложном взаимодействии между ИР, гиперинсулинемией, окислительным стрессом, системным и локальным воспалением в печени.

НАЖБП и СД: особенности сочетанного течения

Первоначально роль СД в развитии НАСГ/фиброза печени изучалась у пациентов, перенесших бариатрическое хирургическое вмешательство. В этих работах распространенность СД 2 типа колебалась от 14 до 28%; авторы указанных исследований признали СД предиктором развития НАСГ/фиброза печени у больных морбидным ожирением. По данным одного ретроспективного когортного исследования, в котором приняли участие пациенты с гистологически верифицированной НАЖБП (n=132), цирроз печени чаще развивался у больных СД и НАЖБП по сравнению с пациентами, страдавшими НАЖБП и не имевшими сопутствующих метаболических нарушений (Z.M. Younossi и соавт., 2004). Распространенность НАЖБП и НАСГ в обследованной когорте больных составила 46 и 12% соответственно; при этом

у больных СД НАЖБП и НАСГ диагностировали значительно чаще: в 74 и 22% случаев соответственно.

Многие авторы пытались установить факторы риска развития НАЖБП у больных СД. По данным T. Olusany и соавт. (2016), независимыми предикторами развития стеатоза печени у таких пациентов являются центральное ожирение (окружность талии >102 см; p=0,03) и дислипидемия (холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) <40 мг/дл; p=0,04). Интересно, что в нескольких небольших исследованиях, посвященных определению факторов, влияющих на гистологическую прогрессию НАЖБП, не было выявлено ни одной переменной, связанной с нарушением углеводного обмена (степень контроля гликемии, длительность СД, наличие микро-/макрососудистых осложнений) и прогрессирующим течением НАЖБП. С другой стороны, высокий уровень АЛТ, низкая концентрация ХС ЛПВП признаны предикторами НАСГ; а мужской пол, пожилой возраст, высокое содержание γ-ГТП – факторами риска развития умеренно-выраженного фиброза печени.

В одном исследовании было доказано, что не только наличие СД, но даже отягощенный наследственный анамнез по этому заболеванию является фактором риска развития НАСГ/фиброза печени у пациентов, еще не имеющих признаков нарушения углеводного обмена.

Несмотря на отсутствие очевидной связи между параметрами, характеризующими течение СД, и прогрессированием НАЖБП в вышеперечисленных исследованиях, в последнее время увеличивается количество публикаций, свидетельствующих о наличии тесной взаимосвязи между наличием НАЖБП и развитием микро- и макрососудистых осложнений у больных СД. Доказано, что выявление НАЖБП у пациентов с СД 1 и 2 типа ассоциировано с высоким уровнем микроальбуминурии, снижением скорости клубочковой фильтрации и появлением ретинопатии. В ряде проспективных исследований зафиксирована высокая распространенность хронической болезни почек у больных НАЖБП и СД 2 типа. Более того, у пациентов с СД 1 и 2 типа в сочетании с НАЖБП чаще обнаруживаются маркеры субклинического атеросклероза (увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и плотности аорты) и клинически значимую сердечно-сосудистую патологию по сравнению с больными, страдающими СД, но не имеющими НАЖБП.

Есть еще несколько важных вопросов, ответы на которые пока точно не известны: ускоряет ли СД прогрессирование НАЖБП и затрудняет ли НАЖБП достижение контроля над гликемией у больных СД 2 типа. Результаты некоторых перекрестных исследований свидетельствуют, что наличие СД ассоциировано с быстрым развитием фиброза печени. Мнения относительно контроля гликемии противоречивы: с одной стороны, опубликованы данные, подтверждающие усиление гипергликемии вследствие уменьшения количества эндогенного инсулина, с другой стороны, имеются сведения, опровергающие эти факты.

Клиника и диагностика

Для НАЖБП характерно бессимптомное течение, поэтому наиболее часто

это заболевание диагностируется при выявлении синдрома цитолиза у пациентов с такими сопутствующими заболеваниями, как ожирение, СД 2 типа, метаболический синдром. Наиболее распространенными субъективными и объективными симптомами являются слабость, усталость, дискомфорт в правом верхнем квадранте живота, гепатомегалия; наличие кожного зуда, диспепсического синдрома наряду с развитием желтухи и портальной гипертензии свидетельствует о далеко зашедшей стадии НАЖБП. В большинстве случаев НАЖБП выявляется при случайном лабораторно-инструментальном обследовании по увеличению уровня печеночных ферментов и ультрасонографическим признакам стеатоза.

В соответствии с существующей дефиницией диагноз НАЖБП устанавливается пациентам, употребляющим небольшое количество алкоголя/не принимающим спиртные напитки, у которых при гистологическом исследовании биоптатов выявляются признаки, характерные для алкогольной болезни печени. В большинстве исследований чрезмерное потребление алкоголя определяется как прием спиртных напитков в дозе >20 г/сут для женщин и >30 г/сут для мужчин (N. Leite и соавт., 2014). В руководстве, подготовленном экспертами Азиатско-Тихоокеанской рабочей группы по лечению НАЖБП, прием спиртных напитков в дозе 20 г/сут (140 г/нед) для мужчин и 10 г/сут (70 г/нед) для женщин считается допустимым «неалкогольным» уровнем потребления алкоголя.

Ранее постулировалось, что характерной особенностью НАЖБП у больных СД 2 типа являются более выраженные биохимические изменения по сравнению с пациентами, страдающими дислипидемией. Например, результаты исследования Potsdam Study (2008) продемонстрировали, что концентрации γ-ГТП и АЛТ могут считаться специфическими предикторами развития патологии печени у больных СД. Однако на протяжении последних лет появились противоположные мнения. S. Ballestri и соавт. (2016) утверждают, что повышение уровня АЛТ у больных с сочетанным течением НАЖБП и СД имеет место в клинических исследованиях, тогда как в реальной клинической практике большинству больных СД не свойственно значительное увеличение концентрации АЛТ. Поэтому эти ученые полагают, что уровень АЛТ не имеет значимого прогностического значения и не может использоваться в качестве лабораторного маркера НАСГ у больных СД.

Ряд авторов считают, что синдром обструктивного апноэ во время сна,

постуральное головокружение и синкопе могут быть ранними проявлениями НАЖБП у больных СД. Обнаружение у пациентов с СД 2 типа гипоальбуминемии, повышенного уровня билирубина, тромбоцитопении, увеличения протромбинового времени может являться косвенным доказательством прогрессирования НАЖБП, вплоть до развития фиброза печени.

Инструментальная диагностика НАЖБП у больных СД такая же, как у пациентов, не имеющих нарушения углеводного обмена: для уточнения диагноза НАЖБП могут использоваться инструментальные методы (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, эластометрия), которые помогают верифицировать гепатомегалию, оценить степень стеатоза/фиброза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии, цирроза.

Окончательный диагноз НАЖБП требует исключения вторичных причин развития стеатоза печени, таких как прием медикаментов (преднизолон, тамоксифен, амиодарон, метотрексат), воздействие токсинов (винилхлорид), полное парентеральное питание, хакексия, шунтирование тонкого кишечника, вирусные инфекции (вирусы гепатита С и В, вирус иммунодефицита человека).

Лечение

Современные подходы к терапии заболеваний печени и СД 2 типа базируются на принципах, предусматривающих снижение массы тела, коррекцию гипергликемии и гиперлипидемии, а также обязательную отмену гепатотоксичных препаратов. Уменьшение веса может достигаться посредством применения мер, способствующих увеличению чувствительности к инсулину: ограничения калорийности рациона и повышения физической активности. Доказано, что снижение массы тела на 5% способствует улучшению биохимических показателей и уменьшению степени стеатоза печени; а уменьшение веса на 10% ассоциировано со значительным снижением активности воспалительного процесса, уменьшением степени баллонной дистрофии гепатоцитов.

В соответствии с недавно опубликованными рекомендациями EASL (Европейской ассоциации по изучению печени) по лечению НАЖБП (2016) фармакотерапия этой патологии должна начинаться только при обнаружении выраженного фиброза (стадия F2 и выше). Однако эксперты EASL сделали следующую оговорку: «При условии высокой вероятности прогрессирования заболевания (наличии сопутствующего СД, метаболического синдрома, периодическом повышении уровня АЛТ, высокой активности воспалительного процесса) необходимо предусмотреть возможность более раннего начала медикаментозной терапии». Для лечения НАЖБП представители EASL рекомендуют использовать пиоглитазон, витамин Е или их комбинацию, а также статины, n-3-полиненасыщенные жирные кислоты.

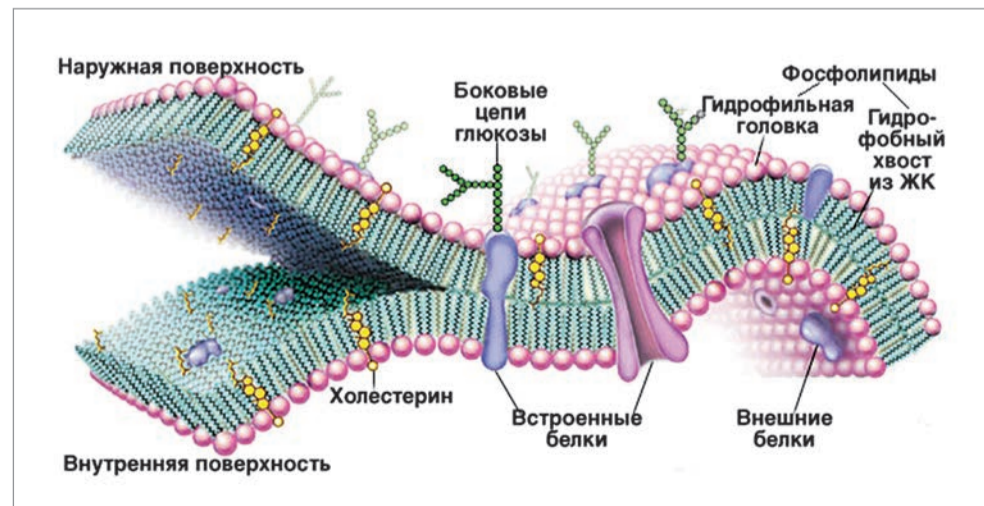


Рис. 2. Строение клеточной мембраны (по материалам Британской энциклопедии)

Роль эссенциальных фосфолипидов

Несмотря на то что современные рекомендации EASL не предусматривают назначения гепатопротекторов для лечения НАЖБП, многие ученые считают целесообразным применение препаратов с цитопротективным и антиоксидантным действием, так как коррекция функционального состояния гепатоцитов может способствовать увеличению эффективности терапии за счет косвенного воздействия на степень ИР. К такому выводу пришли К. Gundermann и соавт. (2016), представившие обзор данных литературы, раскрывающих преимущества применения эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) в терапии НАЖБП.

Рассматривая физико-химические свойства фосфолипидов, ученые подчеркивают, что главная функция этих сложных липидов – структурная; они являются важнейшим элементом клеточных мембран (рис. 2).

Фосфолипиды клеточных мембран представлены преимущественно фосфатидилхолинами. Благодаря поддержанию структурной целостности, пластичности и «текучести» мембран различных органелл фосфатидилхолин не только обеспечивает целостность последних, но и поддерживает нормальную работу белков-транспортёров, ферментов, катализирующих процессы окисления, клеточного дыхания, окислительного фосфорилирования, поддержания клеточного градиента.

К. Gundermann подчеркивает, что фосфатидилхолин, применяемый в медицинской практике, содержит большое количество полиненасыщенных жирных кислот, его также могут называть полиенилфосфатидилхолином (ПВХ) (применение этого термина подчеркивает, что в препарате содержится высокоочищенный экстракт семян сои со стандартизированным содержанием (72-96%) 3-*sn*-фосфатидилхолина). В организм человека полиненасыщенные жирные кислоты поступают главным образом в составе растительных масел. Для создания лекарственных средств ПВХ экстрагируют из соевых бобов; в составе препаратов 50% ПВХ приходится на 1,2-диглицерилфосфатидилхолин (ДЛФХ): именно это вещество обладает наиболее высокой биодоступностью и выступает в качестве активного ингредиента лекарств, созданных на основе ЭФЛ. Такая высокая концентрация ДЛФХ является основным различием между оригинальными ЭФЛ, ПФХ и типичными фосфолипидами, а также фосфатидилхолином, поступившим с едой или синтезированным в организме.

Известно, что фосфолипиды формируют двухслойную клеточную мембрану благодаря своей текучести и биологической активности. По мнению К. Gundermann и соавт. (2016), эффективность ЭФЛ в терапии различных заболеваний печени подтверждается не только способностью ДЛФХ встраиваться в поврежденные участки мембраны, улучшая тем самым регенерацию печени, и заменять эндогенные, менее ненасыщенные молекулы фосфатидилхолина, но и свойством ДЛФХ увеличивать текучесть мембраны и ее функционирование. В ходе клинических и экспериментальных исследований доказано, что ЭФЛ улучшают мембранно-зависимые функции клетки, обладают противовоспалительными, антифибротическими, апоптоз-модулирующими, регенеративными, протективными свойствами.

Клиническая эффективность ЭФЛ при НАЖБП

Начиная с 1968 г. и по настоящее время было проведено 53 исследования,

посвященных изучению эффективности ЭФЛ в лечении НАЖБП, из них 45 были опубликованы после 2000 г.; 28 исследований являлись рандомизированными открытыми контролируемыми, 3 – двойными слепыми. В этих исследованиях дозировка пероральных ЭФЛ варьировала от 1,05 до 1,8 г/сут, длительность лечения колебалась от 4 нед до 24 мес (в большинстве случаев курс лечения составлял 3-6 мес).

В рассматриваемом обзоре К. Gundermann и соавт. (2016) приводят результаты рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, в котором принимали участие больные СД и НАЖБП. В соответствии с дизайном этого исследования пациентам, вошедшим в состав основной группы, рекомендовали ЭФЛ, больным контрольной группы назначали плацебо на протяжении 6 мес. Кроме того, 5 пациентов из группы плацебо и 7 участников основной группы получали толбутамин. По завершении 6-месячного срока терапии исследователи зафиксировали уменьшение размеров печени в обеих группах, но только в основной группе эти изменения носили достоверный характер. Гистологическое исследование биоптатов печени дало следующие результаты: значимое улучшение наблюдалось у 4 пациентов, получавших ЭФЛ, и только у 1 больного, принимавшего плацебо. Несмотря на то что у этого пациента в образцах биопсии, полученных после завершения лечения, не отмечались явления жировой инфильтрации, впоследствии у него развился цирроз печени. Еще у одного больного, получавшего ЭФЛ, у которого по результатам повторной биопсии отмечено прогрессирование жировой инфильтрации, выявлены морфологические признаки фиброза в портальном тракте. Проводимая терапия способствовала уменьшению выраженности гистологических признаков стеатоза печени у 7 пациентов, принимавших ЭФЛ, и 4 больных из группы плацебо, включая пациента с развившимся впоследствии циррозом. Прием ЭФЛ способствовал достоверному снижению уровня γ -ГТП через 1, 3 и 6 мес терапии; в контрольной группе динамика этого показателя была статистически недостоверной. На протяжении всего исследования сывороточные концентрации трансаминаз и общего билирубина находились в пределах нормативных значений.

Кроме этого исследования, 7 других клинических испытаний подтвердили благотворное влияние ЭФЛ на течение НАЖБП у больных СД. Yin и Kong рекомендовали 185 пациентам соблюдать стандартные диетические рекомендации, принимать пероральные гипогликемические препараты и выполнять умеренную физическую нагрузку. Одним больным ($n=125$) дополнительно назначали ЭФЛ, другим пациентам – плацебо. По завершении 3-месячного курса лечения в группе ЭФЛ отмечены достоверное улучшение/нормализация ряда биохимических показателей (АЛТ, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности): указанная динамика зарегистрирована у 90,2% больных из группы ЭФЛ и 51% пациентов контрольной группы ($p<0,05$). На фоне проводимой терапии в обеих группах отмечено улучшение уровня гликемии натощак, но межгрупповые различия оказались статистически недостоверными.

В исследовании, проведенном Roongthai и соавт., приняли участие 22 больных НАЖБП и СД. Кроме соблюдения стандартных диетических

рекомендаций, 22,7% больных получили метформин, 22,7% пациентов дополнительно принимали производные сульфонилмочевины, 45,5% участникам назначали два вышеуказанных препарата, 9% больных находились на инсулинотерапии. В качестве гепатопротектора больным назначали ЭФЛ на протяжении 6 мес. УЗИ, проведенное после окончания лечения, зафиксировало улучшение состояния печени у 54,5% больных, у 40,9% пациентов не было зарегистрировано каких-либо сонографических изменений, в 1 случае отмечено ухудшение состояния больного. Уровни трансаминаз и γ -ГТП под влиянием терапии ЭФЛ значительно улучшились.

Ohbayashi и соавт. назначали пациентам, страдавшим НАСГ, 7-месячный курс лечения стимулятором секреции инсулина (натеглинидом), по завершении которого больным рекомендовали дополнительный прием ЭФЛ на протяжении 2 лет. Исследователи зафиксировали улучшение значений индекса НОМА, сонографической картины печени и почек, нормализацию уровня трансаминаз, γ -ГТП, ферритина. Анализ биоптатов печени, выполненный с использованием критериев Brunt, доказал значимое улучшение состояния органа после 9 мес терапии ЭФЛ: уменьшилась выраженность стеатоза и баллонной дистрофии гепатоцитов, нивелированы явления воспаления.

В одном двойном слепом исследовании эффективность 3-месячной терапии ЭФЛ сравнивалась с результативностью приема урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Пациенты, вошедшие в состав основной группы, страдали СД и НАЖБП ($n=10$), группу сравнения составили больные НАЖБП и морбидным ожирением (ИМТ=30 кг/м²). В исследовании не принимали участие пациенты с сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями печени, отличными от стеатоза, осложнениями СД (включая кетоацидоз), беременные и кормящие женщины, пациенты, злоупотреблявшие алкоголем. Прием других медикаментов во время проведения исследования прекращался. ЭФЛ оказались более эффективными, чем УДХК: 45% пациентов, получавших ЭФЛ, были удовлетворены результатами проведенной терапии (уменьшилась выраженность таких клинических симптомов, как тошнота, общее недомогание, абдоминальное вздутие), тогда как в группе сравнения результатами лечения были довольны всего 30% больных. По результатам УЗИ, проведенного через 12 нед, у 20% пациентов, получавших ЭФЛ, и 10% больных, принимавших УДХК, зафиксировано улучшение состояния печени. Терапия ЭФЛ позволила добиться более значимого снижения уровня АЛТ и щелочной фосфатазы, тогда как прием УДХК был ассоциирован только со снижением концентрации АЛТ, но не АСТ, щелочной фосфатазы.

Следует отметить результаты еще одного исследования, выполненного под руководством А. Dajani (2016). Исследователи сформировали три группы больных: в состав 1-й группы вошли пациенты с изолированной НАЖБП ($n=113$), 2-я группа была представлена пациентами с НАЖБП и СД 2 типа ($n=107$), пациенты со смешанной гиперлипидемией составили 3 группу ($n=104$). Всем пациентам рекомендовали придерживаться стандартных диетических рекомендаций и увеличить физическую активность. ЭФЛ назначали в дозе по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 24 нед, затем дозу уменьшали до 1 капсулы 3 раза в день в течение 48 нед. Впоследствии оказалось,

что назначение ЭФЛ способствует значительному уменьшению клинической симптоматики и снижению средних значений АЛТ до 50,8 МЕ/пациент, АСТ – до 46,1 МЕ/пациент ($p<0,01$). Контрольное УЗИ органов брюшной полости подтвердило нормализацию размеров печени (4,6% случаев) и трансформацию заболевания со II стадии в I (24% больных). Терапия ЭФЛ способствовала уменьшению жесткости печени у 21,1% больных (среднее значение этого показателя составило 3,1 кПа/пациент). Исследователи подчеркнули, что уменьшение дозировки ЭФЛ после завершения 6-месячного курса терапии привело к рецидиву заболевания у 43,8-63,2% больных с изолированным и сочетанным течением НАЖБП.

Выводы

НАЖБП имеет высокую распространенность среди больных СД 2 типа. Наличие НАЖБП у пациента с СД 2 типа может не диагностироваться, а прогноз заболевания – недооцениваться. Доказано, что у больных СД 2 типа течение НАЖБП более агрессивное, чем у лиц, не страдающих СД. Важным аспектом терапии сочетанной патологии является применение препаратов, способных улучшать функцию печени и воздействовать на патогенетические механизмы формирования НАЖБП при СД. В этом отношении перспективным является назначение препаратов, содержащих оригинальные ЭФЛ.

Литература

- Scorletti E. Extrahepatic Diseases and NAFLD: The Triangular Relationship between NAFLD, Type 2-Diabetes and Dysbiosis. *Dig Dis*. 2016; 34 Suppl 1: 11-8. doi: 10.1159/000447276. Epub 2016 Aug 22.
- Younossi Z.M. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016 Aug 20. doi: 10.1002/hep.28785. [Epub ahead of print].
- Ballestri S. Type 2 Diabetes in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatitis C Virus Infection-Liver: The «Musketeer» in the Spotlight. *Int. J. Mol. Sci*. 2016, 17, 355; doi: 10.3390/ijms17030355.
- Nathalie C. Leite. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: From physiopathological interplay to diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014 July 14; 20 (26): 8377-8392.
- Musso G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011 Dec; 43 (8): 617-49. doi: 10.3109/07853890.2010.518623. Epub 2010 Nov 2.
- Ballestri S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 May; 31(5): 936-44. doi: 10.1111/jgh.13264.
- Sung K.C. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep; 98(9): 3637-43. doi: 10.1210/jc.2013-1519. Epub 2013 Jul 19.
- Ekstedt M. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006 Oct; 44 (4): 865-73.
- Olusany T. Non alcoholic fatty liver disease in a Nigerian population with type II diabetes mellitus. *Pan African Medical Journal*. 2016; 24:20 doi: 10.11604/pamj.2016.24.20.8181.
- Seetani N.K. Frequency of Non-Alcoholic Steatohepatitis on Histopathology in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus with Duration of More than 5 Years. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016 Aug; 26 (8): 643-6. doi: 2395.
- Targher G. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 2010; 53: 713-718 [PMID: 20619918 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.030].
- Younossi Z.M. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 262-265 [PMID: 15017611 DOI: 10.1053/S1542-3565(04)00014-X].
- Gundermann K.-J. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2016; 9:105-117.
- Dajani A. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab Journal of Gastroenterology*. Volume 16, Issues 3-4, September-December 2015, pages 99-104.

Консилиум. На приеме пациент с сахарным диабетом 2 типа:

от теории к практическим решениям

Сахарный диабет (СД) 2 типа – это сложное многофакторное заболевание, при лечении которого необходимо учитывать не только факт наличия и степень выраженности гипергликемии, но и целый ряд других клинических факторов. Об этом практикующим врачам напомнил член-корреспондент НАМН Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий кафедрой диabetологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский. Основные принципы ведения пациентов с СД 2 типа он рассмотрел на примере типичного клинического случая.



Б.Н. Маньковский

Клинический случай

На консультацию обратился мужчина 37 лет с жалобой на высокий уровень сахара в крови. При этом, со слов пациента, высокий уровень сахара в крови не вызывает никакого дискомфорта и не является для него проблемой. Пациент отметил, что «диабет не мешает мне жить». На консультации настояла жена больного. При более детальном расспросе оказалось, что у пациента отмечается жажда, изредка наблюдаются кожный зуд и судороги в нижних конечностях.

Из анамнеза болезни и анамнеза жизни: СД был выявлен случайно 4 года назад. Пациент принимает метформин 850 мг один, иногда два раза в день. Диету не соблюдает, физические нагрузки отсутствуют. В связи с наличием артериальной гипертензии (АГ) принимает Нолипрел Форте. Со слов больного, болен гастритом. Перенес нейропатию лицевого нерва справа (18.03.2015). Глюкозу измеряет редко. Больной работает охранником, в ночные смены на работе находится один.

Из семейного анамнеза: отец болен СД 2 типа и АГ.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное, пациент имеет ожирение 1 степени, индекс массы тела (ИМТ) – 35 кг/м², артериальное давление (АД) 140/90 мм рт. ст.

Результаты лабораторных анализов:

HbA1c – 10,9%

Глюкоза натощак – 13,14 ммоль/л

C-пептид – 5,42 нг/мл

АЛТ – 114 Ед/л, АСТ – 64 Ед/л, ГГТ – 57 Ед/л

Билирубин общий – 10,6 мкмоль/л, билирубин непрямо́й – 6,1 мкмоль/л, билирубин прямо́й – 4,5 мкмоль/л

Белок общий – 76,3 г/л, альбумин – 47,8 г/л, креатинин – 91 мкмоль/л

Холестерин (ХС) – 4,32 ммоль/л, триглицериды – 5,47 ммоль/л, ХС ЛПВП – 0,69 ммоль/л, ХС ЛПНП – 1,21 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 5,26, СКФ – 91 мл/мин/1,71 м² (по формуле СКД-EPI), Альбумин в моче – 50 мг/л.

Разбор этого клинического случая профессор Б.Н. Маньковский начал с того, что напомнил врачам о возможности длительного бессимптомного течения СД 2 типа. Как подчеркивает данный пациент, ему заболевание не создает каких-либо проблем, а повышенный уровень глюкозы, по его мнению, является скорее проблемой лечащего врача, нежели самого больного. Поэтому такая особенность СД 2 типа требует от врачей, во-первых, осторожности в отношении данного заболевания и, во-вторых, тщательного обследования пациентов при обнаружении повышенного уровня глюкозы крови с целью своевременного выявления хронических диабетических осложнений.

Важно помнить, что обследование пациента с СД 2 типа или подозрением на него не должно ограничиваться только измерением уровня глюкозы крови натощак и гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Профессор Б.Н. Маньковский подчеркнул, что среди лабораторных исследований необходимы также являются липидный профиль (общий ХС, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды), уровень креатинина в крови (с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), количество белка в суточной моче. Желательно также для оценки общего состояния здоровья пациента провести такие исследования, как общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови. В то же время необоснованными будут такие анализы, как определение уровня фруктозамина, C-пептида, гормонов щитовидной железы, поскольку эти показатели не влияют на тактику ведения пациентов с СД 2 типа.

В последние годы врачи стали больше внимания уделять состоянию сердечно-сосудистой системы у больных СД 2 типа, но почки, к сожалению, по-прежнему часто остаются вне поля зрения. В то же время установлено, что микроваскулярные изменения в почках появляются еще задолго до диагностики СД 2 типа – в среднем за 5-6 лет. Поэтому определение белка в моче и расчет СКФ необходимо проводить сразу после постановки диагноза СД 2 типа, а затем ежегодно (при отсутствии белка в моче) или каждые 3-6 месяцев (при наличии альбуминурии).

В качестве скрининга протеинурии можно использовать специальные тест-полоски, а для качественной оценки необходимо оценить

концентрацию альбумина, креатинина в моче и их соотношение. При уровне альбумина в моче <30 мг/сут делают заключение о нормоальбуминурии, 30-299 мг/сут – микроальбуминурии (согласно современному определению – умеренная протеинурия), ≥300 мг/сут – макроальбуминурии (выраженная протеинурия).

Для расчета СКФ наиболее удобно использовать специальные калькуляторы. Показатель более 60 мл/мин/1,71 м² указывает на нормальную функцию почек, менее 60 мл/мин/1,71 м² – на ее нарушение (например, наличие диабетической болезни почек), менее 15 мл/мин/1,71 м² – на почечную недостаточность.

В рассматриваемом клиническом случае у пациента были обнаружены такие отклонения в лабораторных анализах:

– значительное повышение уровня глюкозы крови натощак (13,14 ммоль/л) и HbA1c (10,9%);

– повышение уровня трансаминаз – аланинаминотрансферазы (114 Ед/л) и аспартатаминотрансферазы (64 Ед/л), что, вероятно, указывает на неалкогольную жировую болезнь печени;

– некоторые отклонения в липидном профиле: повышение уровня триглицеридов (5,47 ммоль/л), ХС ЛПОНП (1,21 ммоль/л) и снижение ХС ЛПВП (0,69 ммоль/л) с индексом атерогенности 5,26, но при нормальных показателях уровня общего холестерина и ХС ЛПНП;

– микроальбуминурия (маркер генерализованной эндотелиальной дисфункции) при нормальной СКФ.

Что касается консультаций смежных специалистов, то необходимость в них определяется наличием жалоб, результатами физического обследования и лабораторных анализов. Провести скрининг на большинство осложнений СД 2 типа может самостоятельно эндокринолог или врач общей практики, но исключением является скрининг на диабетическую ретинопатию, для проведения которого необходимо направление всех пациентов с недавно выявленным СД 2 типа (и затем ежегодно) к офтальмологу.

Пациенту была рекомендована консультация офтальмолога и кардиолога, а также проведение ЭКГ, которая обнаружила некоторые изменения (синусовая тахикардия, изменения миокарда с признаками нарушения реполяризации в задней стенке и верхушечно-боковой областях).

Цели лечения

Следующим этапом после всестороннего обследования пациента является определение целей лечения, которые, согласно современным рекомендациям, должны быть индивидуализированы. Речь идет о целевых уровнях HbA1c, АД и показателей липидного профиля крови. Важно подчеркнуть, что контроль АД и липидов является не менее важным у пациентов с СД 2 типа, чем контроль гликемии, поскольку большинство больных умирает именно от сердечно-сосудистых осложнений.

Что касается гликемической цели, то для большинства пациентов с СД 2 типа рекомендуется достигать уровня HbA1c ≤7%. Более жесткий целевой показатель (≤6,5%) может быть целесообразен для пациентов с высокой ожидаемой продолжительностью жизни, без серьезных диабетических осложнений, сопутствующих заболеваний и риска гипогликемии. В свою очередь менее интенсивный контроль гликемии (<7,5%) оправдан для лиц с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, высоким риском гипогликемии, серьезной патологией сердечно-сосудистой и других систем.

Целевой уровень АД у лиц с СД 2 типа, согласно современным рекомендациям, составляет менее 140/90 мм рт. ст., а ХС ЛПНП – <1,8 ммоль/л для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (или, если это невозможно, снижение не менее чем на 50% от исходного значения) и <2,5 ммоль/л для больных высокого риска.

Что касается данного пациента, то с учетом молодого возраста, отсутствия серьезных осложнений и сопутствующих заболеваний оптимальным будет целевой уровень HbA1c ≤6,5%.

Уровень АД вписывается в целевой диапазон (140/90 мм рт. ст.), поэтому можно сделать вывод, что получаемая пациентом антигипертензивная терапия адекватна.

Поскольку уровень общего ХС и ХС ЛПНП находятся в пределах нормы, а возраст пациента составляет 37 лет, то веских оснований для назначения статинов на данный момент нет.

Рекомендации по модификации образа жизни и медикаментозная терапия

Диетотерапия и физические нагрузки являются важным компонентом лечения СД 2 типа и не могут быть заменены медикаментозным лечением, но и, в свою очередь, не могут заменить фармакотерапию. При наличии избыточной массы тела или ожирения пациентам необходимо рекомендовать некоторое снижение калорийности рациона (контроль размера порций).

Всем пациентам с СД 2 типа следует отдавать предпочтение углеводосодержащим продуктам с высоким содержанием клетчатки и минимизировать употребление рафинированных углеводов; также важно свести к минимуму употребление трансжиров и контролировать потребление соли (до 2300 мг/сут). Прием каких-либо витаминов или других биологически активных добавок не имеет доказательной базы и поэтому не может быть рекомендован пациентам с СД.

Минимальная продолжительность физической активности должна составлять 30 мин в день (оптимально – ходьба, плавание). При этом, по мнению профессора Б.Н. Маньковского, необязательно проводить полноценное 30-минутное занятие, а можно «накапливать» активность в течение дня – прогулка пешком, подъем по лестнице и т.д.

Согласно современным рекомендациям, медикаментозную сахароснижающую терапию следует начинать сразу после установления диагноза СД 2 типа. Препаратом первой линии является метформин, если у пациента нет противопоказаний к его назначению и/или непереносимости (при их наличии в качестве стартовой терапии используют препараты второго ряда).

Если через 3 месяца монотерапии целевой уровень гликемии не был достигнут, необходима интенсификация терапии с добавлением второго сахароснижающего препарата.

Что касается выбора сахароснижающих средств второй линии, то врач должен руководствоваться несколькими критериями: сахароснижающая эффективность препарата, влияние на сердечно-сосудистый риск и другие жесткие конечные точки, риск гипогликемии и ее неблагоприятных последствий, влияние на вес, наличие противопоказаний, финансовые возможности пациента.

С точки зрения риска гипогликемии следует учитывать то, кем работает пациент, проживает он один или с семьей, водит ли автомобиль и т.д.

Итак, основным критерием выбора противодиабетического средства является сахароснижающая активность, которая у разных групп препаратов существенно отличается. Так, установлено, что метформин, производные сульфонилмочевины (ПСМ) и агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) могут снижать уровень HbA1c в среднем на 1-2%, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) и ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 (иНЗКТГ-2) – только на 0,5-1%.

Если фактический уровень HbA1c у пациента с СД 2 типа превышает целевой показатель более чем на 1%, достичь контроля с помощью иДПП-4 и иНЗКТГ-2, скорее всего, не удастся. Эти препараты стоит рассмотреть

в качестве средств второй (если финансовые возможности пациента не сильно ограничены) или третьей линии у пациентов с незначительным повышением HbA1c. В случаях с исходно высокими показателями HbA1c препаратами выбора будут ПСМ, аГПП-1 или инсулин.

При наличии ожирения, как у представленного пациента, возникает оправданное желание назначить аГПП-1 для снижения веса, однако серьезными ограничениями для их применения являются высокая цена, инъекционный путь введения и значительная частота таких побочных эффектов, как тошнота и рвота. Поэтому назначение аГПП-1 стоит рассматривать у высокомотивированных на снижение веса пациентов с СД 2 типа, коим данный больной не является.

Высокий исходный показатель HbA1c делает целесообразным назначение инсулинотерапии. Но при этом также важно учитывать степень мотивации пациента к лечению, поскольку повышенный риск гипогликемии и прибавки веса могут существенно снизить приверженность к терапии в последующем. К тому же, в арсенале врача есть достаточно мощные пероральные средства.

С учетом выраженного сахароснижающего эффекта, а также перорального приема и невысокой стоимости в сравнении с более новыми классами препаратов, в большинстве случаев оптимальным выбором для добавления к метформину или же стартовой терапии при наличии противопоказаний к назначению бигуанидов являются ПСМ.

В то же время следует отметить, что контроль глюкозы остается главным критерием выбора сахароснижающей терапии, но он должен осуществляться обязательно в контексте снижения риска сердечно-сосудистых и других осложнений. И по этому критерию ПСМ существенно отличаются между собой.

Уникальным представителем класса ПСМ является гликлазид (Диабетон MR), в структуре которого, помимо характерной для всех ПСМ сульфамидогруппы, есть также аминоксабициклооктановое кольцо, обеспечивающее этому препарату особые свойства. Благодаря его наличию Диабетон MR способен связывать свободные радикалы и тем самым уменьшать проявления оксидативного стресса, защищая бета-клетки поджелудочной железы. Так, в работе Sawada F. et al. (2008) было показано, что выраженность апоптоза бета-клеток при использовании гликлазида была достоверно ниже по сравнению с группой глибенкламида (рис. 1).

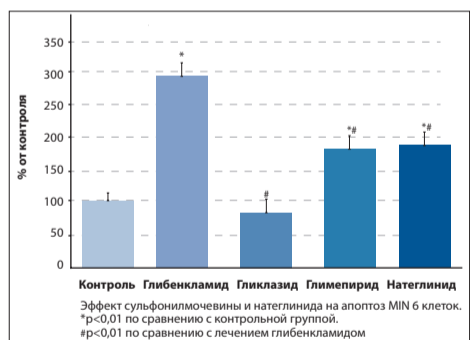


Рис. 1. Выраженность апоптоза бета-клеток при использовании различных ПСМ (Sawada F. et al. Metabolism. 2008; 57: 1038-1045)

Важным отличием Диабетона MR от других ПСМ является его связывание с SUR-рецепторами. Эти рецепторы есть не только у бета-клеток поджелудочной железы, но и в клетках скелетных мышц, гладко-мышечных клетках, кардиомиоцитах и др. Диабетон MR, в отличие от других ПСМ, строго селективен в отношении SUR-рецепторов бета-клеток и вообще не связывается с рецепторами в миокарде из-за отсутствия бензамидной группы.

Также необходимо отметить обратное связывание Диабетона MR с SUR-рецепторами бета-клеток и отсутствие у него активных метаболитов, что определяет его высокую безопасность в отношении риска гипогликемии. Особенностью Диабетона MR является глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина и способность восстанавливать первый и второй ее пик (рис. 2), благодаря чему профиль инсулинемии приближается к физиологическому. За счет этого также снижается риск гипогликемии и прибавки веса.

Примечательно, что риск гипогликемии на фоне терапии препаратом Диабетон MR существенно ниже не только по сравнению с глибенкламидом, но и с более новыми представителями класса ПСМ. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании GUIDE доля пациентов с подтвержденной гипогликемией в группе Диабетона MR оказалась примерно вдвое меньше, чем в группе глимепирида (Scherthner G. et al., 2004) (рис. 3).

Чрезвычайно важной характеристикой сахароснижающих препаратов является их влияние на жесткие конечные точки, а именно на риск развития осложнений СД. В исследовании ADVANCE терапия, основанная на препарате Диабетон MR, на 10% (p=0,01) снижала риск микро- и макрососудистых осложнений. При этом наиболее впечатляющие результаты были получены в отношении профилактики развития и прогрессирования диабетической болезни почек. В частности, риск развития терминальной стадии почечной недостаточности в группе интенсивной терапии, основанной на препарате Диабетон MR, снизился на 65% к концу исследования. И что интересно, нефропротекторный эффект сохранился даже спустя много лет после окончания исследования. Согласно результатам программы последующего наблюдения ADVANCE-ON, в группе пациентов, получавшей терапию на основе Диабетона MR, риск развития терминальной стадии почечной недостаточности был ниже на 46% по сравнению с группой традиционного лечения.

В недавно опубликованном исследовании Y.H. Lee et al. (2015) в условиях реальной клинической практики сравнивали два ПСМ нового поколения – гликлазид и глимепирид – по влиянию на почечные исходы. Было установлено достоверное снижение риска развития терминальной стадии почечной недостаточности в группе гликлазида в сравнении с глимепиридом (рис. 4). Вероятно, такие различия были следствием не столько контроля гликемии,

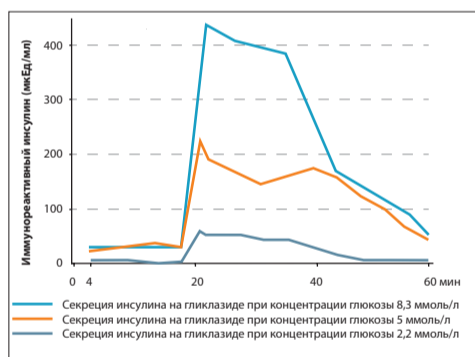


Рис. 2. Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина (Gregorio F. et al. Diabetes Res. Clin. Prac. 992; 18: 197-206)

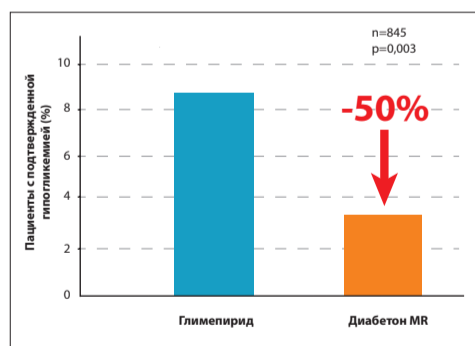


Рис. 3. Риск гипогликемии при применении глимепирида и препарата Диабетон MR в исследовании GUIDE (Scherthner G. et al. GUIDE study. Eur J Clin Invest. 2004; 34: 535-542)



Рис. 4. Частота развития терминальной стадии почечной недостаточности в группах гликлазида и глимепирида (Lee J. et al. Can J Diabetes. 2013; 37: S13eS84)

сколько позитивных плейотропных эффектов гликлазида.

Еще одним преимуществом Диабетона MR, которое способствует высокому комплаенсу, является прием препарата всего один раз в сутки. При этом он обеспечивает стабильный контроль гликемии в течение 24 часов (Guillausseau P.J., Greb W., 2001).

И наконец стоит уточнить, что из пероральных сахароснижающих средств только метформин и гликлазид входят в перечень базовых препаратов для лечения диабета, составленный Всемирной Организацией Здравоохранения. Препараты из этого списка должны быть доступны всем людям с СД 2 типа по всему миру.

Какие же рекомендации следует дать описанному в начале статьи пациенту? В первую очередь, необходимо сделать акцент на модификации образа жизни с целью снижения массы тела. Что касается медикаментозной терапии, то очевидно, что монотерапия метформином уже неэффективна у данного больного, поэтому требуется интенсификация лечения. Поскольку у пациента отмечается выраженная декомпенсация углеводного обмена (HbA1c 10,9%), необходим препарат с выраженной сахароснижающей активностью, а наличие микроальбуминурии обуславливает необходимость назначения средства с клинически значимым нефропротекторным эффектом. Также при выборе препарата второй линии должен быть обязательно учтен такой фактор, как работа пациента, поскольку в его случае необходима минимизация риска гипогликемии, особенно в ночное время. Немаловажными являются и финансовые возможности больного. С учетом всех этих условий оптимальным решением будет Диабетон MR в суточной дозе 120 мг.

Как уже было сказано, оснований для назначения статинов данному пациенту пока нет. Их целесообразно будет назначить после достижения пациентом 40-летнего возраста (независимо от показателей липидограммы) или в случае повышения упомянутых показателей.

Итак, план ведения данного пациента будет включать такие рекомендации:

- субкалорийная диета с ограничением рафинированных углеводов;
- физические нагрузки 30 мин в день;
- метформин 1000 мг 2 раза в день;
- Диабетон MR 2 таб. утром;
- Нолипрел Форте 1 раз в день.

Таким образом, рассмотренный клинический случай еще раз показывает нам, что СД 2 типа является сложным, многогранным и варибельным заболеванием, для лечения которого пока не предложено универсальных решений. Каждый пациент с СД 2 типа требует индивидуального подхода, как к выбору целей лечения, так и схем терапии. Тем не менее, есть несколько базисных принципов в ведении пациентов с СД 2 типа, которые следует соблюдать всегда.

- Настороженность как в отношении самого СД 2 типа у лиц из групп риска, так и в отношении осложнений у пациентов с уже имеющимся заболеванием. Ранняя диагностика – залог более успешного лечения.

- Многофакторный подход. СД 2 типа – комплексное заболевание, поэтому пристальное внимание должно быть уделено контролю не только гликемии, но и других факторов риска, прежде всего АГ и дислипидемии.

- Ориентация на доказательную медицину. Выбирать следует те методы диагностики и лечения, которые являются научно обоснованными и имеют достаточную доказательную базу, но обязательно с учетом особенностей конкретной клинической ситуации.

Подготовила Наталья Мищенко

«Диабет, ожирение, метаболический синдром», 2016

Необходимость патогенетически ориентированной терапии невропатий при сахарном диабете

Периферическая и/или автономная невропатия ассоциирована с увеличенным риском сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом (СД). Один из общих патогенетических факторов – повышенный уровень образования свободных радикалов кислорода и их производных. Гипергликемия нарушает эндоневральный кровоток, что приводит к повреждению нейронов. Это типично для невропатии при СД. Цель патогенетически ориентированной терапии – снижение темпа, отсрочка или прекращение развития невропатических повреждений. Имеются убедительные доказательства, что бенфотиамин и альфа-липовая кислота совместно с нормализацией уровня глюкозы крови и контролем других факторов риска могут оказывать положительное влияние на механизмы развития невропатии.

Более чем у 30% пациентов с СД развивается периферическая невропатия, и более чем 10% из них страдают от тяжелых симптомов, таких как сильнейшие боли, парестезия, аллодиния и онемение. Почти у 50% лиц наблюдается нарушение восприятия боли, что может приводить к скрытым повреждениям стоп с их последующим изъязвлением и ампутацией. Язвы стоп развиваются приблизительно у 15% лиц с СД. Наличие автономной дисфункции может нарушать вариабельность сердечного ритма, снижает функцию мочевого пузыря, моторную функцию желудка, эректильную функцию [1].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), протеинурия, гипертония, курение, ожирение и гиперлипидемия ассоциируются с СД [2]. Диабетическая невропатия также ухудшает качество жизни и снижает среднюю ее продолжительность [3]. Установлено, что периферическая и автономная дисфункции нервной системы повышают заболеваемость и смертность от ССЗ [4].

Согласно данным исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) пациенты с сердечной автономной невропатией, установленной на основании изучения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое, его вариабельности и измерения интервала QT, демонстрируют смертность в 1,55-2,14 раза выше по сравнению с больными, не имеющими автономной невропатии [5]. Результаты ACCORD также показали взаимосвязь между невропатией и смертностью (риск (HR) = 1,95 по сравнению с пациентами без невропатий в анамнезе; HR=0,99) [6].

Таким образом, наличие сочетания кардиальной автономной и периферической невропатий является веским прогностическим показателем сердечно-сосудистой смерти [5].

Патофизиология диабетической невропатии

Снижение эндоневрального кровотока и повреждение клеток, вызванные гипергликемией, лежат в основе развития диабетической невропатии [3]. Описано большое количество патогенетических механизмов диабетической невропатии: накопление конечных продуктов гликозилирования из-за гипергликемии ведет к увеличению экспрессии и продукции вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1 и ангиотензин II, а также к снижению выработки вазодилаторов – простаглицина (PGI₂), субстанции P, генерируемого эндотелием гиперполяризующего фактора (EDHF), брадикинина [7, 8]. Предполагают, что следующий этап в каскаде повреждающих реакций – нарушения в системе гемостаза, возникающие при взаимодействии сосудистой стенки и тромбоцитов [3]. Микроповреждения сосудистой стенки и повышенная активность системы свертывания крови предположительно участвуют в развитии вазоконстрикции, отеков и ишемии, которые ведут к уменьшению эндоневрального кровотока [3, 9].

Гипергликемия вызывает повреждение сосудистой стенки различными способами. Глюкоза попадает в эндотелиальные клетки через GLUT-1 (переносчик глюкозы) по инсулиннезависимому пути по градиенту концентрации. Возрастание концентрации глюкозы в клетке приводит к более активному образованию супероксидных анионов в митохондриях, повышению темпов гликолиза, повышенному образованию свободных радикалов и увеличению активности нуклеарного белка NF-κappa-B [3]. Поскольку функциональная активность ферментов промежуточного метаболизма ограничена, повышенное образование супероксидного аниона уменьшает активность глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, что вызывает активацию альтернативных путей метаболизма глюкозы: полиолового, гексозаминового, а также путей протеинкиназы C (ПК C) и гликозилирования. Гипергликемия также приводит к повышенному образованию NO [3], что

сопровождается синтезом высокоактивных пероксинитритов. Пероксинитриты способствуют активации перекисного окисления липидов и образованию нитротирозина [10], который приводит к нарушению функции эндотелия и вместе с тем играет ключевую роль в окислительном стрессе [11]. Подавление антиоксидантной защиты и усиленное образование продуктов окисления вызывают окислительный стресс.

К другим факторам, содействующим развитию окислительного стресса, относится активное образование метилглиоксаля и иных веществ, синтезируемых в альтернативных путях метаболизма [11-13].

Полиоловый путь метаболизма глюкозы

В метаболическом полиоловом пути, известном также как «путь сорбитола», происходит образование фруктозы-1-фосфата из глюкозы через сорбитол. Сорбитол может внедряться в процесс гликолиза, образуя фруктозо-1,6-дифосфат [3]. На первом этапе под действием фермента альдозоредуктазы из глюкозы образуется сорбитол, который превращается во фруктозу посредством сорбитол-дегидрогеназы. Из-за повышения активности данного метаболического пути происходит истощение запасов НАДФН как кофактора альдозоредуктазы. НАДФН – необходимый фактор для восстановления глутатиона [9]. Снижение уровня НАДФН приводит к уменьшению продукции глутатиона, который является одним из главных антиоксидантов. Однако ингибиторы альдозоредуктазы, несмотря на многообещающие результаты исследования, оказались неэффективными в клинической практике.

Гексозаминовый путь метаболизма глюкозы. В данном метаболическом пути глютамин-фруктозо-6-фосфат аминотрансферазы превращает фруктозо-6-фосфат в глютамин-6-фосфат, а далее – в уридиндифосфат-ацетилглюкозамин (УДФ-N-ацетилглюкозамин). Конечные продукты обмена данного метаболического пути способствуют увеличению продукции ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и трансформирующего ростового фактора β1 (TGF-β1), а также изменяют продукцию сигнальных белков. Эти протеины препятствуют преобразованию сигнала на инсулиновом рецепторе, способствуют уменьшению активности инсулина и усугубляют устойчивость к данному гормону.

Пути протеинкиназы C и конечных продуктов гликозилирования. Глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа (ГАФДГ), один из ключевых ферментов гликолиза, катализирует последовательность превращений после образования трехуглеродных фосфопродуктов. Активность ГАФДГ уменьшается при гипергликемии, и, как следствие, происходит повышение активности двух других метаболических путей, которые практически не активны в норме, – активации диацилглицерол (ДАГ)-опосредованной протеинкиназы C и синтеза продуктов гликозилирования (AGE), индуцированных метилглиоксалем и другими активными веществами (рис.) [3]. Гликозилированные белки повышают активность NF-κappa-B и продукцию нескольких сигнальных белков, таких как митоген-активируемая протеинкиназа, а также вазоактивных факторов, а именно эндотелина-1, цитокинов интерлейкинов-1 и -6 и фактора некроза опухоли-альфа.

Рубоксистерин, ингибитор протеинкиназы C, показал снижение невропатических симптомов у больных диабетической полиневропатией средней степени без влияния на невропатический дефицит, сенсорную чувствительность, скорость проведения нервных импульсов и вариабельность сердечного ритма [15]. Другие клинические испытания не показали подобных эффектов.

Избыточная продукция супероксида и активных молекул кислорода. Гиперпродукция супероксидного радикала и его производных – радикалов кислорода – является комплексным механизмом патогенетического процесса.

Повышенное образование супероксидных анионов, ускоренный гликолиз, активация полиолового и гексозаминового метаболических путей, а также ортогликозилирование увеличивают образование свободных радикалов и уменьшают антиоксидантную защиту клеток [3]. Активация синтеза плазменного супероксида ассоциируется не только со снижением сенсорной чувствительности и ухудшением функций автономной системы сердца, но и с увеличением смертности [17].

Метаболический путь тиамин. Пентозофосфатный путь. Считается, что дефицит тиамин является дополнительным фактором, способствующим увеличению восприимчивости сосудистых клеток к вредным воздействиям гипергликемии и развитию микрососудистых осложнений.

Увеличение почечного клиренса сопровождается снижением уровня плазменного тиамин на 75% при СД 1 и 2 типа [18]. В ходе пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы происходит превращение глицеральдегида-3-фосфата и фруктозо-6-фосфата в пентозо-5-фосфат и другие сахара, что снижает концентрацию глюкозы в перегруженных ею клетках. Следовательно, данный метаболический путь позволяет уменьшить повреждения, вызванные упомянутыми выше патологическими метаболическими путями. Транскетолаза (ТК) – ключевой фермент пентозофосфатного метаболического пути, который активируется диаминдифосфатом – активной формой тиамин [13].

Лечение

Цель патогенетически ориентированной терапии – отсрочить, замедлить, остановить прогрессирование невропатических повреждений. Существует несколько основных подходов к лечению диабетической невропатии:

- строгий контроль уровня глюкозы;
- управление факторами риска;
- назначение бенфотиамин, действующего в качестве ингибитора для большинства альтернативных метаболических путей, и антиоксиданта альфа-липовой кислоты, доказавшей свою эффективность в лечении диабетической невропатии;
- подавление невропатической боли препаратами первой линии терапии, такими как габапентин, прегабалин, трициклические антидепрессанты или дулоксетин.

Контроль уровня глюкозы. Многоцентровые клинические исследования (Diabetes Control and Complications Trial – DCCT [20], исследование Кумамото [21] и United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS [22]) показали, что более строгий контроль уровня глюкозы снижает риск микроваскулярных осложнений. DCCT подтвердило, что жесткий контроль уровня глюкозы крови снижает риск развития ретинопатии на 76%, нефропатии на 50% и невропатии на 60%. В UKPDS установлено, что при концентрации HbA_{1c}, менее или равного 7,0%, уровень микрососудистых осложнений уменьшился на 25%. В испытаниях Кумамото жесткий контроль глюкозы (HbA_{1c} менее 6,5%, уровень глюкозы крови натощак менее 6,1 ммоль/л, а через 2 ч после пищевой нагрузки менее 10,0 ммоль/л) продемонстрировал свои возможности в предотвращении развития и прогрессирования диабетических микрососудистых нарушений на ранних этапах. Недавно в ходе дополнительных исследований, длившихся 24 года, была выявлена взаимосвязь уровня глюкозы крови и развития полиневропатии и автономной невропатии [23]. В исследовании приняли участие 32 пациента с вновь диагностированным СД 1 типа. Ни у одного больного в подгруппе из 11 человек, поддерживавших HbA_{1c} менее 7,0% (в течение всего времени исследования), не появилось клинических признаков невропатии. В сравнении, у 57% пациентов с уровнем HbA_{1c} 7,0% и более (на протяжении всего времени исследования) развилась диабетическая невропатия.

Управление факторами риска. Исследование EURODIAB IDDM Complications первым продемонстрировало, что такие факторы риска ССЗ, как дислипидемия, гипертония и курение, провоцируют развитие диабетической автономной невропатии [24]. Эти результаты были подтверждены также в исследовании EURODIAB Prospective Study [2]. В исследовании Steno-2 воздействовали на множество факторов у пациентов с СД 2 типа, что позволило не только уменьшить частоту сердечно-сосудистых осложнений, но и значительно снизить вероятность развития ретинопатий, невропатий, автономной невропатии [25].

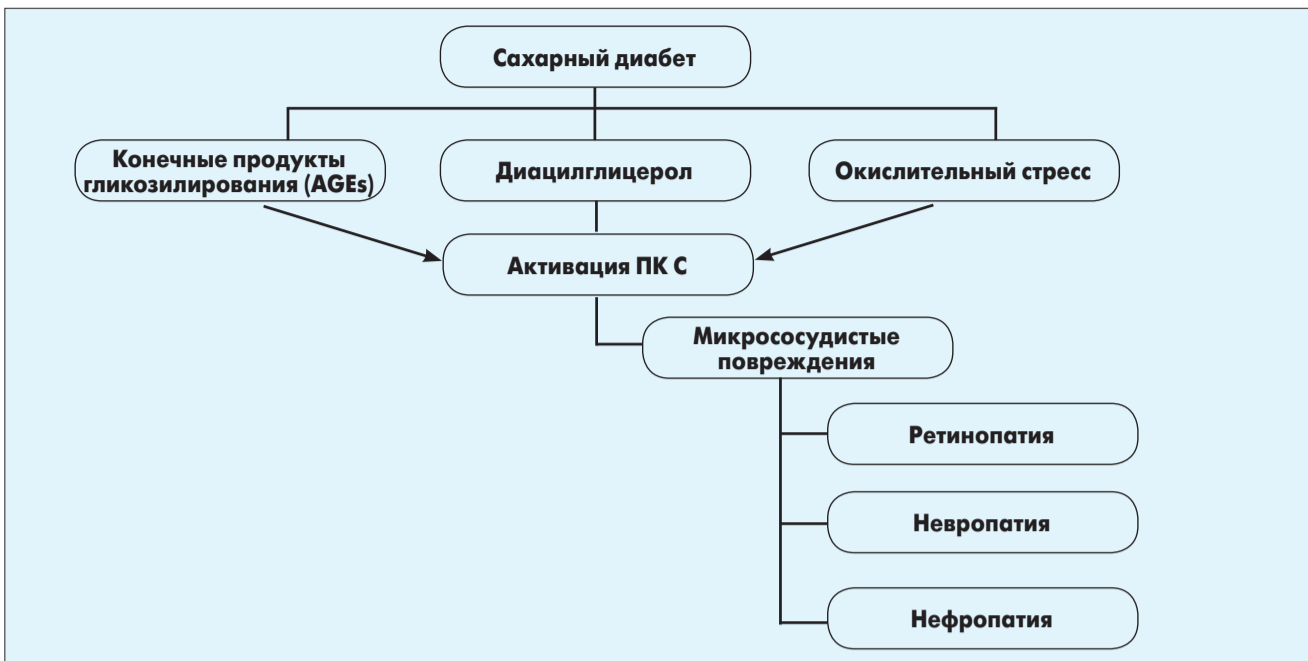


Рис. Метаболические изменения при СД

Бенфотиамин. Ингибирование альтернативных метаболических путей является основным подходом к терапии диабетической невропатии с позиции патогенеза. Бенфотиамин (S-бензоилтиамин-О-монофосфат) – предшественник тиамин – ингибирует основные альтернативные метаболические пути (гликозилирование белков, активацию протеинкиназы С, гексааминовый [12, 13] и полиоловый пути [26]), активируя фермент транскетолазу и повышая активность пентозофосфатного пути [9, 10].

При приеме внутрь бенфотиамин трансформируется в S-бензоилтиамин щелочной фосфатазой. Липофильный S-бензоилтиамин попадает в венозный мезентериальный кровоток путем диффузии через мембраны клеток слизистой кишечника и эндотелиоцитов и распределяется по всему организму. Значительная часть S-бензоилтиамин захватывается эритроцитами [27] и другими тканями и превращается в свободный тиамин.

Бенфотиамин, достигая T_{max} через 35-40 мин, отличается исключительной биодоступностью по сравнению с тиамин. После орального употребления максимальный уровень бенфотиамин в плазме примерно в 5-6 раз выше, чем при приеме тиамин гидрохлорида. И что более важно, бенфотиамин лучше накапливается в клетках: концентрация бенфотиамин в эритроцитах в 6,8 раза больше концентрации тиамин гидрохлорида [28].

Бенфотиамин оказывает антиоксидантное действие путем непосредственной активации транскетолазы, которая ингибирует патологические метаболические пути. Он также предотвращает окислительный стресс, вызванный мутагеном 4-нитрохолин-1-оксидом, уремическим токсином индоксил сульфатом и пептидным гормоном ангиотензином II у трех почечных клеточных линий [29].

В исследовании у 13 пациентов с СД 2 типа было установлено влияние повседневной пищи, содержащей много AGE, на функцию эндотелия [30]. В ответ на употребление продуктов питания, богатых AGE, наблюдалась микро- и макрососудистая дисфункция эндотелия, сопровождающаяся активацией окислительного стресса. Прием бенфотиамин предупреждал дисфункцию эндотелия. Можно сделать вывод, что бенфотиамин препятствует повреждению эндотелия конечными продуктами гликозилирования и, следовательно, способствует предотвращению развития атеросклероза у больных СД [30].

Клиническая эффективность бенфотиамин в лечении диабетической невропатии была доказана несколькими исследованиями. Высокие дозы бенфотиамин (320 мг) в комплексе с витаминами B_6 и B_{12} улучшили болевую чувствительность, а также порог вибрационной чувствительности по сравнению с приемом плацебо в двойном слепом рандомизированном трехнедельном исследовании у 20 пациентов (с СД 1 и 2 типа) с полиневропатией [31]. Прием бенфотиамин продемонстрировал значительное улучшение скорости проведения нервных импульсов по перонеальным мотонейронам, а также тенденцию к улучшению клинических проявлений диабетической полиневропатии [32]. Первоначальное лечение (в течение 2 нед) заключалось в приеме бенфотиамин в высоких

дозах (320 мг) совместно с витаминами B_6 и B_{12} ; в дальнейшем проводилась поддерживающая терапия (10 нед): 120 мг бенфотиамин в сутки с витаминами B_6 и B_{12} . Другое клиническое испытание было направлено на изучение эффективности бенфотиамин в других дозах. 36 лиц с СД и диабетической полиневропатией были разделены на 3 группы (3x12). Их лечили на протяжении 6 нед бенфотиамин в суточной дозе 320 мг в сочетании с витаминами B_6 и B_{12} , 120 мг бенфотиамин в сутки совместно с витаминами B_6 и B_{12} или 150 мг бенфотиамин в виде монотерапии. Во всех трех группах выявлено значительное улучшение болевой и вибрационной чувствительности. Наиболее выраженный эффект наблюдался у пациентов, принимавших наивысшую дозу бенфотиамин (320 мг) с витаминами группы В. Значительные положительные проявления имели место уже через 3 нед, дальнейшее улучшение зафиксировано через 6 нед [33].

Интересные результаты получены в исследовании BEDIP (BENfotiamine in the treatment of DIabetic Polyneuropathy), проводившемся на протяжении 3 лет, в котором приняли участие 40 больных СД 1 и 2 типа с симптомами диабетической полиневропатии (длительностью менее 2 лет). В ходе испытаний сравнивали эффект монотерапии бенфотиамин (400 мг/сут) и плацебо. По сравнению с плацебо бенфотиамин в значительной степени уменьшил проявления симптомов невропатии в соответствии со шкалой болевых ощущений при невропатии [24].

Цель двойного слепого плацебо-контролируемого исследования BENDIP (BENfotiamine in DIabetic Polyneuropathy) – изучение эффективности и безопасности применения бенфотиамин для лечения диабетической полиневропатии [35]. 165 пациентов были случайно распределены по количеству применяемого бенфотиамин между следующими группами: 200 мг 3 раза в сутки (n=57), 100 мг 3 раза в сутки (n=55) и плацебо (n=53). Проведено сравнение результатов, полученных в трех группах, по шкале невропатических симптомов (Neuropathy Symptom Score) [36]. Через 6 нед приема лекарственного средства наибольшие улучшения продемонстрировала группа, принимавшая самую высокую дозу бенфотиамин [35], улучшения по шкале общих симптомов (Total Symptom Score) [37] выявлены в группе, принимавшей 600 мг бенфотиамин, хотя разница была незначительна. Наиболее эффективно препарат воздействовал на болевую симптоматику, затем на чувствительность, симптомы жжения и парестезии [35]. Терапию хорошо перенесли все пациенты.

Подытожим результаты исследования бенфотиамин:

- выраженность клинического эффекта бенфотиамин зависит от дозы;
- кратковременный прием (3-6 нед) оказывает значительное влияние на восприятие болевой чувствительности, пороги границ вибрационной чувствительности;
- бенфотиамин в высоких дозах (320 мг/сут) в комбинации с витаминами B_6 и B_{12} уменьшает проявления невропатической боли и улучшает вибрационную чувствительность уже через 3 нед, достигая максимума через 6 нед;

• двухнедельное лечение бенфотиамин в высоких дозах (320 мг/сут) в комбинации с витаминами группы В с его последующим приемом по 120 мг в течение 10 нед значительно улучшает скорость проведения нервного импульса по N. peroneus.

Альфа-липовая кислота. Усиленное образование супероксид-аниона приводит к сенсорной и автономной кардиальной невропатии. Более того, четверть пациентов с наиболее высоким уровнем супероксида в крови существенно больше подвержены риску смертельного исхода (HR=5,75) [17]. Следовательно, антиоксиданты могут быть действительно эффективными для лечения диабетической полиневропатии. В качестве такого антиоксиданта рекомендуется использовать альфа-липоевую кислоту, которая угнетает патологический процесс на ранних стадиях [38].

Альфа-липовая кислота уменьшает окислительный стресс и поэтому активирует ГАФДГ (рис. 2). Ее можно применять как парентерально, так и орально [38]. Мета-анализ 4 клинических испытаний (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) [39] выявил, что трехнедельное внутривенное введение альфа-липоевой кислоты (600 мг в сутки) существенно снижает уровень невропатического дефицита, симптомы невропатии, включая боль, парестезию, отсутствие чувствительности. Длительный оральный прием альфа-липоевой кислоты уменьшает симптомы невропатического дефицита, сердечной автономной невропатии [41], улучшает скорость проведения нервных импульсов по моторным и чувствительным нервам в нижних конечностях [40]. Как продемонстрировало исследование SYDNEY II, оральный прием в течение более 5 нед 600 мг/сут альфа-липоевой кислоты значительно снижает невропатические симптомы и уровень дефицита невропатической сенсорной чувствительности [42].

В начале лечения тяжелой диабетической полиневропатии рекомендуется вводить альфа-липоевую кислоту внутривенно на протяжении 5-15 дней в количестве 600 мг в сутки. Парентеральную терапию следует сочетать с оральным приемом альфа-липоевой кислоты (также 600 мг в сутки) [40]. При испытании на животных альфа-липоевая кислота уменьшала диабетические макро- и микрососудистые осложнения [43, 44].

Согласно последним предположениям экспертной группы по диабетической невропатии из Торонто альфа-липоевая кислота, вводимая внутривенно, является единственным эффективным лечением, подтвержденным несколькими испытаниями и метаанализами (при степени выраженности симптомов А) [19].

В небольшом исследовании, проводившемся среди пациентов с СД 1 типа, оценено влияние на патологические метаболические пути совместного орального применения в течение 4 нед бенфотиамин (300 мг 2 раза в сутки) и альфа-липоевой кислоты (600 мг 2 раза в сутки) [45]. В результате получены нормализация усиленного образования AGE, уменьшенной на 70% активности простациклинсинтазы, снижение уровня гексаамино-модифицированных белков в моноцитах на 40% [45].

Совместное использование патогенетически ориентированного и симптоматического лечения, вероятно, является благоприятной терапевтической стратегией для многих больных СД, особенно если имеет место невропатия (таблица) [46].

Заключение

Значительная часть пациентов с СД страдают от диабетической невропатии, которая снижает качество жизни и ожидаемую ее продолжительность. Патогенетически ориентированный терапевтический подход необходим для лечения СД и других диабетических осложнений. Его следует использовать также при диабетической полиневропатии. Нормализация уровня глюкозы крови и управление факторами риска, такими как гипертонзия и дислипидемия, – основные меры, применяемые в стратегии патогенетически ориентированной терапии. Однако данное лечение может быть дополнено комплексом альфа-липоевой кислоты и бенфотиамин, которые угнетают окислительный стресс и метаболические изменения, вызванные высоким уровнем глюкозы. Альфа-липоевая кислота уже используется для лечения диабетической полиневропатии во многих странах. Доказано, что бенфотиамин уменьшает количество нарушений, вызванных гипергликемией, а также значительно снижает проявления сенсорных невропатических симптомов, в частности боль, порог вибрационной чувствительности. На основании имеющихся научных данных патогенетически ориентированной терапии диабетической невропатии следует уделить больше внимания. Целесообразным является дополнительное использование сочетания альфа-липоевой кислоты и бенфотиамин.

Сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом высокого сердечно-сосудистого риска. Новые перспективы или прежние сомнения?

О связи между гипергликемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) известно в течение нескольких десятилетий. Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа подвержены повышенному риску возникновения серьезных неблагоприятных кардиальных событий (major adverse cardiac events, MACE), этот риск примерно вдвое выше, чем у пациентов без диабета. Известно, что пациенты с СД 2 типа имеют в 2-3 раза больше шансов заболеть инфарктом миокарда (ИМ), инсультом и, как следствие, имеют больший риск сердечно-сосудистой смерти, чем лица без диабета. Кроме того, больные диабетом подвержены гораздо более высокому риску развития сердечной недостаточности и дисфункции левого желудочка по сравнению с лицами без диабета. Несмотря на такую тесную взаимосвязь между нарушением углеводного обмена и развитием ССЗ, снижение факторов риска кардиоваскулярной патологии с использованием изменения образа жизни в сочетании с липидснижающей и антигипертензивной терапией в настоящее время расцениваются как более эффективные стратегии в снижении риска развития ССЗ у пациентов с СД 2 типа, чем контроль содержания глюкозы в крови. В этой статье будут представлены данные о сахароснижающих стратегиях и сахароснижающих препаратах и их влиянии на риск развития ССЗ. Такие важные аспекты в предотвращении сердечно-сосудистых рисков, как применение ингибиторов АПФ в качестве первой линии антигипертензивной терапии у больных СД или применение статинов у этой категории пациентов, являются абсолютно доказанными и не являются темой данной публикации.



Л.К. Соколова

Итак, что же мы знаем об эффекте интенсивной сахароснижающей терапии в предотвращении сердечно-сосудистого риска? Другими словами, снижает ли интенсивная сахароснижающая терапия риск возникновения и/или прогрессирования кардиоваскулярной патологии по сравнению с менее интенсивной нормализацией гликемии?

До последних нескольких лет мы располагали результатами только 4 крупных исследований, где оценивалось влияние более интенсивного контроля гликемии по сравнению с менее интенсивным снижением глюкозы на риск возникновения нестабильной стенокардии, ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых катастроф. Это Британское проспективное исследование (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) у людей с впервые выявленным СД 2 типа, Исследование по контролю сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) и исследование госпиталя ветеранов (Veterans Affairs Diabetes Trial, VADT) у людей с длительным СД 2 типа и дополнительными факторами риска ССЗ. Исследование UKPDS длилось 10 лет, а другие три исследования – от 3,5 до 5 лет. Во всех четырех исследованиях в группе интенсивного лечения был достигнут и поддерживался на достигнутом уровне гликозилированный гемоглобин (HbA1c) в ответ на более интенсивное снижение глюкозы. Однако ни одно из этих исследований не продемонстрировало четкого снижения сердечно-сосудистого риска. Тем не менее после проведения метаанализа результатов было отмечено достоверное снижение комбинированной конечной точки – ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть на 9%. Нужно отметить, что наиболее значимый вклад в получение таких результатов бы внесен благодаря исследованию ADVANCE, где в ходе пятилетнего наблюдения было достигнуто снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений на 10% ($p < 0,013$), некоторое, хотя и статистически недостоверное, снижение сердечно-сосудистой смертности – на 12% ($p < 0,12$), снижение общей

смертности на 7% ($p < 0,28$), выраженное снижение риска развития микрососудистых осложнений нефропатии – на 21% ($p = 0,006$) и макроальбуминурии – на 30% ($p < 0,001$).

Таким образом, главным итогом исследования ADVANCE следует признать значимость интенсивного гликемического контроля в предотвращении микрососудистых осложнений СД 2 типа. Доказательств эффективности интенсивной терапии в отношении профилактики основных макрососудистых заболеваний получено не было, хотя небольшую пользу авторы не исключают. Важно, что применение Диабетона MR позволило безопасно достичь целевого уровня HbA1c у большинства пациентов независимо от таких факторов, как возраст пациентов, давность заболевания, предшествующая сахароснижающая терапия, исходный уровень HbA1c, индекс массы тела. Полученные результаты позволили доказать клиническую и прогностическую эффективность Диабетона MR.

Возможные причины расхождения между результатами UKPDS и последующими клиническими исследованиями включают в себя более молодой возраст пациентов в популяции UKPDS; гораздо более широкое применение статинов, которые еще не использовались, когда UKPDS было начато; лучший профиль антигипертензивных препаратов в более поздних клинических исследованиях.

Досрочное окончание ACCORD в связи с увеличением смертности в группе интенсивного наблюдения заставило задуматься о стратегии снижения гликемии, однако до настоящего времени причины увеличения смертности остаются необъясненными. Установлено, что это не связано с развитием гипогликемии или интенсивностью снижения глюкозы. Также известно, что это не было связано ни с конкретными препаратами, которые были использованы, ни с увеличением веса, что могло бы иметь место в группе интенсивного лечения.

Особый интерес представляют данные долгосрочного наблюдения за пациентами, участвовавшими в исследованиях UKPDS и VADT. В исследовании UKPDS у впервые диагностированных больных СД 2 типа показано, что 10 лет интенсивного контроля гликемии снижают 20-летний риск развития ИМ, а также

смерти от всех причин. Исследование VADT показало, что около 5,6 года интенсивного контроля гликемии сокращает 10-летний риск развития сердечно-сосудистых событий. Эти данные, свидетельствующие о существовании «метаболической памяти», важны для клинической практики. Во-первых, потому, что раннее начало адекватной сахароснижающей терапии способно в перспективе снизить риск ССЗ. Во-вторых, для получения каких-либо результатов использования сахароснижающей терапии в плане замедления прогрессирования кардиоваскулярной патологии нужен период, превышающий 5 лет.

Что можно сказать о конкретных сахароснижающих препаратах и их влиянии на кардиоваскулярный риск?

Есть ли разница в кардиоваскулярных эффектах у препаратов, увеличивающих инсулинемии (инсулин, препараты сульфонилмочевин) по сравнению с препаратами, воздействующими на инсулинорезистентность (метформин, тиазолидиндионы)?

Ответ на этот вопрос в какой-то мере дал анализ результатов исследования BARI 2D. В исследовании принимали участие пациенты с СД с ангиографически подтвержденной коронарной болезнью сердца, все из которых были кандидатами на реваскуляризацию либо путем чрескожного коронарного вмешательства, либо путем аортокоронарного шунтирования. Затем случайным образом они были распределены в группы, где адекватный контроль гликемии достигался или секреторагами, или инсулинсенсибилизаторами. Исследование BARI 2D показало, что не было абсолютно никакой разницы в выживаемости и в возникновении осложнений в зависимости от того, каким препаратом достигался контроль гликемии.

В настоящее время арсенал сахароснижающих препаратов значительно расширился. Появившиеся в 2007 году спорные данные метаанализа кардиоваскулярной безопасности розиглитазона, где сообщалось о значительном увеличении риска развития ИМ и смерти, способствовали появлению рекомендаций FDA исследовать сердечно-сосудистую безопасность новых препаратов для лечения СД 2 типа. В результате было запланировано значительное количество клинических

исследований, целью которых является оценка кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов.

Метформин и препараты сульфонилмочевин не были подвержены такому тестированию на кардиоваскулярную безопасность.

Тиазолидиндионы, возможно, переживают сейчас ренессанс, особенно в свете завершившегося в этом году исследования IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke), где применение пиоглитазона у пациентов с инсулинорезистентностью привело к достоверному снижению на 24% риска возникновения инсульта или острого коронарного синдрома за 5 лет.

Инсулин, по сути, был испытан в крупном исследовании ORIGIN – Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (Исследование по изучению влияния гларгина на частоту случаев сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов с СД 2 типа). На основании проведенного анализа получены данные, свидетельствующие о том, что частота первичной комбинированной конечной точки – комбинации нефатального ИМ, нефатального инсульта или кардиоваскулярной смертности – была сопоставима в обеих группах. Эти данные свидетельствуют об отсутствии повышения или снижения частоты сердечно-сосудистых событий на фоне терапии инсулином гларгином по сравнению со стандартной терапией. Более того, целевой уровень тощаковой гликемии менее 5,3 ммоль/л показал нейтральный эффект на сердечно-сосудистые события, а также на смертность.

Что мы знаем о кардиоваскулярной безопасности ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)?

К настоящему времени мы располагаем данными трех крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, результаты каждого из которых представляют особый интерес. Прежде всего, это двойное слепое исследование по оценке влияния алоглиптина по сравнению со стандартной терапией на сердечно-сосудистые исходы (EXAMINE), что позволило оценить кардиоваскулярную безопасность алоглиптина у пациентов с СД 2 типа и очень высоким сердечно-сосудистым риском, недавно перенесших острый

коронарный синдром. Пациенты с СД 2 типа, перенесшие острый ИМ или нестабильную стенокардию в течение предшествующих 15-90 дней, были рандомизированы в группу терапии алоглиптином (n=2701) или плацебо (n=2679) в дополнение к имеющейся стандартной сахароснижающей и сердечно-сосудистой терапии. Длительность лечения составила до 40 месяцев (медиана 18 месяцев). Показано, что терапия алоглиптином имела полностью нейтральный эффект на риск развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта.

В исследовании SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Оценка сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД, принимающих саксаглиптин), оценившим сердечно-сосудистую безопасность ингибитора ДПП-4 саксаглиптина, исследователи ставили себе целью определить, не приводит ли добавление саксаглиптина к сахароснижающей терапии к увеличению риска смерти от ССЗ, а также рисков нефатального ИМ и ишемического инсульта по сравнению с плацебо; в том случае, если риски этих событий не увеличиваются, – определить, не снижаются ли эти риски по сравнению с плацебо.

Эффективность и безопасность саксаглиптина изучалась на большой группе пациентов с широким диапазоном уровня HbA1c в начале исследования (от 6,5 до 12%), длительным стажем диабета и высоким риском сердечно-сосудистых событий, причем эти больные принимали сахароснижающие препараты различных классов (за исключением инкретиновой терапии), в том числе в комбинации.

Риск смерти от ССЗ составил 7,3% в группе саксаглиптина и 7,2% в группе плацебо; риск всех нефатальных сердечно-сосудистых событий – 12,8% в группе саксаглиптина и 12,4% – в группе плацебо. При отдельном анализе для каждой конечной точки значимой разницы с плацебо также не выявлено, за исключением процента госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, риск которой был выше в группе саксаглиптина (3,5% за два года) по сравнению с плацебо (2,8% за 2 года, p=0,007).

Различий в общей смертности между двумя группами не выявлено, в том числе в подгруппе пациентов, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности. В этой подгруппе риск госпитализации тесно коррелировал с повышением уровня предсердного натрийуретического пептида, а также с наличием диагностированной сердечной недостаточности на момент начала исследования.

TECOS – двойное слепое рандомизированное (1:1) плацебо-контролируемое клиническое исследование, предусматривающее оценку сердечно-сосудистых исходов у 14671 пациента с СД 2 типа на фоне приема ситаглиптина 100 мг/сут по сравнению с приемом плацебо при добавлении их к проводимой более трех месяцев антидиабетической терапии (пероральные сахароснижающие препараты ± инсулин). Длительность терапии составила три года. Ситаглиптин показал отсутствие статистически достоверных различий по показателю частоты совокупных сердечно-сосудистых событий (смерти от ССЗ, нефатального ИМ, нефатального инсульта, нестабильной стенокардии, требующей госпитализации) по сравнению с обычным лечением без использования препарата (первичная конечная точка). Также в исследовании TECOS было продемонстрировано отсутствие увеличения числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в группе пациентов, получавших ситаглиптин, по сравнению с контрольной

группой, получавшей плацебо (вторичная конечная точка).

Недавно были представлены результаты исследования по сердечно-сосудистой безопасности короткодействующего агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), ликсисенатида – первые результаты исследований этого класса лекарственных средств. В исследовании участвовали 6068 больных СД 2 типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, перенесших острый коронарный синдром. Средний период наблюдения составил 2,1 года. Результаты исследования свидетельствуют о нейтральном эффекте на возникновение первичной конечной точки (МАСЕ) – кардиоваскулярная смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт. Кроме того, нейтральный эффект наблюдался по поводу сердечной недостаточности, требующей госпитализации.

Таким образом, результаты закончившихся крупных исследований по сердечно-сосудистой безопасности инсулина гларгин, ингибиторов ДПП-4 (саксаглиптин, алоглиптин, ситаглиптин) и агониста ГПП-1 короткого действия (ликсисенатид) подтвердили кардиоваскулярную безопасность исследуемых препаратов. Однако, к сожалению, ни один из этих препаратов не продемонстрировал значительных преимуществ по предотвращению сердечно-сосудистых катастроф и/или кардиоваскулярной смерти.

В отличие от этих испытаний положительные результаты исследования EMPA-REG стали неожиданностью.

17 сентября 2015 года эти данные были представлены на 51-й Ежегодной конференции Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета в Стокгольме, Швеция, и опубликованы в журнале The New England Journal of Medicine. Эмпаглифлозин продемонстрировал статистически значимое снижение (на 14%) риска трех основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий первичной комбинированной конечной точки: смертности от ССЗ, нефатального инфаркта или нефатального инсульта – при назначении в дополнение к стандартной терапии у пациентов с СД 2 типа с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий. Кроме того, прием препарата позволил снизить общий уровень смертности (снижение на 32%) и госпитализации по причине сердечной недостаточности (снижение на 35%).

26 января 2016 года в журнале European Heart Journal по результатам исследования EMPA-REG OUTCOME был опубликован анализ данных по хронической сердечной недостаточности (ХСН). Данные анализа свидетельствуют, что эмпаглифлозин снизил количество госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистую смертность независимо от наличия или отсутствия ХСН у пациентов на момент включения в исследование. Кроме того, эмпаглифлозин снизил комбинированный риск госпитализаций по поводу СН и риск смерти от СН на 39% и количество всех случаев госпитализации (все причины) на 11%.

Эффективность двух дозировок эмпаглифлозина в данном исследовании изучалась на фоне стандартной терапии. Это означает, что преимущество было отмечено для обеих дозировок, несмотря на назначение лечения по поводу диабета и (или) ССЗ (таких как антигипертензивные препараты и статины).

Как и многие другие исследования, EMPA-REG OUTCOME вызывает больше вопросов, чем дает ответов.

Расхождение кривых, свидетельствующее о преимуществах эмпаглифлозина, наблюдалось в ранние сроки после рандомизации и продолжалось с почти

постоянной скоростью на протяжении всего 3-летнего исследования, что вызвало активную дискуссию: чем можно объяснить такое раннее снижение кардиоваскулярной смертности и госпитализации по поводу СН у больных СД 2 типа высокого кардиоваскулярного риска?

По всей вероятности, это нельзя объяснить ни снижением гликемии, ни артериального давления, ни динамикой веса. Безусловно, препараты класса ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы-2 (SGLT2) влияют на эти параметры, однако для наступления возможного эффекта 3 месяцев явно недостаточно.

Можно предположить, что результаты исследования EMPA-REG OUTCOME могут быть обусловлены гемодинамическими эффектами препаратов класса ингибиторов SGLT2.

Наконец, вполне возможно, что могут быть некоторые специфические эффекты препарата на систему ренин-ангиотензин или на другие механизмы, связанные с ССЗ, которые мы пока не знаем.

В настоящее время рассматривается еще одна интересная гипотеза, связанная с метаболическими, а не гемодинамическими эффектами ингибиторов SGLT2. Умеренное повышение кетонов, которое наблюдается у пациентов, получающих ингибитор SGLT2, может быть обусловлено более эффективным окислением бета-гидроксипутирата. Именно бета-гидроксипутират может быть использован в качестве субстрата для производства энергии в почке и в сердце, причем этот механизм окисления является инсулиннезависимым.

И наконец, результаты закончившихся в этом году двух исследований по кардиоваскулярной безопасности длительно действующих агонистов ГПП-1.

LEADER – многоцентровое международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое было запланировано для оценки долгосрочных эффектов лечения лираглутидом. В течение 5-летнего периода наблюдения у пациентов с СД 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском была достигнута первичная конечная точка, подтверждающая безопасность лираглутида. Кроме того, наблюдалось статистически значимое снижение МАСЕ, а именно сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт регистрировались реже в группе пациентов, получавших лираглутид в дополнение к стандартному лечению. Частота побочных эффектов была аналогична тем, которые представлены в предыдущих клинических испытаниях с лираглутидом. Таким образом, еще один сахароснижающий препарат показал не только кардиоваскулярную безопасность, но и преимущества в лечении больных СД 2 типа высокого сердечно-сосудистого риска.

В еще одном исследовании по оценке сердечно-сосудистых и других долгосрочных результатов лечения семаглутидом у пациентов с СД 2 типа (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes, SUSTAIN-6) изучались долгосрочные сердечно-сосудистые результаты и другие конечные точки безопасности семаглутида в дозах 0,5 и 1,0 мг, который вводился подкожно один раз в неделю и сравнивался с плацебо при добавлении к стандартной терапии. В общей сложности в исследовании участвовали примерно 3300 человек с СД 2 типа, которые получали лечение в течение 104 недель.

Исследование достигло своей первичной конечной точки – была продемонстрирована не меньшая эффективность семаглутида по сравнению с плацебо

с точки зрения основных сердечно-сосудистых событий, а также статистически достоверное снижение кардиоваскулярного риска. В общей сложности в данном исследовании было зарегистрировано около 250 основных сердечно-сосудистых событий, которые определялись как наступление смерти от ССЗ, нефатального ИМ или нефатального инсульта.

Профиль безопасности семаглутида в исследовании SUSTAIN-6 соответствовал ожидаемому и не имел отличий от предшествующих клинических исследований с семаглутидом. Полностью результаты SUSTAIN-6 будут представлены 16 сентября 2016 года на конгрессе EASD (European Association for the Study of Diabetes) в Мюнхене.

В настоящее время продолжается значительное количество других исследований по сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов.

Для ингибиторов ДПП-4 это исследование с применением линаглиптина (CARMELINA, CAROLINA) и омариглиптина (OMNEON); для агонистов ГПП-1 – с применением экзенатида (EXSCEL), дулаглутида (REWILD), албиглутида (HARMONY), а также исследование FREEDOM с ITCA 650. Результаты исследований с представителями класса ингибиторов SGLT2 будут известны начиная с 2019 года. Это исследование с применением дапаглифлозина (DECLARE), канаглифлозина (CANVAS, CANVAS-R, CREDENCE), эртуглифлозина. Также продолжается исследование по оценке сердечно-сосудистых исходов с применением нового длительно действующего аналога инсулина деглудек (DEVOTE).

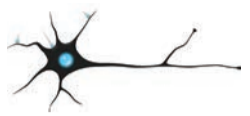
Резюме

Сейчас интереснейшее время в диабетологии. После многих лет «нейтральных» результатов клинических исследований в последние годы появились четкие данные о том, что, применяя сахароснижающие препараты, мы можем получить не только подтверждение их сердечно-сосудистой безопасности, но и рассчитывать на кардиоваскулярные преимущества при лечении больных СД высокого сердечно-сосудистого риска. Каждый год в течение следующих пяти и более лет будут опубликованы результаты текущих клинических исследований, которые, несомненно, будут иметь значительное влияние на алгоритмы лечения пациентов с СД 2 типа.

Литература

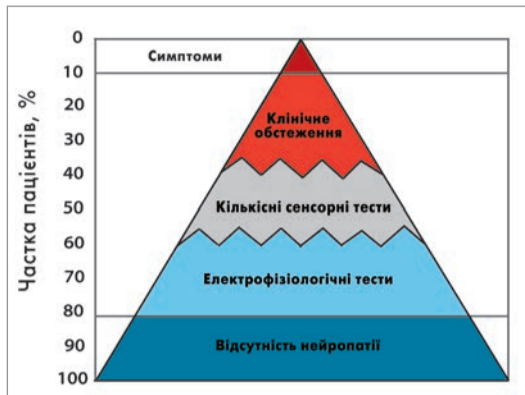
- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al; for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015; 373: 2117-2128.
- Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L. et al; for the IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2016; 374: 1321-1331.
- Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al; for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013; 369(14): 1317-1326.
- Green J.B., Bethel A., Armstrong P.W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015; 373: 232-242.
- White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al; for the EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013; 369(14): 1327-1335.
- Pfeffer M.A. et al. The Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome – The Results of ELIXA. Presented at the American Diabetes Association 75th Scientific Sessions. June 5-9, 2015; Boston, Massachusetts.
- Marso S.P. et al; for the LEADER Trial Investigators. Results of the Liraglutide Effect and Action in Diabetes – Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) Trial. Presented at American Diabetes Association 76th Annual Scientific Sessions. June 10-14, 2016.

Діабетична полінейропатія: актуальність, діагностика, лікування

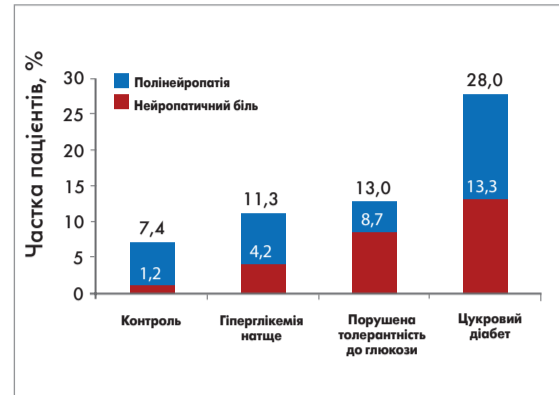


Дистальна симетрична діабетична сенсорно-моторна полінейропатія (часто скорочується до терміну «діабетична полінейропатія», ДПН) – комплекс симптомів та ознак дифузного ураження периферичних нервових волокон у пацієнтів з ЦД за умови виключення інших можливих причин нейропатії. Це найчастіша форма діабетичної нейропатії.

- Найпоширеніше хронічне ускладнення ЦД
- Провідний фактор ризику розвитку синдрому діабетичної стопи, що часто призводить до ампутації та передчасної смерті
- Майже кожен другий хворий з ДПН скаржиться на біль, нерідко нестерпний, що значно знижує якість життя
- При ЦД 1 типу ДПН зазвичай розвивається через багато років (>5) після початку захворювання, а при ЦД 2 типу може виявлятися вже на момент встановлення діагнозу чи навіть на етапі предіабету
- ДПН може розвиватися навіть на етапі предіабету
- Частота ДПН зростає із тривалістю ЦД та віку пацієнта



Частота виявлення діабетичної нейропатії у хворих на ЦД залежно від метода діагностики (V. Fonseca, R. Freeman, 2005)



Частота виявлення полінейропатії та нейропатичного болю в дослідженні MONICA/CORA (D. Ziegler et al., 2009)

Патогенез

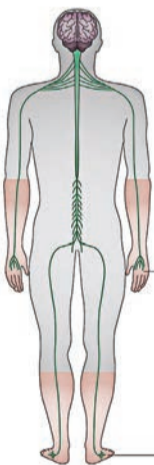


Діагностика

- Огляд ніг для виявлення сухості шкіри, гіперкератозу, мозолів, виразок тощо**
- Оцінка вібраційної чутливості (градуїтованим камертоном 128 Гц)**
- Оцінка тактильної чутливості (монофіламентом 10 г)**
- Оцінка пропріоцептивної чутливості (стійкість у позі Ромберга, координаційні проби)**
- Оцінка больової чутливості (голкою з тупим кінцем, одноразовою зубочисткою чи зубчатим колесом)**
- Оцінка сухожильних рефлексів (колінного, ахіллового)**
- Оцінка температурної чутливості (спеціальним приладом або почерговим дотиком металевою та гумовою частинами молоточка)**
- Оцінка судомоторної функції (за допомогою індикаторного пластиру)**
- Ортостатична проба (зниження АТ >30 мм рт. ст. при зміні положення з горизонтального на вертикальне)**
- Електро-нейроміографія**

NB! У пацієнта з підозрою на ДПН слід обов'язково перевірити наявність ознак автономної нейропатії (ортостатична проба, оцінка судомоторної функції)

Клінічна картина



Ураження за типом «шкарпеток»/«панчох» та «рукавичок»

Сенсорні симптоми:

- біль та парестезії (посилюються в спокої, особливо вночі)
- зниження чутливості (не помічені вчасно травми/опіки шкіри ніг та рук)
- порушення рівноваги

Моторні симптоми:

- «шльопаюча» хода, часті спотикання «на порожньому місці»
- порушення дрібної моторики рук
- судоми м'язів (кramпі)

NB! Зазвичай при ДПН першими з'являються та превають порушення поверхневої чутливості (причому спочатку на ногах, пізніше на руках). Порушення рівноваги (пропріоцептивної чутливості) та моторні симптоми виникають на більш пізніх стадіях та зазвичай виражені помірно. При значних парезах слід виключити інші причини нейропатії.



Диференційна діагностика

- Алкоголізм
- Аутоімунні захворювання
- Інфекції (ВІЛ, сифіліс та ін.)
- Гіпо-, гіпертиреоз
- Паранеопластичний синдром
- Спадкові нейропатії
- Дефіцит вітаміну В₁₂
- Хронічна ниркова недостатність
- Запальні демієлінізуючі нейропатії
- Екзогенні інтоксикації
- Хронічна печінкова недостатність
- Ятрогенні нейропатії (хіміотерапія)

NB! ДПН – це діагноз виключення! Не усунувши справжні причини ураження периферичної нервової системи неможливо надати пацієнту ефективну медичну допомогу

Фактори ризику

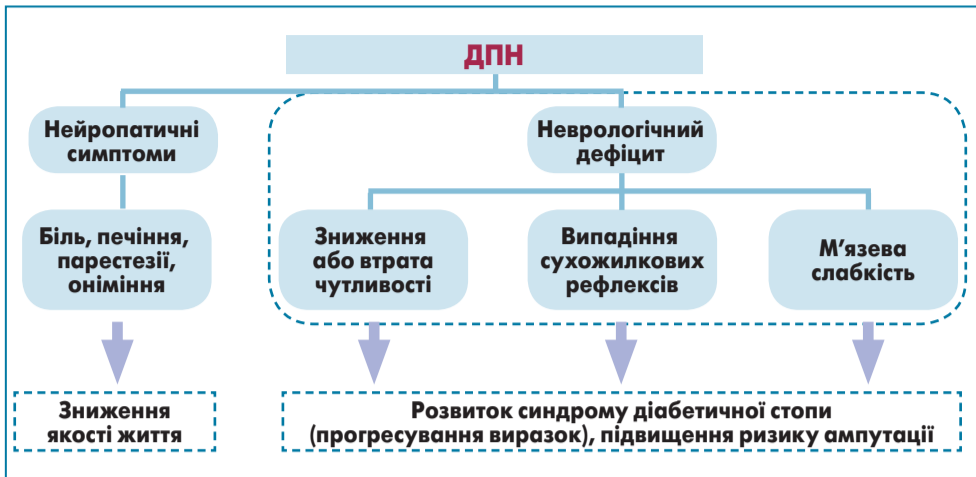
- Поганий глікемічний контроль
- Артеріальна гіпертензія
- Надмірне вживання алкоголю
- Велика тривалість ЦД
- Дисліпідемія
- Високий зріст
- Похилий вік
- Куріння
- Фенотип HLA-DR3/4

Оцінка тяжкості ДПН

Частота	Інтенсивність			
	немає	слабо	помірно	сильно
Рідко	0	1	2	3
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постійно	0	1,66	2,66	3,66

Оцініть чотири симптоми за цією шкалою: **біль, печіння, оніміння та парестезії**. Складіть показники та визначте тяжкість захворювання: менше 5 балів – легка, 5-10 балів – помірна, більше 10 балів – тяжка ДПН.

NB! За допомогою шкал TSS та NIS-LL (Neuropathy Impairment Score-Lower Limb, шкала оцінки неврологічного дефіциту) можна не тільки оцінити тяжкість захворювання, але й проводити моніторинг ефективності лікування

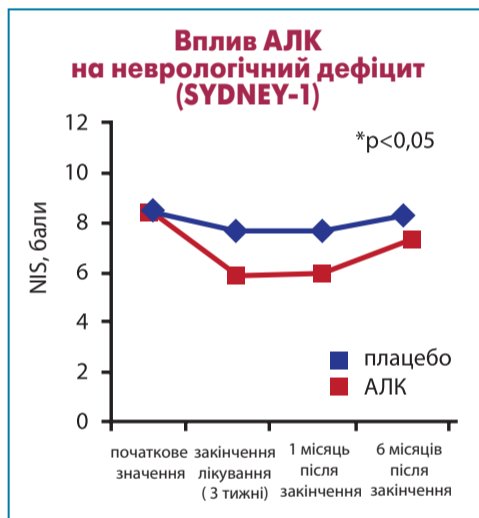
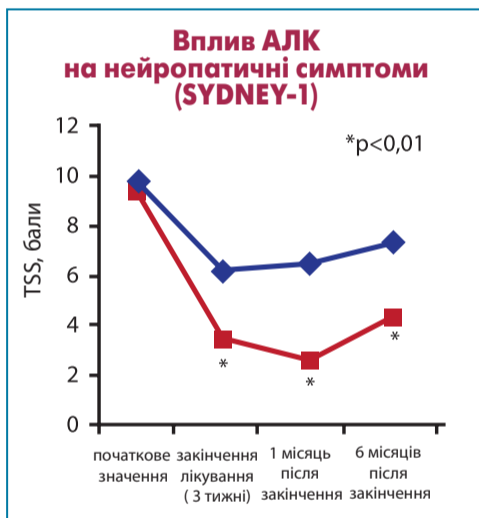


Терапія

- Етіотропна:** глікемічний контроль (HbA1c <7,0%)
- Патогенетична:** альфа-ліпоєва кислота, комплекс вітамінів групи В
- Симптоматична:** терапія больового синдрому (габапентин, прегабалін, антидепресанти, місцеві анестетики, капсаїцин, за відсутності ефекту – наркотичні аналгетики)

Альфа-ліпоєва кислота (АЛК)

- Вплив на ключову ланку патогенезу ДПН – оксидативний стрес
- Найбільша доказова база ефективності серед засобів патогенетичної терапії (масштабні контрольовані дослідження ALADIN 1, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, SYDNEY II, DEKAN, NATHAN I, NATHAN II)
- Доведена здатність зменшувати як позитивну симптоматику (біль, парестезії), так і неврологічний дефіцит
- Високий профіль безпеки (ендогенна біологічно активна сполука)



Особливості фармакокінетики Тіоктациду HR

Концентрація АЛК через 30 хв після прийому

Форма	Концентрація АЛК (мкг/мл)
Звичайні пероральні форми АЛК	Відсутня відповідь на лікування
Тіоктацид® HR	Стабільно висока концентрація

NB! Стабільна абсорбція препарату Тіоктацид® HR створює достатній рівень АЛК у плазмі крові кожного хворого, забезпечуючи очікуваний клінічний ефект

Адаптовано з: Bohm S. MMW Special. Munch med Wschr. 1999;141(Suppl):1-5.



Тіоктацид®
Ощущение жизни

Оригинальный препарат а-липоєвої кислоти другого покоління³

- Безопасная триметамоловая соль Тіоктацида Т обеспечивает удобный режим разведения^{1,2}
- Оптимальная абсорбция, благодаря технологии HR (high release)⁴
- Тіоктацид HR, обеспечивает терапевтический уровень липоєвої кислоти в плазме крови при пероральном приеме⁴

НОВАЯ ЭКОНОМИЧНАЯ УПАКОВКА

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Тіоктацид

Склад лікарського засобу: Тіоктацид® 600 Т: 1 ампула (24 мл) розчину містить триметамолову соль ліпоєвої кислоти 952,2 до вмісту 600 мг ліпоєвої (α-ліпоєвої) кислоти. Тіоктацид® 600 HR: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 600 мг ліпоєвої (α-ліпоєвої) кислоти. Показання. Лікування симптомів периферичної (сенсомоторної) діабетичної поліневропатії. Протипоказання. Пацієнти з чутливістю до ліпоєвої кислоти та інших компонентів препарату. Спосіб застосування та дози. Тіоктацид® 600 Т: внутрішньовенно вводити 1 ампулу на добу, у великій кількості вводити до 1200 мл на добу протягом 2-4 тижнів. Внутрішньовенне введення нерозведеного розчину слід проводити повільно за допомогою шприца для ін'єкцій і перфузора зі швидкістю не більше 2 мл розчину Тіоктацид® 600 Т в хв (час введення має становити 12 хвилин). Препарат вводить внутрішньовенно крапельно протягом 30 хв, перед цим ампулу препарату Тіоктацид® 600 Т розводити в 0,9% розчині натрію хлориду до 100-250 мл. Розчин, який вводиться пацієнту, необхідно замінювати від дії сонячного світла за допомогою алюмінієвої фольги. Заміщений таким чином розчин може зберігатися протягом 6 годин. Тіоктацид® 600HR: Дорослим призначають по 1 таблетці Тіоктациду® 600 HR один раз на добу приблизно за півгодини до першого прийому їжі. Препарат приймають натще, не розжовуючи і запиваючи достатньою кількістю води. Побічні реакції. В окремих випадках повідомлялося про шлунково-кишкові симптоми, такі як нудота, блювотиння, біль у шлунку, печіння, а також діарея; можуть спостерігатися алергічні реакції, такі як шкірний висип, кропивниця і свербіж; через підвищене засвоєння глюкози може знизитися рівень цукру в крові. У таких випадках описані симптоми подібні до гіпоглікемічних, що включають в себе запаморочення, пітливість, головний біль і розлад зору. При швидкому внутрішньовенному введенні можливі парадоксальні внутрішньочеревного тиску, затримка дихання. У деяких випадках після внутрішньочеревного введення спостерігають судини, дилатують. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. «МЕДА Менюфакчеринг ГмбХ», РП, UA/5289/01/01 від 25.11.2011, РП, UA/6616/01/01 від 19.07.2012.

Навчання пацієнта догляду за стопами

- Регулярно оглядати на предмет «непомічених» травм
- Кожного дня мити теплою водою з милом
- Ретельно витирати, особливо між пальцями
- Не носити зручне, закриті взуття
- Не ходити босоніж
- Не використовувати ножиці та леза для догляду (тільки пилочку та щипчики)
- Щодня змінювати шкарпетки
- Зволожувати шкіру спеціальними косметичними засобами

NB! Ці прості правила є надзвичайно важливими для профілактики синдрому діабетичної стопи

По матеріалам ChangingDiabetes-us.com

Доказова база ефективності АЛК базується на дослідженнях препарату Тіоктацид®

Дослідження	Пацієнти	Препарат	Кількість	Тривалість	Доза	Спосіб застосування
ALADIN 1 (1995)	ЦД 2 типу, 18-70 років	Тіоктацид® Т	328	3 тижні	100, 600 і 1200 мг/добу	Внутрішньовенно
ALADIN 2 (1999)	ЦД 1 та 2 типу, 18-74 роки	Тіоктацид® HR	65	2 роки	600, 1200 мг/добу	Перорально
ALADIN 3 (1999)	ЦД 2 типу, 18-65 років	Тіоктацид® Т Тіоктацид® HR	509	3 тижні + 6 місяців	600 мг внутрішньовенно 1 раз на добу протягом 3 тиж, надалі 600 мг перорально 3 рази на добу протягом 6 міс	Внутрішньовенно і перорально
ORPIL (1999)	ЦД 2 типу, 18-70 років	Тіоктацид® HR	24	3 тижні	600 мг 3 рази на добу	Перорально
SYDNEY 1 (2003)	ЦД 1 та 2 типу, 18-74 роки	Тіоктацид® Т	120	3 тижні	600 мг/добу протягом 15 днів	Внутрішньовенно
SYDNEY 2 (2006)	ЦД 1 та 2 типу, 18-74 роки	Тіоктацид® HR	181	5 тижнів	600, 1200 або 1800 мг/добу	Перорально
DEKAN (1997)	ЦД 2 типу, 18-70 років	Тіоктацид® HR	73	4 місяці	800 мг/добу	Перорально
NATHAN 1 (2007)	ЦД 1 та 2 типу, 18-74 роки	Тіоктацид® HR	460	4 роки	600 мг/добу	Перорально
NATHAN 2 (2004)	ЦД 1 та 2 типу, 18-74 роки	Тіоктацид® Т	478	3 тижні	600 мг/добу	Перорально

Схема лікування

1 ампула Тіоктацид® 600 Т на добу
або
3 таблетки Тіоктацид® 600 HR на добу протягом 15 днів

↓

Підтримувальна терапія Тіоктацид® 600 HR по 1 таблетці на добу

NB! Чим раніше розпочати лікування АЛК, тим більшого ефекту можна очікувати, оскільки з часом частка незворотних змін нервових волокон збільшується

Підготувала **Наталія Міщенко**

Причина № 3. Фармакологічні особливості ситагліптіна вигідно виділяють його серед інших інгібіторів ДПП-4

Клінічно значимі відмінності мають місце і всередині класу інгібіторів ДПП-4 – по хімічній структурі, селективності в відношенні фермента ДПП-4, шляхам виведення з організму (почечна або печеночна екскреція), періоду напіввиведення, спектру побічних ефектів і др.

Наприклад, у вилдагліптіна і саксагліптіна період напіввиведення значно менше, ніж у ситагліптіна і лінагліптіна, в результаті чого вилдагліптин необхідно приймати двічі в день, а у саксагліптіна кінця доби після прийому дози помітно знижується активність.

Ситагліптин і алогліптин – високоселективні інгібітори ДПП-4, а саксагліптин і вилдагліптин характеризуються середньою селективністю, тобто можуть інгібувати крім основної мішені (ДПП-4) і інші типи ДПП, які беруть участь не в регуляції вуглеводного обміну, а в інших фізіологічних процесах.

Ситагліптин, алогліптин і лінагліптин зв'язуються з ДПП-4 нековалентно, тому звільняється при диссоціації молекула препарату

і залишається активною. В результаті тривале перебування вільно циркулюючих в крові активних молекул препарату забезпечує стійке зниження активності фермента ДПП-4. В той же час саксагліптин і вилдагліптин зв'язуються з ферментом ковалентно, тому при гідролізі зв'язування звільняється неактивна форма, в результаті чого активність препарату знижується швидше.

Саксагліптин метаболізується в печінці, тому його дозу необхідно знизити при одночасному прийомі з інгібіторами цитохрому Р450 (антигрибкові засоби, еритромицин, флуоксетин і др.). При застосуванні інших інгібіторів ДПП-4 такої проблеми не виникає, так як вони не індують і не інгібують ферменти системи цитохрому Р450.

Причина № 4. Застосування ситагліптіна (діючої речовини препаратів Янувія™, MSD або Янумет™, MSD) цілком виправдане на всіх стадіях СД 2 типу

На сьогоднішній день ситагліптин є найбільш вивченим інгібітором ДПП-4, що доводить свою ефективність на різних етапах лікування СД 2 типу і у різних категоріях хворих. В багатьох дослідженнях він продемонстрував

ефективність як в монотерапії, так і в комбінації з іншими засобами зниження цукру.

Незважаючи на те, що метформін вважається препаратом першого вибору для початкової терапії СД 2 типу згідно з сучасними рекомендаціями, через протипоказання до його призначення або непереносимості частина пацієнтів потребує альтернативного препарату для початкової монотерапії. Для таких хворих ситагліптин є раціональним вибором. В клінічних дослідженнях, в яких ситагліптин порівнювали з плацебо, він забезпечував зниження рівня глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c) в середньому на 0,6-1%. Наприклад, в подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні V. Mohan і співавт. (2009) з участю 530 пацієнтів з СД 2 типу (початковий рівень HbA1c $\geq 7,5$ і $\leq 11\%$) монотерапія ситагліптіном впродовж 18 тижнів забезпечила зниження HbA1c на 1% ($p < 0,001$). Кінця періоду спостереження в групі ситагліптіна достовірно більше число пацієнтів досягло цільового рівня HbA1c по порівнянню з групою плацебо (20,6 vs 5,3% відповідно).

Як уже було зазначено вище, внаслідок прогресуючого характеру захворювання більшість пацієнтів рано або пізно потребують комбінованої сахароснижуючої терапії. Ситагліптин визнаний оптимальним партнером для метформіна, оскільки така комбінація дозволяє впливати на максимальну кількість ланок патогенезу СД 2 типу при високому рівні безпеки терапії. Оскільки метформін і ситагліптин мають різні механізми дії, їх комбінація значно перевищує за ефективністю монотерапію метформіном (в разі додавання ситагліптіна пацієнтам, які приймали метформін; рис. 1). Також комбінація ситагліптіна і метформіна є більш ефективною, ніж монотерапія кожною з цих препаратів при початковій комбінованій лічінні (рис. 2). Інтересно, що початок лікування СД 2 типу з фіксованої комбінації метформін + ситагліптин (Янумет™, MSD) суттєво покращує досягнення цільового рівня HbA1c порівнянню з метформіном і при меншій кількості побічних ефектів, таких як абдомінальна біль ($p = 0,002$) і діарея ($p = 0,021$) (рис. 3).

Слід зазначити, що комбінація метформіна і ситагліптіна забезпечує контроль глікемії, порівнянний з додаванням до метформіну производних сульфонілмочевини, при значно меншій кількості побічних ефектів (M.A. Nauck et al., 2007; R. Arachavaleta et al., 2011).

Також вивчена можливість додавання ситагліптіна до інсулінотерапії. Це дозволяє покращити контроль глікемії (рис. 4), а також зменшити дозу інсуліну і, відповідно, мінімізувати ризик асоційованих з інсуліном небажаних явищ – гіпоглікемії і набір ваги.

Ситагліптин – єдиний з інгібіторів дипептидилпептидази-4^{1,2}, нагороджений премією Галена:

в 2007 році – премія Галена США

в 2008 році – премія Галена Великобританія

в 2008 році – премія Галена Нідерланди



MedAdNews

В 2012 році препарати ЯНУВІЯ/ЯНУМЕТ були удостоєні звання «Препарати року» від видання Med Ad News³

Янумет
(ситагліптин/метформін)

Виразене зниження рівня HbA1c при застосуванні комбінації ситагліптин + метформін, стабільна вага та низький ризик гіпоглікемії у порівнянні з комбінацією сульфонілсечовина + метформін⁴



Матеріал затверджений до друку: квітень 2016 р. Матеріал дійсний до: квітень 2018 р. DIAB-1179392-0002. Авторські права компанії © 2016 ТОВ «УА «Про-Фарма».

MSD

Всі права захищені. Якщо у Вас з'явилися питання щодо продуктів MSD, Ви можете звернутися до нас за адресою: МСД Україна, БЦ «Горизонт Парк», вул. Миколи Амосова, 12, 3-й поверх, Київ, Україна, 03038, www.msd.ua, www.medical-msd.com. Зателефонувати: тел.: +38 (044) 393 74 80, факс: +38 (044) 393 74 81. Написати: medinfo@merck.com

PRO PHARMA

1. <http://www.prixgalien.com/en/02/03/4/the-netherlands.htm>
2. http://www.pharmweb.com/Features/Januvia_milestones.pdf
3. http://www.pharmavox.com/images/pdf/Januvia_0712.pdf
4. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al; for the Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled: on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2):194–205.

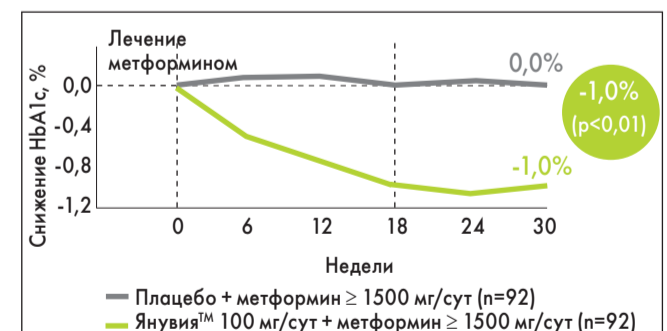


Рис. 1. Ефективність додавання ситагліптіна до метформіну (I. Raz et al., 2008)

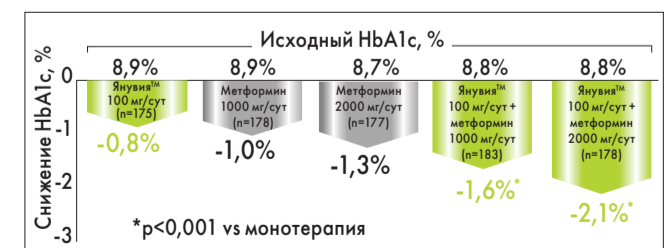


Рис. 2. Порівняння ефективності початкової монотерапії та початкової комбінованої терапії ситагліптіном і метформіном через 24 тижні лічіння (B.J. Goldstein et al., 2007)

Продолжение на стр. 32.

10 лет препарату Янувия и 10 убедительных причин сказать ему «да»

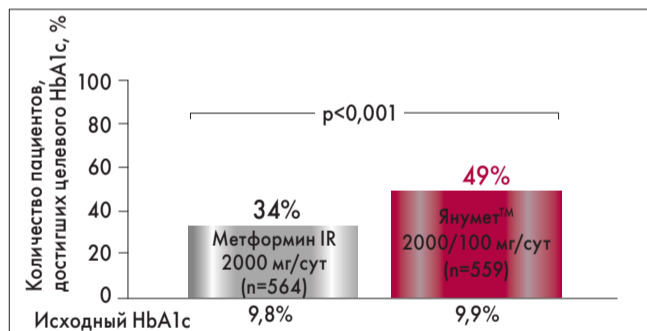
Продолжение. Начало на стр. 30.



Причина № 5. Терапия ситаглиптином характеризуется низким риском гипогликемии и стабильностью массы тела

Врачи до сих пор мало внимания уделяют проблеме гипогликемии у пациентов с СД 2 типа, а ведь ее актуальность в действительности очень сложно переоценить. Во-первых, частота гипогликемических состояний у пациентов с СД не только 1, но и 2 типа достаточно высока. Во-вторых, гипогликемия является серьезным экономическим бременем для общества, ведь средства расходуются не только на оказание неотложной помощи (глюкоза, глюкагон), но и на госпитализации (койко-места, работа персонала), дальнейшее усиленное наблюдение пациентов, более тщательный мониторинг гликемии, обучение, лечение обострений сопутствующих заболеваний, ассоциированных с гипогликемией и т.д. Нельзя не учитывать и непрямые затраты – временную утрату трудоспособности, потери вследствие ДТП, произошедших по вине пациентов с гипогликемией и т.д. В-третьих, гипогликемия оказывает выраженное негативное влияние на организм пациента, в том числе на головной мозг (повышен риск когнитивной дисфункции, судорог, психологических проблем, комы), сердце (инфаркт миокарда, аритмии), опорно-двигательный аппарат (падения, переломы, аварии и т.д.). И наконец, гипогликемия затрудняет достижение контроля диабета, поскольку не дает возможности подобрать сахароснижающую терапию адекватной интенсивности.

Наиболее важное преимущество ингибиторов ДПП-4 перед многими другими сахароснижающими препаратами – низкий риск гипогликемии, обусловленный особым, глюкозозависимым, механизмом их сахароснижающего действия. Чем выше уровень гликемии, тем сильнее эффект ингибиторов ДПП-4,



Побочные эффекты	Метформин (n=621)	Янувия™ (n=625)
Диарея	16,6%	12,0%*
Тошнота	6,3%	5,6%
Рвота	2,6%	2,9%
Боль в животе	3,9%	1,1%**

*p=0,021; **p=0,002

Рис. 3. Сравнение эффективности и безопасности стартовой монотерапии метформин и стартовой терапии комбинацией фиксированных доз ситаглиптина и метформина через 18 недель лечения (C. Reasner et al., 2011)

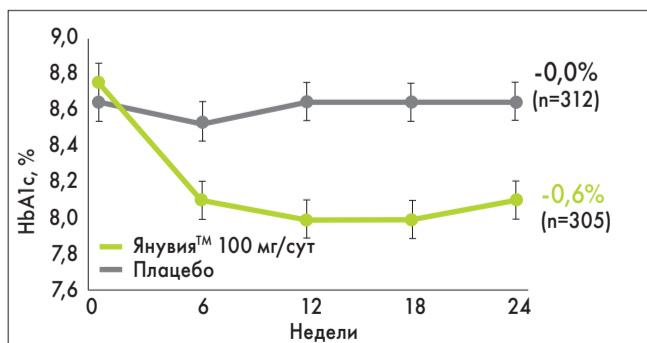


Рис. 4. Эффективность добавления ситаглиптина к инсулину у пациентов с СД 2 типа (T. Vilsboll et al., 2010)

а при нормализации уровня глюкозы инкретинопосредованная стимуляция секреции инсулина прекращается.

Еще одним важным преимуществом ингибиторов ДПП-4 (и ситаглиптина в частности) является нейтральность в отношении массы тела или даже небольшое снижение веса на фоне их применения. Это очень важно, поскольку ожирение усугубляет течение диабета, поэтому прибавки веса у таких пациентов следует избегать.

Особо ярко эти преимущества ингибиторов ДПП-4 проявляются по сравнению с производными сульфонилмочевины. Так, R. Arcehavaleta и соавт. (2011), сравнив ситаглиптин с глимепиридом при добавлении их к метформину, показали сопоставимую сахароснижающую эффективность этих препаратов при значительно большей частоте гипогликемий в группе глимепирида (22 vs 7% в группе ситаглиптина; $p < 0,001$). Кроме того, средняя масса тела пациентов в группе глимепирида увеличилась на 1,2 кг, а в группе ситаглиптина – уменьшилась на 0,8 кг (рис. 5).



Причина № 6. Ситаглиптин доказал полную кардиоваскулярную безопасность

С 2008 года, когда были опубликованы данные о существенном повышении риска инфаркта миокарда у больных СД 2 типа при применении розиглитазона, внимание всей диабетологической общественности обращено на кардиоваскулярную безопасность сахароснижающих препаратов. Производители новых противодиабетических лекарственных средств в соответствии с требованием FDA проводят масштабные клинические исследования по изучению их долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности, а более старые препараты продолжают изучаться независимыми исследователями.

Так, результаты целого ряда рандомизированных контролируемых и обсервационных исследований подкрепляют наши опасения относительно недостаточной кардиоваскулярной безопасности препаратов сульфонилмочевины (C.J. Currie et al., 2009; I. Tzoulaki et al., 2009; S. Wheeler et al., 2013; C.L. Roumie et al., 2012; C.L. Morgan et al., 2014). В одном из недавних исследований C.L. Morgan и соавт. (2014) ретроспективно проанализировали показатели общей смертности (первичная конечная точка) и частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

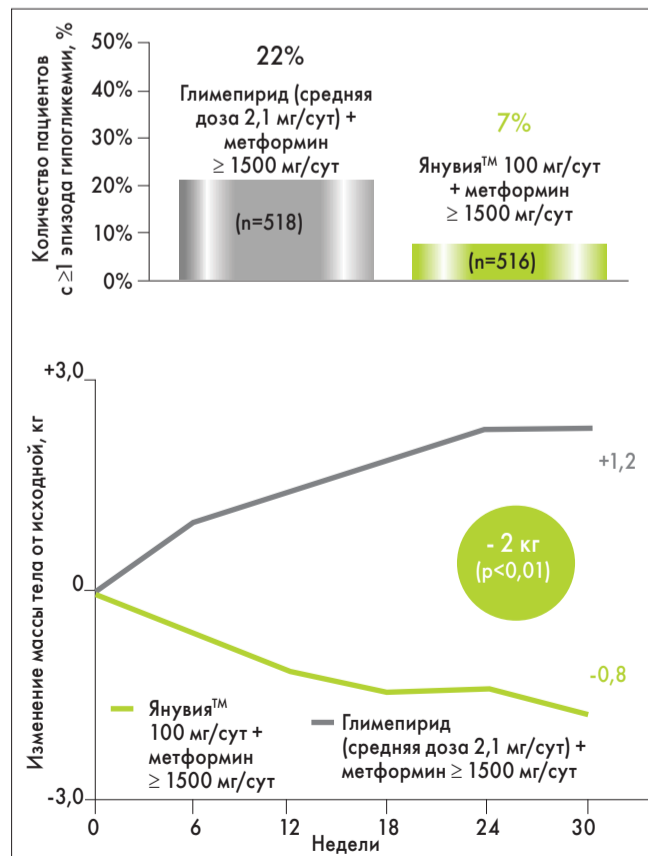


Рис. 5. Сравнение профиля безопасности (частоты гипогликемии и динамики массы тела) ситаглиптина и глимепирида при добавлении к метформину через 30 недель лечения (R. Arcehavaleta et al., 2010)

(вторичная конечная точка) у пациентов с СД 2 типа, получавших метформин или препараты сульфонилмочевины в качестве стартовой монотерапии. Они установили, что относительный риск смерти от любой причины оказался достоверно выше при терапии препаратами сульфонилмочевины по сравнению с метформином при применении трех различных аналитических подходов.

Эти же авторы (C.L. Morgan et al., 2014) в другом анализе сравнили влияние комбинированной терапии на сердечно-сосудистые исходы и смертность. Было установлено, что применение комбинации метформин + ингибитор ДПП-4 ассоциируется с достоверно меньшим риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин, чем лечение метформином в сочетании с препаратом сульфонилмочевины.

Что касается проспективных исследований новых сахароснижающих препаратов в соответствии с требованиями FDA, то результаты пока получены в целом благоприятные. Однако на репутации некоторых ингибиторов ДПП-4 оказалось небольшое пятно – повышение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Так, саксаглиптин в исследовании SAVOR-TIMI 53 достоверно повышал риск этого неблагоприятного события – на 27% по сравнению с плацебо (3,5 vs 2,8%, $p=0,007$). Подобная тенденция была отмечена и для алоглиптина в исследовании EXAMINE. Появившиеся практически сразу рассуждения о классовом побочном эффекте ингибиторов ДПП-4 остановили результаты TECOS, в котором ситаглиптин не только подтвердил общую кардиоваскулярную безопасность, но и продемонстрировал отсутствие повышения риска сердечной недостаточности и госпитализации по поводу нее. Таким образом, на сегодня ситаглиптин можно считать самым безопасным в отношении сердечно-сосудистых исходов ингибитором ДПП-4.



Причина № 7. Отсутствие других серьезных нежелательных явлений

Несколько лет назад над классами ингибиторов ДПП-4 и агонистов ГПП-1 нависла грозная туча: появились некоторые данные о повышении риска развития патологии поджелудочной железы на фоне их применения, таких как рак и панкреатит. К счастью, в отношении ингибиторов ДПП-4 тревога оказалась ложной. В частности, объединенный анализ 19 контролируемых исследований ситаглиптина с участием более 10 тыс. пациентов (S.S. Engel et al., 2013) показал полную безопасность ситаглиптина в отношении риска развития панкреатита и рака поджелудочной железы, а также другой онкопатологии. Проанализировав достаточно большую доказательную базу, регуляторные органы США и ЕС (FDA и EMEA) сделали заключение об отсутствии связи между приемом ингибиторов ДПП-4 и риском развития рака поджелудочной железы и панкреатита, о чем идет речь в их совместном заявлении от 27 февраля 2014 года.

Также в упомянутом анализе не было выявлено повышения частоты других серьезных побочных эффектов. На высоте оказалась и гастроинтестинальная переносимость, в отношении которой ситаглиптин был сравним с плацебо.

Таким образом, на сегодняшний день профиль безопасности и переносимости ситаглиптина можно кратко охарактеризовать как не дающий поводов для опасений.



Причина № 8. Ситаглиптин подходит практически всем пациентам с СД 2 типа

Согласно результатам исследований ситаглиптин является эффективным и безопасным у разных категорий пациентов, включая лиц пожилого/старческого возраста и пациентов с различной сопутствующей патологией.

Так, в исследовании N. Barzilai и соавт. (2011) ситаглиптин показал высокую эффективность у пожилых лиц с СД 2 типа (средний возраст участников составил 72 года), у которых он обеспечил снижение HbA1c в среднем на 0,7% по сравнению с группой плацебо при сопоставимой общей частоте нежелательных явлений.

Важным преимуществом ситаглиптина является возможность его применения при диабетической болезни почек, в том числе у больных на гемодиализе. Нарушение функции почек вынуждает врачей

корректировать дозы инсулина и ряда других антигипергликемических средств и с большой осторожностью применять их у таких пациентов из-за кумуляции и риска гипогликемии. Также почечная недостаточность ограничивает использование метформина из-за опасности развития лактатацидоза. Ситаглиптин безопасен у таких пациентов: при нарушениях функции почек легкой и средней степени его применяют в дозе 50 мг/сут, при тяжелой (клиренс креатинина <30 мл/мин) – 25 мг/сут. Кроме того, есть данные о том, что ситаглиптин способствует снижению альбумина в моче, что косвенно свидетельствует если и не об улучшении течения диабетической нефропатии, то как минимум об отсутствии негативного влияния на почки.

Ситаглиптин можно применять и при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести.

При ведении пациентов с сопутствующей патологией еще одним важным критерием выбора является отсутствие лекарственных взаимодействий. Ситаглиптин в отличие от других ингибиторов ДПП-4 практически не метаболизируется в печени (для него характерна исключительно почечная экскреция) и не имеет клинически значимых межлекарственных взаимодействий. Поэтому он может быть препаратом выбора для пациентов с сопутствующими заболеваниями, принимающих ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики и другие препараты.

Причина № 9. Хорошая переносимость и удобство лечения ситаглиптином как залог высокой приверженности лечению

Ситаглиптин обладает рядом характеристик, обеспечивающих удобство применения и высокий комплаенс – хорошая переносимость, а также пероральный и однократный прием в сутки.

Что касается первого пункта, то ранее уже отмечалось, что для ситаглиптина характерна очень низкая

частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, в связи с чем он может быть хорошей альтернативой для больных с непереносимостью метформина. В целом же можно смело сказать, что большинство пациентов не испытывают никаких неприятных явлений при лечении этим препаратом.

Переходя ко второму пункту, следует отметить, что обычно пациентам с СД 2 типа приходится принимать большое количество лекарств – для лечения основного заболевания, осложнений диабета, сопутствующей патологии, которая совсем не редкость с учетом пожилого возраста многих больных. В то же время хорошо известно, что пожилой возраст ассоциируется со снижением когнитивных функций, и забывчивость больного может сослужить нехорошую службу контролю диабета. Поэтому однократный прием в сутки – безусловное преимущество ситаглиптина, позволяющее повысить приверженность к лечению и, соответственно, его эффективность.

Что касается препарата Янумет™, то он принимается два раза в сутки из-за особенностей фармакокинетики метформина, что тоже вполне приемлемо с точки зрения влияния на комплаенс. При этом применение фиксированной комбинации значительно проще и удобнее для пациента, чем лечение двумя отдельными препаратами, и повышает приверженность к лечению.

Причина № 10. Янувия™/Янумет™ – один из лидеров в лечении СД 2 типа в мире

Все перечисленные выше преимущества ситаглиптина обеспечили ему огромную популярность в мире. С октября 2006 г., когда он был впервые введен в клиническую практику, было выписано около 100 млн рецептов на этот препарат, и на сегодняшний день он является самым часто назначаемым ингибитором ДПП-4 в мире.

По данным аналитической компании «Evaluate Pharma», ситаглиптин (Янувия™/Янумет™, MSD) в 2014 году находился на 10 месте в общем мировом рейтинге лекарственных средств по объему продаж в денежном выражении, а среди препаратов для лечения СД он занял второе место, уступив только инсулину гларгин. При этом потенциал для роста популярности ситаглиптина еще не исчерпан – по прогнозам экспертов «Evaluate Pharma» уже в 2020 году он скорее всего станет безусловным лидером в рейтинге противодиабетических средств.

Подготовила **Наталья Мищенко**

Настоящий материал предназначен только для медицинских специалистов и для распространения во время специализированных медицинских мероприятий и для печати в специализированных медицинских журналах (изданиях). Настоящая информация предоставлена Компанией в качестве профессиональной поддержки специалистам здравоохранения. Информация, относящаяся к любому продукту(ам), может не совпадать с Инструкцией по медицинскому применению препарата. Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данных по продуктам, рассматриваемых в настоящей публикации, до назначения.

Янувия™, Янумет™ – торговые марки компании Merck Sharp & Dohme Corp.

Материал утвержден к печати: октябрь 2016 г.
Материал действителен до: октябрь 2018 г.
DIAB-1197802-0000

Если у вас появились вопросы относительно продуктов MSD, пишите нам по следующему адресу: medinfo@merck.com либо обращайтесь на www.medical-msd.com: МСД Украина, БЦ «Горизонт Парк», ул. Николая Амосова, 12, 3 этаж, Киев, Украина, 03038, www.msd.ua



Написать: medinfo@merck.com
Позвонить: +38 (044) 393 74 80,
F: +38 (044) 393 74 81.
©2016 ООО
«УА «ПРО-ФАРМА».
Все права защищены.



Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів

медичної газети

«Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні

номери



Архів з 2003 року

Сучасні можливості патогенетичної фармакоterapiї діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії

Кардіоваскулярна автономна нейропатія (КАН) – одна з найбільш прогностично несприятливих і клінічно значущих форм автономної діабетичної нейропатії, яка діагностується незадовільно, може бути причиною ішемії коронарних судин, «німого» інфаркту міокарда; значно збільшує ймовірність синдрому «раптової смерті», може бути передвісником розвитку гострих порушень мозкового кровооток, причому навіть доклінічна стадія КАН збільшує ризик «раптової смерті». Рівень смертності при КАН досягає 50%, а наявність вегетативної дисфункції в клінічній картині цукрового діабету (ЦД) є ознакою незадовільного прогнозу (С.Т. Зубкова, Н.Д. Тронько, 2006; P. Valensi, 2015). Отже, пошук шляхів і способів ефективного лікування КАН є одним із пріоритетних завдань сучасної діабетології.

Згідно з сучасними уявленнями лікування автономної нейропатії, зокрема діабетичної КАН, повинно бути патогенетичним, безпечним і покращувати функцію автономної нервової системи. Очевидно, що на першому плані повинні бути заходи, скеровані на зменшення інсулінової резистентності (ІР), корекцію гіперглікемії, дисліпопротеїнемій (ДЛП), порушень метаболізму міокарда, кардіоміопатії, попередження та лікування тромбоемболії, симптоматичну терапію супутніх захворювань і синдромів (артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та аритмій). Патогенетичне лікування КАН при ЦД включає використання інгібіторів альдозоредуктази (ІАР); замісну терапію міоїнозитолом (МІ); використання блокаторів рецепторів кінцевих продуктів неферментативного глікування (РКПНГ); корекцію порушень транспорту і вмісту чинників росту в нервах; корекцію антинейрального аутоімунітету; корекцію процесів пригнічення ендоневральної перфузії з розвитком гіпоксії; використання інгібіторів протейнінази С (РКС); антиоксидантів і в першу чергу α -ліпоєвої кислоти (α -ЛК); жиророзчинного попередника вітаміну В₁ бенфотіаміну; γ -ліноленової кислоти (γ -ЛЛК), ацетил-L-карнітину; препаратів ω -3 поліненасичених жирних кислот (ω -3 ПНЖК); лікування ортостатичної гіпотонії тощо (D. Ziegler, 2010; V. Serhiyenko та співавт., 2016).

В таблиці наведено основні характеристики препаратів, які використовуються в патогенетичній терапії діабетичної КАН.

Інгібітори ІАР пригнічують поліоловий шлях обміну глюкози, попереджують зменшення редокс-потенціалів. Ізодибут – інгібітор сорбітолового шляху обміну глюкози успішно застосовується в якості патогенетичного засобу в лікуванні діабетичної нейропатії. Повідомляється, що толрестат у хворих на ЦД із симетричною полінейропатією сприяє покращенню показників кардіоваскулярних тестів (КВТ) автономних рефлексів і вібраційної чутливості. Призначення зенарестату протягом 12 міс супроводжувалось дозозалежними змінами щільності нервових волокон, збільшенням швидкості нервової провідності (ШНП), покращенням систолічної функції міокарда. Зопорестат – препарат із групи ІАР нової генерації – виявив достатню ефективність в експериментальних дослідженнях, однак досвід клінічного застосування цих препаратів не підтвердив їх ефективності в лікуванні діабетичної КАН (К.Е. Schemmel et al., 2010).

Замісна терапія МІ. Проведено поодинокі клінічні дослідження з вивчення ефективності МІ в лікуванні діабетичної нейропатії. Отримані результати є досить позитивними, однак потребують проведення подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень (D. Ziegler, 2010).

Аміногуанідин. Аміногуанідин покращує ШНП, посилює кровотік, пригнічує утворення КПНГ, затримує появу і розвиток альбумінурії. Аналіз результатів контрольованих клінічних досліджень виявив достатню високу ефективність аміногуанідину у хворих із діабетичною нейропатією, однак розвиток низки побічних ефектів став причиною відміни його застосування. Проте в клінічних дослідженнях аміногуанідин виявив значну токсичність і здатність провокувати розвиток аутоімунних захворювань (R. Singh et al., 2001). Використання похідних аміногуанідину супроводжується клінічною ефективністю і відсутністю небажаних побічних проявів. Отримані результати

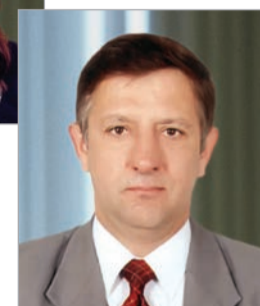
є багатообіцяючими, однак потребують проведення подальших клінічних плацебо-контрольованих досліджень.

Нейротрофічна терапія. Пригнічення експресії чинника росту нерву (nerve growth factor, NGF) і його рецепторів гальмує ретроградний аксональний транспорт NGF і зменшує активність дрібних демієлізованих нейронів, а також їх нейропептидів, в тому числі субстанції Р і ген-зв'язаного пептиду кальцитоніна – потужних вазодилаторів. Використання рекомбінантного людського NGF нормалізує концентрацію нейропептиду і запобігає розвитку сенсорної нейропатії в експерименті. Однак результати мультицентричних, плацебо-контрольованих досліджень заперечують позитивний вплив рекомбінантного людського NGF у хворих із діабетичною нейропатією (В.О. Сергієнко, 2012).

Антинейральный аутоімунітет. Внутрішньовенне призначення людського імуноглобуліну рекомендується



В.О. Сергієнко



О.О. Сергієнко

хворим із формами діабетичної периферичної нейропатії (ДПН), які пов'язані із ознаками антинейрального аутоімунітету. Однак це стосується переважно хворих із дефіцитом імуноглобуліну А. До побічних проявів слід віднести головний біль, розвиток анафілактичної реакції.

Пригнічення ендоневральної перфузії з розвитком гіпоксії. І. Експериментальні та поодинокі клінічні дослідження свідчать на користь ефективності вазодилаторів у покращенні ШНП, проте недостатньо інформації про їх вплив на перебіг ДПН при проведенні клінічних контрольованих подвійно-сліпих досліджень. Результати досліджень

Таблиця. Основні ланки патогенезу та можливості патогенетичної терапії КАН

Патогенетичні ланцюги КАН	Групи препаратів, представники	Переваги	Недоліки
Активіація поліолового шляху обміну глюкози, збільшення вмісту сорбітолу	ІАР (ізодибут, толрестат, зенарестат, зопорестат)	Позитивно впливають на функцію нерва (+)	Термін застосування обмежений. Обмеження при порушенні функції печінки і нирок. Не доведений ефект при КАН
Зменшення вмісту МІ	Замісна терапія МІ	Позитивно впливає на функцію нерва (+)	Експериментальні дослідження. Відсутні результати клінічних довготривалих подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень
Посилення неферментативного глікування білків	Аміногуанідин – блокатор рецепторів РКПНГ	Позитивно впливає на функцію нерва (+)	Наявність побічних ефектів. Відсутні результати клінічних довготривалих подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень
Порушення транспорту і вмісту чинників росту в нервах	Нейротрофічна терапія. Замісна терапія чинниками росту	Позитивно впливає на функцію нерва (+)	Наявність побічних ефектів. Відсутні результати клінічних довготривалих подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень
Наявність антинейрального аутоімунітету	Людський імуноглобулін для внутрішньовенного введення	Позитивно впливає на функцію нерва (+)	Наявність побічних ефектів. Відсутні результати клінічних довготривалих подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень
Пригнічення ендоневральної перфузії з розвитком гіпоксії	Вазодилатори (інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, антагоністи Ca ²⁺ , норадренергічні антагоністи, аналоги простагландинів, деривати нікотинової кислоти, антагоністи ендотеліну-1)	Позитивно впливають на функцію нерва (+)	Відсутні результати клінічних довготривалих подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень
	Екстракт гінкго-білоба	Комплексний ефект (венотонік, нейропротектор)	Не доведений ефект при КАН
Активіація РКС	Інгібітори РКС	Позитивно впливає на функцію нерва (+)	Експериментальні дослідження. Відсутні результати клінічних довготривалих подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень
Активіація ОС	Антиоксиданти – (α -ЛК), вітаміни із антиоксидантними властивостями (Е, А, С) вітамін Е, β -каротин	Патогенетичний ефект. Позитивний вплив α -ЛК на функцію нервового волокна доведений клінічно і електрофізіологічно. Безпечні у всіх вікових групах. Потенціюють дію цукрознижувальних препаратів	Протипоказані при вагітності і лактації
Порушення метаболізму вітамінів	Жиророзчинний попередник вітаміну В ₁ (бенфотіамін), комбіновані препарати вітамінів групи В (Мільгама)	Для жиророзчинних форм ефект підтверджений електрофізіологічно	Відсутні результати клінічних довготривалих подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень
Порушення метаболізму жирних кислот	α -ЛЛК, ацетил-L-карнітин	Позитивно впливають на функцію нерва (+)	Відсутні результати клінічних довготривалих подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень
	Препарати ω -3 ПНЖК	Позитивно впливають на функцію нерва (+)	Відсутні результати клінічних довготривалих подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень

особливостей впливу інгібіторів АПФ на показники варіабельності ритму серця (ВРС) у хворих на ЦД з КАН є діаметрально протилежними. Зокрема, призначення квінаприлу протягом 3 міс супроводжується статистично значущим посиленням парасимпатичної активності, а використання трандолаприлу протягом 12 міс не впливає на показники автономної функції міокарда. Однак більшість з цих фармакологічних агентів не володіють доведеними клінічними і електрофізіологічними позитивними ефектами, мають певні обмеження до застосування (G. Deli et al., 2013).

Пригнічення ендоневральної перфузії з розвитком гіпоксії. II. Екстракт гірко-білоба. Комплексний ефект (венотонік, нейропротектор). Не доведено ефект при діабетичній КАН.

Інгібітори протейнінази С. Результати доклінічних досліджень показали, що використання інгібіторів РКС сприяє попередженню патофізіологічних змін у судинах нирок і сітківки (N.V. Bishara, 2002). Однак на сьогодні відсутні фармакологічні агенти, що здатні блокувати «токсичні» ізоформи РКС.

Альфа-ліпоева кислота. Приймаючи до уваги, що одним з провідних патогенетичних механізмів нейропатії є оксидантний стрес (ОС), необхідність призначення антиоксидантів очевидна. Використання фізіологічних антиоксидантів, включаючи α -ЛК – потужну ліпофільну «пастку» вільних радикалів, сприяє попередженню нейроваскулярних порушень, забезпечує основу для патогенетично-обґрунтованого застосування α -ЛК в клініці, зокрема, лікуванні діабетичної КАН (Б.Н. Маньковський, 2012; Т.В. Мохорт, 2015).

Існують принаймні дві гіпотези щодо особливостей дії α -ЛК. Перша – сприяння зміни плинності мембрани, опосередковані сульфгідрильними групами α -ЛК. Друга, найбільш ймовірна гіпотеза, – здатність α -ЛК функціонувати в якості «очисника» радикалів. Зокрема, відомо, що антиоксидантна («очисна») активність у хворих на ЦД 2 типу пригнічена; глутатіон, пробукол, α -токоферол і α -ЛК запобігають пригніченню моторної і сенсорної нервової провідності, порушенням мікроциркуляції в нервовій тканині. Альфа-ліпоева кислота сприяє дозозалежній нормалізації ШНП, а також швидкості кровотоку в капілярах нервової тканини, збільшенню вмісту. Отже, одним з найбільш ймовірних механізмів покращення нейроваскулярних показників є посилення вільнорадикально-зв'язувальної активності.

Повідомляється, що щоденне вживання 800 мг α -ЛК протягом 4 міс супроводжується покращанням показників ВРС, інтервалу QT. Результати мультицентричного рандомізованого подвійного сліпого дослідження серед 460 хворих на ЦД з легкого та/або помірного ДПН, які перорально отримували 600 мг α -ЛК на добу (n=233) або плацебо (n=227) протягом 4 років, показали, що α -ЛК не впливає на первинну комбіновану кінцеву точку, однак сприяє клінічно значущому поліпшенню і профілактиці прогресування ДПН, добре переноситься хворими (D. Ziegler et al., 2011).

Нами обстежено 33 хворих на ЦД 2 типу із верифікованою функціональною стадією КАН у віці 50-59 років, тривалістю захворювання 1-6 років,

показниками глікованого Нb (HbA1c) $7,03 \pm 0,13\%$; систолічний артеріальний тиск (САТ) $143,5 \pm 1,83$ мм рт. ст., діастолічний АТ (ДАТ) $90,5 \pm 1,37$ мм рт. ст. Хворих на ЦД 2 типу та КАН було розподілено на дві групи, які протягом 3 міс крім дієтотерапії (стіл № 9) отримували пероральні цукрознижувальні препарати – ПЦП (n=15, контроль, перша група). Пацієнтам другої групи (n=18) призначено дієтотерапію (стіл № 9), ПЦП і 600 мг препарату α -ЛК (Тіогама®, Woerwag Pharma® GmbH & Co). Роботу проведено відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації (2004).

В результаті проведених досліджень виявлено наступні ефекти α -ЛК: сприяння позитивним статистично значущим змінам щодо зменшення препрандіальної глікемії, ІР – імунореактивного інсуліну (ІРІ), індексу ІР (НОМА-ІР); антиатерогенний вплив, а саме статистично значуще зменшення вмісту загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), показників коефіцієнту атерогенності (КА), підвищення вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ); зменшення концентрації чинників системного запалення і прозапальних цитокінів; лептину та показників співвідношення фактор некрозу пухлини- α /інтерлейкін-10 (ФНП- α /ІЛ-10); вмісту неактивного N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP); стану системи простагліцинів І₂-тромбоксан А₂ в крові.

Крім того, встановлено, що α -ЛК сприяє зменшенню «нейропатичного» подовження коригованого інтервалу QT (QTc), дисперсії інтервалу QT (QTd) і показників просторового кута QRS-T; збільшенню деяких часових і спектральних параметрів ВРС в активний і пасивний періоди доби; параметрів добового моніторування АТ (ДМАТ): зменшенню варіабельності САТ (SD САТ) в активний період доби, САТ, індексу площі артеріальної гіпертензії САТ (ІП АГ САТ), індексу часу артеріальної гіпертензії САТ (ІЧ АГ САТ) і SD САТ в пасивний період доби; параметрів добового моніторування жорсткості артерій: індексу аугментації в аорті (ІА ао) і швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) в активний і пасивний період доби, позитивній динаміці стану вегетативної нервової системи (ВНС). Отже, виявлені нами позитивні ефекти α -ЛК частково підтверджують її нейротропні, кардіо-, ангіо- і цитопротекторні властивості (В.О. Сергієнко, 2014). Таким чином, у α -ЛК, яка впливає на енергетичний метаболізм і редукцію ОС, відмічений значний потенціал, що зумовлює патогенетичну обґрунтованість для використання цього фармакологічного агента в лікуванні діабетичної КАН.

Бенфотіамін – жиророзчинний попередник вітаміну В₁. Існує достатня кількість експериментальних та клінічних досліджень, які дозволяють припустити, що гіперінсулінемія (ГІ), ІР, хронічна гіперглікемія при ЦД 2 типу негативно впливають на метаболізм тіаміну, зокрема, внаслідок пригнічення функціонального стану транспортерів тіаміну-1 (ТНТР-1) і ТНТР-2, активності транскеталази (ТК), що може призвести до накопичення інтермедіатів початкових стадій гліколізу – гліцеральдегід-3-фосфату (ГА-3-Ф), фруктозо-6-фосфату (Ф-6-Ф) і дигідроксиацетон-фосфату

(ДГА-Ф). Накопичення інтермедіатів в умовах хронічної гіперглікемії посилює продукцію вільних радикалів в мітохондріях, може ініціювати індуковані гіперглікемією метаболічні шляхи, які сприяють приєднанню судинних ушкоджень, в тому числі активації РКС, акумуляції КПНГ, активації шляхів біосинтезу гексозаміну, дикарбонільних сполук. Посилення активності РКС збільшує проникність судин, активує чинник росту ендотелію судин і провокує процеси тромбоутворення в судинах внаслідок гіперекспресії інгібітора активатора плазміногена-1. Активність РКПНГ, верифікована на кардіоміоцитах (КМЦ), перичитів і подоцитів, стимулює передачу пострецепторних сигналів, формування внутрішньоклітинних активних форм О₂ і гальмує експресію гена, що призводить до пошкодження функціонально-структурного стану судин. Стимуляція шляху дикарбонільних сполук сприяє подальшому збільшенню утворення КПНГ і порушенням функціонально-структурного стану КМЦ (K. Sriram et al., 2012; W.A. Nix et al., 2015). Отже, важливе значення у розвитку судинних захворювань, а також КАН при ЦД, ймовірно, належить патофізіологічним наслідкам пригнічення активності ТК і накопичення ГА-3-Ф, Ф-6-Ф і ДГА-Ф.

Гальмування тіаміном утворення КПНГ може бути пов'язане з так званним ефектом КПНГ-вимикача, тобто його здатністю розщеплювати b-дикарбонільних зв'язки, утворені в результаті процесів неферментативного глікування. Клінічний потенціал тіаміну (бенфотіаміну) в комплексі лікування хворих на ЦД і/або діабетичних мікро-, макросудинних порушень узгоджується з думкою, що при ЦД спостерігається дефіцит вітаміну В₁, індукований ОС і/або аутоокисненням глюкози, що сприяє окисненню тіаміну і утворенню біологічно-неактивних продуктів – тіохрому і оксидигідротіохрому. Зокрема, внутрішньоочеревинне введення мишам із стрептозотоциновим діабетом (СТД) бенфотіаміну супроводжується збільшенням показників співвідношення відновлений/окиснений глутатіон; не впливає на вміст глюкози і КПНГ і/або концентрацію карбонільних груп окисно-модифікованих білків; сприяє нівелюванню пролонгації часу піку скорочення, а також зменшенню вмісту Са²⁺ в саркоплазматичному ретикулумі; не впливає на показники концентрації неактивного внутрішньоклітинного Са²⁺. Отже, використання бенфотіаміну в «лікуванні» шурів із СТД супроводжується нівелюванням дисфункції міокарда на рівні клітини, що можна пояснити пригніченням процесів ОС, але не формуванням КПНГ і/або утворенням карбонільних груп окисно-модифікованих білків. Ця явна розбіжність в бенфотіамін-опосередкованому впливі щодо формування КПНГ і активації ОС вказує, що, ймовірно, інший (інші) механізм(и) можуть провокувати активацію ОС і дисфункцію процесів скорочення при ЦД. Можливими причинами є патологіологічні зміни метаболізму глюкози в цілому і активація РКС. Крім того, бенфотіамін може безпосередньо брати участь у регуляції метаболізму глюкози. Тіамін і бенфотіамін активують ТК – ключовий фермент пентозофосфатного шляху, тим самим полегшуючи перетворення ГА-3-Ф і Ф-6-Ф в пентозо-5-фосфати. Таким чином, бенфотіамін пригнічує процеси ОС в КМЦ, не впливає на стан формування

КПНГ, або утворення карбонільних груп окисно-модифікованих білків, що в цілому свідчить про здатність бенфотіаміну «рятувати» кардіоміоцити в умовах хронічної гіперглікемії, однак навряд чи впливати на формування КПНГ і/або утворення карбонільних груп окисно-модифікованих білків (L. Pacal et al., 2011; A. Adaikalakoteswari et al., 2012). Враховуючи здатність бенфотіаміну сприяти «жививанню» клітин та покращенню функціонування серцево-судинної системи при ЦД, необхідний подальший поглиблений аналіз механізмів дії і клінічного значення застосування бенфотіаміну в лікуванні КАН при ЦД.

Нами обстежено 32 хворих на ЦД 2 типу із верифікованою функціональною стадією КАН у віці 50-59 років, тривалістю захворювання 1-6 років, показниками HbA1c $7,0 \pm 0,13\%$; САТ $144,9 \pm 1,67$ мм рт. ст., ДАТ $90,7 \pm 1,24$ мм рт. ст. Пацієнтів з ЦД 2 типу та КАН було розподілено на дві групи, які протягом 3 міс крім дієтотерапії (стіл № 9) отримували ПЦП (n=15, контроль, перша група); друга група (n=17) – дієтотерапію (стіл № 9), ПЦП і препарат Бенфогамма® 300, Woerwag Pharma® GmbH & Co (300 мг/добу). Роботу проведено відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації (2004). В результаті проведених досліджень виявлено наявність/відсутність наступних ефектів бенфотіаміну: сприяння позитивним статистично значущим змінам щодо зменшення вмісту циркулюючого інсуліну, концентрації С-реактивного протеїну (вчСРП), ФНП- α , інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), тромбоксану В₂ (ТХВ₂), співвідношення ТХВ₂/6-keto-простагландин F_{1 α} , (ТХВ₂/6-keto-PGF_{1 α}); позитивний статистично значущий вплив щодо зменшення показників QTc, QTd і просторового кута QRS-T, збільшення високочастотного компоненту кардіоритму (НФ) в активний і пасивний період доби, зменшення ШППХ в пасивний період доби, позитивній динаміці стану ВНС у хворих на ЦД 2 типу з функціональною стадією КАН; відсутність статистично значущих змін вмісту HbA1c, препрандіальної глікемії, показників ліпідного обміну, лептину, ІЛ-8, ІЛ-10, співвідношення ФНП- α /ІЛ-10, концентрації NT-proBNP і 6-ketoPGF_{1 α} , показників ДМАТ в активний і пасивний період доби, показників ригідності артерій в активний період доби, ІА ао, індексу аугментації у плечовій артерії (ІА бр) в пасивний період доби. Таким чином, виявлені позитивні ефекти бенфотіаміну частково підтверджують його нейротропні, кардіо-, ангіо- і цитопротекторні властивості (В.О. Сергієнко, 2015).

Широкий терапевтичний потенціал бенфотіаміну дозволяє ефективно використовувати препарати, що містять жиророзчинні похідні тіаміну, з метою регуляції активності вільно-радикальних процесів; корекції дисфункції ендотелію при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ); стабілізації клінічного та антиоксидантного ефектів. Бенфотіамін, сприяючи підвищенню активності ТК, перешкоджає активації патофізіологічних механізмів шляхом переорієнтації напрямку метаболізму Ф-6-Ф і ГА-3-Ф; здатний сприяти корекції нейронального і судинного дефіциту за допомогою процесів, які відбуваються за участі оксиду азота (NO), що має значний терапевтичний потенціал для лікування ССЗ.

Продовження на стор. 37.



Тіогама®

меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти

- ✦ Оптимальна добова доза 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти у флаконі та таблетці^{1,2}
- ✦ Входить у стандарти лікування діабетичної полінейропатії³
- ✦ Зменшує оксидантний стрес^{1,2}

Ціну знижено до
-30%*



Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® таблетки. Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01 від 02.09.2013. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Діюча речовина:** α -ліпоєва кислота; 1 таблетка містить α -ліпоєвої кислоти 600 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α -ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бічного ланцюга та кон'югування. Період напіввиведення Тіогами® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають внутрішньо цілими, запиваючи достатньою кількістю води. Добова доза — 1 таблетка Тіогами® (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування — 1–4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами® Турбо для інфузій. Надалі слід продовжити прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одночасний прийом їжі може перешкоджати всмоктуванню препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази, при мальабсорбції, тобто порушення всмоктування глюкози та галактози. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. Метаболічні порушення: зниження рівня цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме — запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, утруднене дихання. Інші: екзема. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо. Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01 від 29.07.2014. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Діюча речовина:** α -ліпоєва кислота; 50 мл розчину містять 1,2% меглюмінову сіль α -ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакологічні властивості.** α -ліпоєва кислота зазнає значних змін при первинному проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α -ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бокового ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® Турбо із сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язку з тим, що α -ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакони слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів тіоктової кислоти у дозі 600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату, серцева та дихальна недостатність, гостра фаза інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, дегідратація, хронічний алкоголізм та інші стани, які можуть призводити до лактоацидозу. **Категорія відпуску.** За рецептом.

* Internal information.

1. Шавловська О.А. Тіоктова кислота: антиоксидантна терапія неврологічних захворювань. РМЖ. Ендокринологія. 2014. 2. Галієва О.Р. і співавт. Лікування діабетичної нейропатії. РМЖ. 2005. 3. Міщенко Т.С., Романова І.П. Основні принципи лікування діабетичної полінейропатії. Здоров'я України. 2010.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.



Представництво компанії «**Вюрваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ**», Німеччина.
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

В.О. Сергієнко, к.мед.н., доцент; О.О. Сергієнко, д.мед.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Сучасні можливості патогенетичної фармакоterapiї діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії

Продовження. Початок на стор. 34.

Гамма-ліноленова кислота. Вазоактивні протаноїди, метаболіти арахідонової кислоти і дигомо- α -ЛЛК, зокрема простагландини, та інші ейкозаноїди необхідні для забезпечення фізіологічного перебігу процесів ШНП і кровотоку. В результаті подвійно-сліпого плацебо-контрольованого дослідження встановлено, що призначення хворим із ДПН γ -ЛЛК супроводжується позитивною динамікою клінічного перебігу захворювання, а також посиленням ШНП, однак відсутні результати клінічних довготривалих досліджень.

Ацетил-L-карнітин. L-карнітин – есенціальний кофактор метаболізму жирних кислот, човник в переміщенні кінцевих продуктів пероксимального окиснення жирних кислот в мітохондріях; модулятор внутрішньомітохондріального відношення ацил-коензим А/коензим А. Провідна роль L-карнітину полягає в посиленні метаболізму вільних жирних кислот (ВЖК), однак існують експериментальні дані про активацію L-карнітином метаболізму глюкози. Вважається, що ЦД 2 типу характеризується порушенням обміну L-карнітину в мітохондріях. В результаті декількох досліджень виявлено, що призначення L-карнітину сприяє деякому покращенню енергозабезпечення і функціонування лівого шлуночка (ЛШ). Пропіоніл-L-карнітин сприяє покращенню функціонального стану, використання в якості енергії окиснення глюкози в ураженому міокарді шурів (не дивлячись на збільшений рівень ВЖК). Включення L-карнітину в режим харчування діабетичних мишей з ожирінням сприяє збільшенню рівня ацил-карнітину в плазмі крові, посмугованих м'язах, печінці та жировій тканині; активності піруватдегідрогенази в посмугованих м'язах; призначення комплексу цинк-карнітин зменшує гіперглікемію та покращує толерантність до глюкози (R.M. Witteles, M.V. Fowler, 2008). Інфузія L-карнітину за допомогою гіперінсулінемічної-еуглікемічної помпи покращує контроль глікемічного профіля, знижує концентрацію циркулюючих ліпідів. Призначення L-карнітину протягом 3 або 6 міс вперше діагностованим хворим на ЦД 2 типу з порушеннями ліпідного обміну супроводжується статистично значущим зменшенням рівня ліпопротеїну (ЛП) (а) в плазмі крові. Результати подвійно-сліпого плацебо контрольованого дослідження у пацієнтів з верифікованою гіперЛП (а) виявили, що призначення L-карнітину (2 г/добу) сприяє значному зменшенню концентрації ЛП (а) в плазмі крові; включення L-карнітину в режим харчування пацієнтів з вперше виявленим ЦД 2 типу супроводжується аналогічними змінами; комбінування L-карнітину із симвастатином (20 мг/добу) сприяє більш значному зменшенню концентрації ліпідів, зокрема тригліцеридів (ТГ) і ЛП (а), ніж монотерапія статинами. Отже, L-карнітин може використовуватись в якості одного з компонентів ліпід-модифікуючої терапії у хворих на ЦД 2 типу з КАН (R.A. Power et al., 2007; V. Serhiyenko та співавт., 2016).

Довголанцюгові ω -3 ПНЖК (ДЛ ω -3 ПНЖК). Позитивний зв'язок між споживанням ДЛ ω -3 ПНЖК, які знаходяться у риб'ячому жирі, та низькою поширеністю ішемічної хвороби серця був уперше виявлений у 1980 р. Н.О. Bang, J. Dyerberg у гренландських ескімосів, що, на думку авторів, є результатом постійного споживання риби і/або морепродуктів. Відомо, що ці традиційні продукти харчування ескімосів містять велику кількість ω -3 ПНЖК з риб'ячого жиру (С20-С22_(ω -3)). Загальне добове споживання ω -3 ПНЖК з їжею в США становить приблизно 1,6 г, причому на α -ЛЛК припадає близько 1,4 г/добу, ейкозапентаєнової (ЕПК) і докозагексаєнової кислоти (ДГК) – 0,1-0,2 г/добу. Оскільки коефіцієнт конверсії α -ЛЛК в ЕПК і ДГК коливається в межах 0,2-15%, загальна кількість доступних для організму ЕПК і ДГК в раціоні харчування в цілому значно нижча рекомендованої (P.C. Calder, 2013).

Одна з гіпотез механізму впливу ω -3 ПНЖК на ритм серця базується на тому, що ω -3 ПНЖК знижують рівень ДАТ, що сприяє більш повільному ритму серця. Омега-3 ПНЖК можуть стимулювати продукцію NO, що збільшує вазодилатацію великих артерій і судин та, відповідно, знижує ДАТ; сприяти збільшенню фракції викиду ЛШ за рахунок підвищення наповнення шлуночків під час діастолі і тим самим забезпечувати енергозберігаюче діастолічне розслаблення. Омега-3 ПНЖК позитивно впливають на рівень електричного порогу, за якого викликається фібриляція шлуночків, сприяють зниженню вмісту ТХВ₂, покращенню кровотоку і зниженню «жорсткості» стінки судин. Крім того, ω -3 ПНЖК змінюють провідність іонних каналів у мембранах КМЦ і тим самим запобігають розвитку аритмії. Призначення ω -3 ПНЖК сприяє підвищенню ВРС, а нормалізація параметрів ВРС поєднується з низьким ризиком «раптової» смерті. Аналіз результатів перехресного дослідження у хворих на ішемічну хворобу серця виявив, що щоденне вживання 3 і/або 6 г ЕПК і ДГК сприяє підвищенню варіабельності RR-інтервалів; при цьому зменшення співвідношення LF/HF свідчить про пригнічення активності симпатичної нервової системи (J.H. Christensen, 2011).

Нами обстежено 36 хворих на ЦД 2 типу із верифікованою функціональною стадією КАН у віці 50-59 років, тривалістю захворювання 1-6 років, показниками HbA1c 7,04 \pm 0,12%; САТ 144,8 \pm 1,79 мм рт. ст., ДАТ 91,7 \pm 1,29 мм рт. ст. Хворих на ЦД 2 типу та КАН було розподілено на дві групи, які протягом 3 міс крім дієтотерапії (стіл № 9) отримували ПЦП (n=15, контроль, перша група); друга група (n=21) – дієтотерапію (стіл № 9), ПЦП і препарат ω -3 ПНЖК, який вміщує в одній капсулі близько 90% етилових ефірів ДЛ ω -3 ПНЖК (1000 мг), зокрема етилових ефірів ЕПК – 460 мг, ДГК – 380 мг і 4 мг α -токоферолу ацетата. Роботу проведено відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації (2004).

В результаті проведених досліджень встановлено, що використання препарату ω -3 ПНЖК протягом 3 міс не супроводжується статистично значущими змінами концентрації HbA1c, препрандіальної глікемії, IPI, параметрів НОМА-ІР у хворих на ЦД 2 типу і КАН, а також в контрольній групі. Омега-3 ПНЖК, на відміну від отриманих показників у хворих контрольної групи, сприяють статистично значущому зменшенню концентрації ТГ, параметрів КА, збільшенню вмісту ХС-ЛПВЩ, однак суттєво не впливають на динаміку концентрації ЗХС, а також ХС-ЛПНЩ в крові пацієнтів з ЦД 2 типу і функціональною стадією КАН. Призначення ω -3 ПНЖК хворим на ЦД 2 типу з функціональною стадією КАН сприяє статистично значущому зменшенню вмісту вчСРП, лептину, ФНП- α , показників ФНП- α /ІЛ-10, концентрації NT-proBNP, ТХВ₂, співвідношення ТХВ₂/6-ketoPG_{1 α} , збільшенню вмісту 6-ketoPG_{1 α} і в той же час не супроводжується суттєвою динамікою вмісту ІЛ-10. Використання ω -3 ПНЖК сприяє статистично значущому зменшенню QTc, QTd і просторового кута QRS-T і не супроводжується суттєвими змінами показників QTd, а в контрольній групі не виявлено їх позитивної динаміки. Омега-3 ПНЖК, на відміну від результатів, отриманих в контрольній групі, сприяють статистично значущому збільшенню часових параметрів ВРС: середніх NN за 5-хвилинний проміжок часу (SDANNi), стандартного відхилення всіх NN-інтервалів (SDNN) і кореня квадратного середнього від квадратів різниці послідовних RR-інтервалів (RMSSD); спектральних параметрів ВРС: низькочастотного компонента кардіоритму (LF), HF і співвідношення LF/HF, в той же час не впливають на дуже низькочастотний компонент кардіоритму (VLF) в активний і пасивний періоди доби. Омега-3 ПНЖК сприяють статистично значущому зменшенню показників ІА ао і ШППХ в активний і пасивний періоди доби; параметрів ДАТ, а також ІП АГ ДАТ, ІЧ АГ ДАТ та SD ДАТ, в той же час не впливають на параметри САТ, ІП АГ САТ, ІЧ АГ САТ і SD САТ в активний і пасивний періоди доби. Призначення препарату ω -3 ПНЖК сприяє покращенню стану ВНС, зокрема статистично значущому зменшенню кількості балів (згідно з опитувальником А.М. Вейна).

Бенфотіамін, α -ЛК і ω -3 ПНЖК в лікуванні діабетичної КАН. Нами обстежено 43 хворих на ЦД 2 типу із функціональною стадією КАН у віці 50-59 років, тривалістю ЦД 1-6 років; HbA1c 6,96 \pm 0,1%; САТ 144,9 \pm 1,0 мм рт. ст. і ДАТ 90,9 \pm 0,83 мм рт. ст. Хворих розподілили на дві групи, які протягом 3 міс крім дієтотерапії (стіл № 9) отримували ПЦП (n=15, контрольна); друга група (n=28) – дієтотерапію (стіл № 9), ПЦП і 300 мг/добу бенфотіаміна, 600 мг α -ЛК/добу і одну капсулу/добу препарату ω -3 ПНЖК. Роботу проведено відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації (2004).

В результаті проведених досліджень виявлено, що комбінування бенфотіаміну, α -ЛК і ω -3 ПНЖК в лікуванні

хворих на ЦД 2 типу з функціональною стадією КАН сприяє статистично значущому зменшенню препрандіальної глікемії, циркулюючого інсуліну і НОМА-ІР; концентрації ЗХС, ТГ, ХС-ЛПНЩ, показників КА; концентрації вчСРП, лептину, ФНП- α , співвідношення ФНП- α /ІЛ-10; концентрації NT-proBNP; показників QTc, QTd і QRS-T; циркадного індексу (ЦІ) HF і ЦІ LF/HF; статистично значущому збільшенню ХС-ЛПВЩ; показників SDNN, SDANNi і RMSSD; спектральних параметрів ВРС в активний період доби: VLF, LF і HF-компоненти кардіоритму; LF-компоненти кардіоритму в пасивний період доби; параметрів HF-компоненти; ІА ао в активний період доби; параметрів ІА бр; показників ШППХ в активний період доби; ІА ао в пасивний період доби; показників ІА бр, а також ШППХ в пасивний період доби, в той же час не впливає на вміст ІЛ-10, співвідношення LF/HF, показники VLF-компоненти кардіоритму, ЦІ VLF і ЦІ LF. Комбінування бенфотіаміну, α -ЛК і препарату ω -3 ПНЖК у хворих на ЦД 2 типу з КАН супроводжується найбільш вираженими позитивними статистично значущими змінами стану ВНС. Отже, комбіноване використання бенфотіаміну, α -ЛК і ω -3 ПНЖК у хворих на ЦД 2 типу з функціональною стадією КАН сприяє найбільш виразним позитивним статистично значущим змінам метаболічних і функціональних порушень. Отримані результати дозволяють вважати, що ефективність комбінованої терапії бенфотіаміном, α -ЛК і ω -3 ПНЖК не пов'язана із станом компенсації захворювання, а є результатом безпосереднього впливу цих фармакологічних агентів на досліджувані показники, що обґрунтовує доцільність її використання в лікуванні функціональної стадії КАН у хворих на ЦД 2 типу.

Отже, призначення протягом 3 міс бенфотіаміну 300 мг/добу, що характеризується нейротропними, ангіо- і цитопротекторними, антиоксидантними властивостями; α -ЛК 600 мг/добу, що має потужні антиоксидантні властивості, і однієї капсули/добу препарату ω -3 ПНЖК, який крім гіполіпемічного ефекту має антиоксидантні, антиаритмічні, протизапальні, імунокорегуючі, антикоагулянтні та інші властивості, дозволяє одночасно впливати на різні ланки патогенезу КАН при ЦД 2 типу та ефективно усувати дисфункцію ВНС. Запропонована схема лікування дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на ЦД 2 типу з КАН за відсутності побічних явищ, отримати більш виражений позитивний і стійкий ефект.

Перспективні напрямки лікування діабетичної КАН. Відродження зацікавленості до судинної гіпотези розвитку КАН, значення ОС, нейротрофічної гіпотези і значення аутоімунних порушень відкриває нові напрямки лікування. До перспективних належить пошук і використання засобів, які посилюють кровоплин через vasa vasorum, зокрема, бутапосту (аналога простагліцину), блокаторів ТХА₂ і препаратів, що сприяють посиленню і/або нормалізації активності Na⁺, K⁺-АТФази (цилостазолу – потенційного інгібітора фосфодіестерази); α -ЛК, бенфотіаміну, γ -ЛЛК, ω -3 ПНЖК, а також одночасного призначення α -ЛК, ω -3 ПНЖК і γ -ЛЛК. Крім того, комбіноване використання α -ЛК, бенфотіаміну, ω -3 ПНЖК, γ -ЛЛК і ІАР є найбільш раціональним і патогенетично обґрунтованим.

Инсулиноterapia при СД 2 типа: основные правила, спорные моменты и типичные ошибки

Ввиду прогрессирующего характера заболевания многие пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа рано или поздно нуждаются в назначении инсулинотерапии. Напомнить о ее основных принципах при этом типе диабета и рассказать о наиболее часто допускаемых ошибках мы попросили главного внештатного эндокринолога МЗ Украины, члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

✗ Забудьте о терминах «инсулинозависимый диабет» и «инсулиннезависимый диабет»

Еще 15-20 лет назад СД 1 типа называли инсулинозависимым, а СД 2 типа – инсулиннезависимым. Эти термины давно устарели, хотя их все еще можно встретить не только на просторах Интернета, но и в непрофильных (не эндокринологических) статьях в медицинской литературе. Эндокринологи давно отказались от таких определений, поскольку на определенном этапе развития СД 2 типа у большинства пациентов возникает необходимость в применении инсулина. Связано это с прогрессирующим характером заболевания, а точнее неуклонным снижением секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Так, согласно результатам хорошо известного исследования UKPDS функция β -клеток уже на момент диагностики СД 2 типа снижена в среднем на 50%, а дальнейшее сокращение составляет примерно 4% в год независимо от вида лечения. По данным этого же исследования, сразу после выявления СД 2 типа в инсулинотерапии нуждаются 5-10% пациентов, а через 10-12 лет после манифестации заболевания – примерно 80% больных.

✗ Инсулиноterapia при СД 2 типа – не терапия отчаяния

К сожалению, до сих пор в представлении некоторых врачей инсулиноterapia является некоей экстренной мерой, предназначенной для спасения больных с тяжелой декомпенсацией углеводного обмена. Однако диабетический кетоацидоз и тем более кетоацидотическая кома при СД 2 типа развиваются значительно реже, чем при СД 1 типа, даже при высоких значениях гликемии. Обусловлено это тем, что у больных СД 2 типа все же вырабатывается определенное количество эндогенного инсулина, достаточное для подавления процессов кетогенеза. Поэтому, пока не сформируются тяжелые хронические осложнения диабета, необходимость в экстренном спасении таких пациентов практически не возникает. Ну а сами больные тем более не ощущают, не понимают необходимости в инсулинотерапии в связи с малосимптомным течением своего заболевания. В результате этого многие пациенты с СД 2 типа, несмотря на высокие показатели гликозилированного гемоглобина (HbA1c), в течение нескольких лет продолжают получать исключительно пероральную сахароснижающую терапию, подвергаясь высокому риску развития и прогрессирования диабетических осложнений.

✓ Место инсулинотерапии в схеме лечения СД 2 типа

Согласно современным рекомендациям инсулин является препаратом второго ряда в лечении СД 2 типа, то есть может быть назначен даже в случае недостаточной эффективности пероральной монотерапии. Однако на практике к такому решению прибегают достаточно редко, поскольку добавление второго и даже третьего перорального препарата является более удобным для многих пациентов и достаточно эффективным с точки зрения улучшения контроля диабета на определенный период времени. Таким образом, инсулинотерапию чаще всего назначают при отсутствии контроля СД (HbA1c >7-7,5%) на фоне адекватной двойной или тройной сахароснижающей терапии.

В то же время потребность в назначении инсулинотерапии может возникнуть и при впервые выявленном СД 2 типа – при выраженной декомпенсации заболевания (HbA1c >9-10%).

И наконец, некоторые больные СД 2 типа нуждаются во временном переводе на инсулинотерапию, например, при проведении оперативного вмешательства, при тяжелых интеркуррентных заболеваниях или во время беременности.

! Развенчивайте мифы об инсулинотерапии

Барьеры на пути к инициации инсулинотерапии могут быть не только со стороны врача, но, что бывает еще чаще, со стороны пациента. Специалисту очень важно выяснить, какие сомнения мешают больному согласиться на такое лечение. Чаще всего страхи оказываются неоправданными, а редкие обоснованные опасения в целом являются модифицируемыми. Мифы, которые озвучивает пациент, необходимо развеять, а также обязательно объяснить, как можно избежать тех побочных эффектов, которые действительно могут сопровождать инсулинотерапию.

Так, например, многие больные считают, что инсулинотерапия – это в некотором роде наказание за плохой контроль гликемии. Врачу следует успокоить пациента, объяснив, что необходимость в инсулинотерапии возникла из-за естественного прогрессирования СД 2 типа и что она поможет лучше контролировать заболевание и предотвратить тяжелые осложнения.

Широко распространенным мифом является развитие зависимости от инсулинотерапии и нарушение выработки собственного гормона. Некоторые пациенты всерьез опасаются, что после того, как они «подсядут» на инсулин, его отмена уже будет невозможна из-за опасности для жизни. Разъясните больному, что в случае отмены инсулинотерапии углеводный обмен придет к тому состоянию декомпенсации, которое имело бы место на данный момент без инсулинотерапии. Пациент как минимум ничего не потеряет, а, по имеющимся сегодня данным, даже замедлит прогрессирование своей болезни, согласившись на инсулинотерапию.

Многие люди боятся инсулинотерапии из-за болезненности инъекций. Расскажите о том, что современные тонкие иглы делают инъекцию практически безболезненной, не сравнимой по ощущениям с внутримышечным уколом достаточно толстой иглой. А если страх «колоть себя» все же очень велик, можно рассмотреть применение специальных устройств для автоматического ввода иглы шприц-ручки нажатием кнопки.

Иногда можно услышать такое опасение, что инсулинотерапия привязывает к дому и к холодильнику, в котором нужно постоянно хранить инсулин. Объясните, что современные средства введения инсулина (особенно шприц-ручки) позволяют выполнять инъекцию в дороге, в гостях, на работе и т.п., что инъекция не требует обработки кожи спиртом, может проводиться даже через одежду, а начатый флакон с инсулином или картридж шприц-ручки можно хранить достаточно длительное время при комнатной температуре.

Переживания относительно возможной прибавки массы тела и гипогликемии в принципе обоснованы, однако важно рассказать пациенту о том, что эти риски можно минимизировать и что полученные от инсулинотерапии преимущества для здоровья значительно перевесят их.

? С чего начинать инсулинотерапию?

Учитывая хорошо известные препятствия для старта инсулинотерапии как со стороны врача (нехватка времени для обучения, риск гипогликемии и увеличение массы тела), так и со стороны пациента (страх инъекций), оптимальным режимом для инициации инсулинотерапии является базальный режим с использованием аналога длительного действия в виде шприц-ручки. В большинстве случаев такая схема лечения позволяет достичь компенсации СД, а пациенту значительно легче согласиться на одну инъекцию инсулина, чем на несколько в день.

✓ Титрование дозы базального инсулина

Обычно лечение начинают с 12-16 ЕД базального инсулина, который вводится 1 раз в сутки вечером (гларгин, деглюдек, детемир) или 2 раза в сутки утром и вечером (детемир, НПХ-инсулин). Вечернее назначение базального инсулина для однократного введения в сутки имеет свое патофизиологическое обоснование. Известно, что в течение ночи происходит выработка глюкозы печенью, поэтому базальный инсулин, введенный вечером, будет препятствовать ночному повышению гликемии.

Начав с указанной выше дозы, пациент самостоятельно увеличивает ее на 2 ЕД каждые три дня до достижения целевых показателей гликемии натощак (<6,5-7 ммоль/л).

В дальнейшем доза базального инсулина корректируется один раз в несколько дней на основании уровня гликемии натощак и в ночное время. Если базальный инсулин вводится 2 раза в сутки, то вечерняя доза корректируется на основании уровня гликемии натощак и в ночное время, утренняя доза – на основании препрандиальных показателей в течение дня.

✗ Увеличение дозы базального инсулина при повышенном показателе HbA1c и нормальном уровне глюкозы крови натощак

Возможна ситуация, когда пациент достигает нормальных значений гликемии натощак благодаря адекватно подобранной



Б.Н. Маньковский

дозе базального инсулина, однако уровень HbA1c (интегральный показатель компенсации СД) продолжает превышать норму или же стал повышаться со временем. Вероятно, у такого пациента имеет место выраженная постпрандиальная гипергликемия. В таких случаях увеличение дозы базального инсулина не только не поможет, но и приведет к повышению риска гипогликемии. Для коррекции постпрандиальной гипергликемии необходимо перевести пациента на базально-болюсный режим, предварительно смешав инсулины или же, если есть такая необходимость и возможность, на помповую инсулинотерапию. Такая интенсификация инсулинотерапии необходима тогда, когда реальный показатель HbA1c превышает целевой уровень более чем на 0,5%.

✓ Титрование дозы прандиального инсулина при базально-болюсной схеме

Доза прандиального инсулина при базально-болюсной схеме определяется количеством углеводов, которые планируется употребить в данный прием пищи, и уровнем гликемии перед приемом пищи. Если уровень гликемии перед едой не превышает целевой показатель, то доза инсулина рассчитывается только исходя из количества углеводов на данный прием пищи (пищевой болюс), если превышает – то добавляется определенное количество инсулина для его коррекции (коррекционный болюс).

Чтобы определить количество ЕД инсулина для пищевого болюса, пациенту необходимо знать, сколько хлебных единиц (ХЕ) содержит грядущий прием пищи, а также свой собственный углеводный коэффициент. Напомним, что 1 ХЕ равняется примерно 12 граммам углеводов. Что же касается углеводного коэффициента, то этим термином называют дозу инсулина, которую необходимо вводить из расчета на одну ХЕ в определенный прием пищи. Он может отличаться не только у разных больных, но и у одного человека для разных приемов пищи (завтрака, обеда, ужина).

Чтобы определить свой углеводный коэффициент, следует:

- определить уровень глюкозы крови натощак;
- съесть строго определенное количество пищи с известным содержанием углеводов, например, 6 столовых ложек гречневой каши, сваренной на воде (3 ХЕ);

- ввести дозу инсулина короткого действия, исходя из стандартного расчета на количество ХЕ с учетом времени суток (завтрак – 2 ЕД/1 ХЕ; обед – 1,5 ЕД/1 ХЕ; ужин – 1 ЕД/1 ХЕ), то есть в нашем примере: утром – 6 ЕД, в обед – 5 ЕД, в ужин – 3 ЕД;

- оценить уровень глюкозы крови перед следующим приемом пищи: если он отличается не существенно, доза инсулина подходит, если существенно выше – дозу инсулина на 1 ХЕ в следующий раз необходимо повысить, если ниже или между приемами была гипогликемия – снизить.

Так необходимо подобрать углеводный коэффициент для каждого приема пищи (завтрака, обеда, ужина).

В среднем пациентам требуется:

- на завтрак – 2-3 ЕД инсулина на 1 ХЕ;
- на обед – 1,5-2 ЕД на 1 ХЕ;
- на ужин – 1-1,5 ЕД на 1 ХЕ.

Чтобы определить дозу инсулина для коррекционного болюса, нужно знать так называемый фактор чувствительности к инсулину (доза инсулина, необходимая для коррекции повышенного уровня гликемии на 1 ммоль/л), который также рассчитывается индивидуально по следующим формулам:

- для ультракоротких аналогов инсулина: 100/суммарная суточная доза всего инсулина (и базального, и прандиального);

Діабетологічний практикум

робота над помилками

– для человеческих инсулинов короткого действия: 83/сутмарная суточная доза всего инсулина.

Для расчетов берут среднюю суточную дозу за несколько дней.

Обычно при базально-болюсной схеме на базальный инсулин приходится от 30 до 50% суточной дозы инсулина (больше при использовании аналогов короткого действия, меньше – при применении инсулинов регуляри). Соответственно, оставшиеся 50-70% распределяются на 3-4 болюсных введения инсулина короткого действия перед приемами пищи.

При необходимости доза болюсного инсулина корректируется с учетом физической нагрузки (уменьшение дозы на 20-50%), интеркуррентного заболевания, стресса (увеличение дозы) и т.д.

✗ Максимальная суточная доза инсулина

Важно помнить, что не существует минимальной, максимальной или рекомендованной суточной дозы инсулина – он вводится в таком количестве, которое необходимо для достижения и поддержания гликемического контроля.

? Какой препарат инсулина выбрать?

В настоящее время применяются две группы препаратов инсулина – человеческие генно-инженерные и аналоги человеческого инсулина. Все они производятся с помощью метода генной инженерии, однако первые по молекулярному составу полностью соответствуют эндогенному инсулину человека, а вторые претерпели некоторых изменений в структуре молекулы, что позволило им приобрести новые полезные свойства.

Так, аналоги инсулина ультракороткого действия более удобны для пациентов, поскольку их можно вводить непосредственно перед или после приема пищи. Это дает возможность более гибкого режима и рациона питания. У аналогов инсулина длительного действия менее выражен или практически отсутствует пик действия, благодаря чему снижается риск гипогликемии.

Однако это не означает, что все без исключения пациенты должны получать аналоги инсулина. У многих больных удается достичь хорошего контроля СД с помощью генно-инженерных человеческих инсулинов, которые являются менее дорогостоящими. Базальные аналоги предпочтительнее у определенных категорий больных – у лиц с лабильным течением диабета, у которых не удается достичь гликемического контроля с помощью НПХ-инсулина, а также при наличии частых гипогликемий в анамнезе. Их стоит рассмотреть также в тех случаях, когда пациент готов самостоятельно оплачивать более современное лечение, даже при отсутствии каких-то определенных показаний для назначения аналогов инсулина.

Еще одним вариантом инсулинотерапии являются предварительно смешанные инсулины, в состав которых входят инсулины короткого и длительного действия (средней продолжительности) в различных соотношениях – от 90:10 до 50:50. Они несколько удобнее для пациентов, чем базально-болюсный режим, поскольку позволяют сократить количество инъекций. Но в то же время их недостатком является отсутствие возможности по отдельности корректировать дозу инсулина короткого и длительного действия, поэтому такие препараты можно рекомендовать только пациентам со стабильным течением диабета, регулярным питанием и физической активностью.

? Как часто оценивать показатели гликемии?

Пациенты с СД 2 типа, получающие инсулинотерапию, нуждаются как в контроле уровня HbA_{1c}, так и в регулярном самоконтроле уровня глюкозы в крови с помощью глюкометра.

Рекомендации по частоте измерения HbA_{1c} такие же, как и в случае пероральной терапии: в начале лечения или после интенсификации каждые 3 мес, а после достижения относительно устойчивого контроля – 1 раз в 6 мес.

Что касается самоконтроля, то на фоне базальной инсулинотерапии желательнее оценивать уровень глюкозы не менее 1 раза в сутки (в разное время) + гликемический профиль (несколько измерений в течение суток) 1 раз в неделю. На интенсифицированной инсулинотерапии (в режиме многократных инъекций или с помощью инсулиновой помпы) контроль гликемии необходимо осуществлять ежедневно 3-6 раз в день. Измерения следует проводить натощак, перед и после приема пищи, перед сном, перед тренировкой, в моменты, когда пациент подозревает гипогликемию, перед выполнением ответственной деятельности, например, перед вождением автомобиля.

? Стоит ли продолжать прием других сахароснижающих препаратов при назначении инсулинотерапии?

Согласно консенсусу ADA/EASD-2015 прием метформина в случае его хорошей переносимости и отсутствия

противопоказаний стоит продолжать и после назначения инсулинотерапии, как базальной, так и базально-болюсной. Обусловлена эта рекомендация тем, что метформин повышает чувствительность периферических тканей к инсулину и подавляет глюконеогенез, поэтому он может обеспечить снижение дозы инсулина. Это снижает риск гипогликемии и прибавки веса.

В случае необходимости базальную инсулинотерапию можно комбинировать и с другими сахароснижающими препаратами, что также помогает оптимизировать контроль СД. Согласно алгоритму ADA/EASD к базально-болюсной инсулинотерапии можно попробовать добавить агонист глюкагоноподобного пептида-1, а если и это не позволяет достичь контроля заболевания – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) или тиазолидиндион.

? Чем вводить инсулин?

Инсулин можно вводить с помощью инсулиновых шприцов, шприц-ручек (предварительно заполненных инсулином или со сменными инсулиновыми картриджами) или инсулиновых помп.

Основным преимуществом инсулиновых шприцов является более низкая стоимость. В то же время применение инсулиновых шприц-ручек более удобно для пациента, чем шприцов, поскольку процедура инъекции становится менее трудоемкой и может быть осуществлена практически в любое время и в любом месте. Шприц-ручки незаменимы для слабовидящих и слепых людей, а также для тех, кто много путешествует или часто бывает в командировках. Они также предпочтительнее для детей, поскольку уменьшают страх инъекций. Хотя при их применении важно соблюдать ряд правил, о которых будет рассказано чуть ниже.

Инсулиновые помпы представляют собой современные устройства для постоянной подкожной инфузии инсулина. Помпа вводит инсулин короткого или ультракороткого действия в двух режимах – базальном (непрерывно в микродозах) и болюсном (перед едой или при высоком уровне гликемии), тем самым имитируя физиологическую секрецию гормона. Есть данные о том, что применение инсулиновых помп может способствовать улучшению гликемического контроля и снижению риска гипогликемии. Кроме того, этот метод разрешает пациенту более свободный режим питания и физической активности, чем при многократных инъекциях инсулина. Однако ввиду высокой стоимости инсулиновые помпы в настоящее время рекомендованы только для определенных, наиболее уязвимых категорий пациентов – детей, подростков в период пубертата, беременных, пациентов с лабильным и трудно контролируемым СД, лиц с частыми гипогликемическими состояниями. Кроме того, использование помп требует определенных знаний и навыков и, следовательно, тщательного обучения пациента или его родителей.

! Обучение пациента

Эффективность инсулинотерапии в значительной степени зависит от правильного хранения препаратов и выполнения инъекций. Пациента необходимо обучить этим правилам, причем не только теоретически, но и практически – показать как пользоваться шприц-ручкой или помпой, как делать инъекцию, а затем проконтролировать, что больной правильно выполняет все манипуляции, научился рассчитывать дозу инсулина и т.д.

В случае плохой компенсации диабета на инсулинотерапии врач должен убедиться в том, нужен ли инсулин вводит себе пациент и не истек ли срок годности, еще раз проверить технику выполнения инъекций, а также навыки подсчета количества углеводов в рационе и расчета дозы инсулина.

✓ Основные правила хранения и введения инсулина

Закрытые флаконы с инсулином следует хранить в холодильнике при температуре 4-8 °С. Флаконы или шприц-ручки, которые используются для ежедневных инъекций, могут храниться при комнатной температуре, но в затемненном месте. После открытия инсулин можно использовать в течение 3 мес при условии хранения при температуре 2-8 °С или 2-4 нед при комнатной температуре.

Перед введением инсулин должен иметь комнатную температуру. НПХ-инсулин и предварительно смешанные инсулины перед введением следует перемешать путем осторожного встряхивания либо переворачивания флакона или шприц-ручки (ресуспендирование).

Инъекции инсулинов короткого действия рекомендуются делать в подкожную клетчатку живота, инсулина средней продолжительности и длительного действия – бедер или ягодиц. Инъекцию выполняют в широкую складку кожи под углом 45° или, если толщина подкожно-жирового слоя превышает длину иглы, – под углом 90°.

В случае необходимости применения за один раз более 50 ЕД инсулина эту дозу следует ввести двумя инъекциями в разные места.

✗ Наиболее частые ошибки при хранении и введении инсулина

Инсулин нельзя замораживать, а также подвергать воздействию прямого солнечного света или высоких температур.

Нельзя использовать препарат при истекшем сроке годности и при изменении его внешних характеристик (изменение цвета, появление осадка и др.). Инсулин короткого действия должен быть прозрачным, без осадка, а продленный после перемешивания – равномерно мутным, без хлопьев.

Если пациент забывает перемешать НПХ-инсулин или предварительно смешанный инсулин, он может каждый раз вводить разную дозу инсулина, что, безусловно, окажет негативное влияние на гликемический контроль. В то же время слишком энергичное встряхивание приводит к образованию пены и тоже может быть причиной введения некорректной дозы. Аналоги инсулина и человеческий инсулин короткого действия не требуют перемешивания.

Некоторые препараты человеческого инсулина продленного действия перед инъекцией можно набирать в один шприц с инсулином короткого действия, однако не следует смешивать в одном шприце инсулины разных торговых марок. Нельзя с инсулинами короткого действия смешивать базальные аналоги инсулинов, поскольку это может привести к нарушению их фармакокинетических свойств.

Нельзя использовать многократно иглы для шприц-ручек, так как они могут забиваться. Это чревато пропуском дозы инсулина, который пациент может даже не заметить. И даже новую иглу перед инъекцией нужно проверить на проходимость, выпустив каплю раствора.

Нельзя протирать кожу перед инъекцией спиртом, поскольку он разрушает инсулин.

Если перед инъекцией не взять кожу пальцами в складку, то при небольшой толщине подкожной жировой клетчатки инсулин может быть введен в мышцу, что приведет к изменению скорости всасывания и повышению вариабельности гликемии.

Нельзя сразу же вынимать иглу из подкожно-жировой клетчатки (ее нужно удерживать в течение 7-15 с), так как раствор при этом может вытекать наружу, а введенная доза окажется меньше требуемой.

Нельзя вводить один вид инсулина в разные области, например, в один день в подкожную клетчатку живота, а в другой – бедра, так как из-за разной скорости всасывания в этих зонах может наблюдаться повышение вариабельности гликемии. Но в то же время нельзя вводить инсулин все время в одно и то же место (кучно), места инъекций следует ежедневно менять в пределах одной области для предупреждения развития липодистрофии. Она является не только эстетическим дефектом, но и причиной снижения всасывания препарата, а следовательно, и его эффективности.

! Особое внимание гипогликемии

Риск гипогликемии при проведении инсулинотерапии достаточно высок, поэтому пациенты должны быть осведомлены не только о такой возможности, но и о том, как распознавать ранние признаки гипогликемического эпизода (дрожание рук, сердцебиение, потливость, беспокойство, чувство голода, тошнота), как корректировать это состояние и когда необходимо обращаться за медицинской помощью.

Также не стоит забывать о таком явлении, как нераспознавание гипогликемии. Его риск повышается при большом стаже СД, длительной инсулинотерапии, частых гипогликемических эпизодах в анамнезе, когнитивных нарушениях и др. У таких пациентов может развиваться тяжелая, жизнеугрожающая гипогликемия, особенно если больной проживает один. Поэтому для них должна быть выбрана наиболее безопасная схема инсулинотерапии, рекомендовано применение системы непрерывного мониторинга гликемии и, возможно, инсулиновой помпы.

? Можно ли прекращать инсулинотерапию при СД 2 типа?

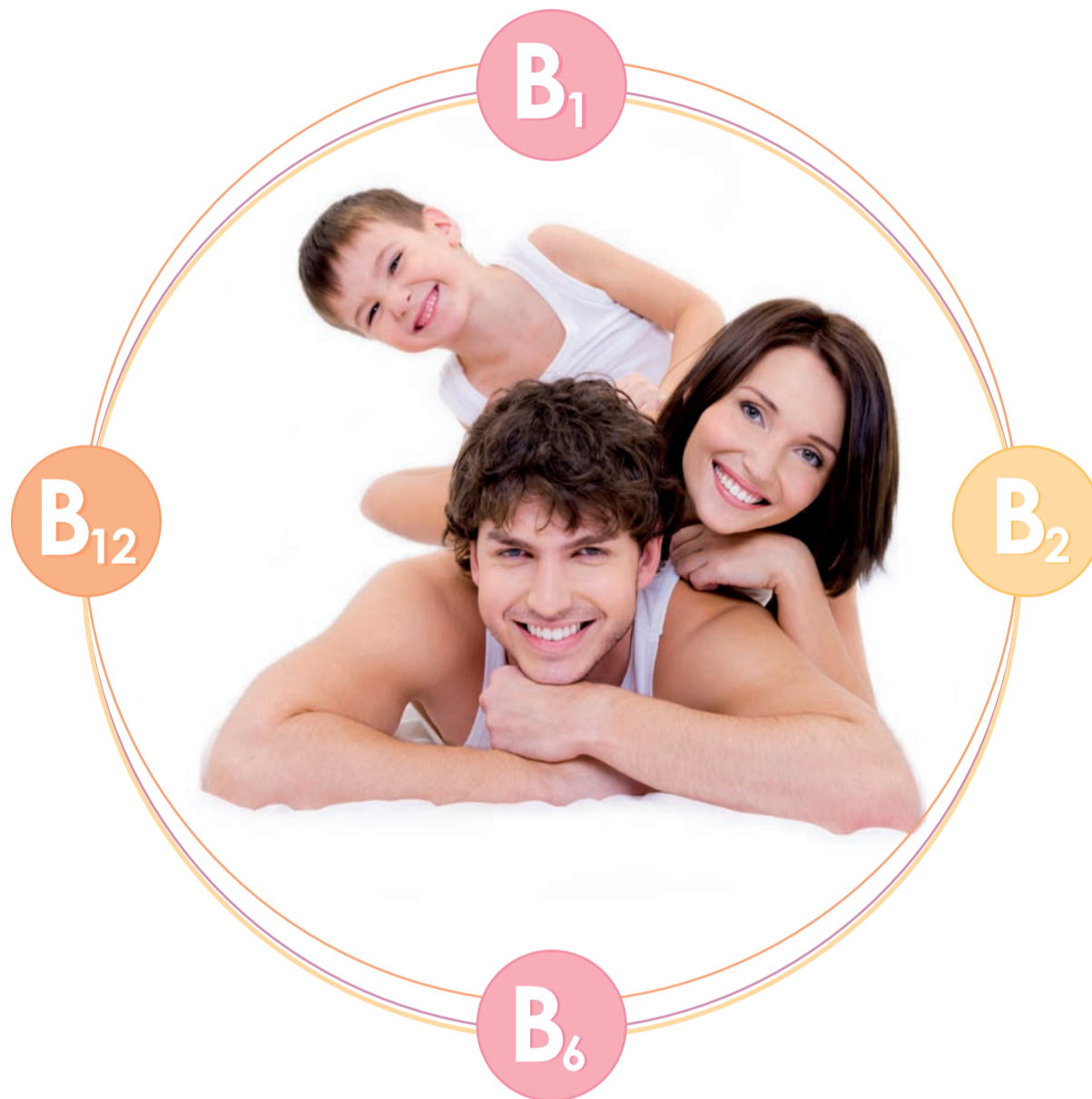
Если пациенту была необходима временная инсулинотерапия (операция, беременность, тяжелое сопутствующее заболевание), то в последующем она может быть успешно отменена с переводом больного на другую схему сахароснижающей терапии. Если же назначение инсулинотерапии было продиктовано неудовлетворительным контролем гликемии на фоне комбинированной пероральной терапии, то отмена инсулина снова приведет к декомпенсации углеводного обмена. Такая отмена обычно не несет непосредственной угрозы жизни пациента, как в случае СД 1 типа, но врачу стоит приложить усилия для убеждения пациента продолжить лечение, чтобы снизить риск развития хронических диабетических осложнений.

Подготовила **Наталья Мищенко**



НЕЙРОВІТАН®

Вітаміни спеціально для нервів



- Ефективна терапія та профілактика неврологічних розладів при цукровому діабеті та дисфункції щитоподібної залози¹
- Еволюційно обґрунтований шлях надходження вітамінів в організм пацієнта на відміну від ін'єкційного введення²

Для Вашого пацієнта з полінейропатією



4 таблетки на добу протягом 4 тижнів 2 рази на рік

1 - Кравчук Н.А., Земляничина О.В., Козаков А.В. Применение препарата Нейровитан для лечения полинейропатий при эндокринных заболеваниях. Методические рекомендации. – Киев – Харьков, 2004.

2 - Винчук С.М., Уніч П.П., Ілляш Т.І., Рогоза С.В. Вертеброгенні больові синдроми попереково-крижового відділу хребта та їх лікування з використанням вітамінів групи В // *Новости медицины и фармации.* — 2008. — №16. — С. 18–20.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Нейровітан.

Склад: 1 таблетка містить октотіаміну 25 мг, рибофлавіну 2,5 мг, піридоксину гідрохлориду 40 мг, ціанокобаламіну 0,25 мг. Фармакотерапевтична група. Комплекси вітамінів групи В без добавок. Код АТС А11Е А. Показання для застосування. Лікування захворювань нервової системи: неврити, поліневрити, діабетичні неврити, невралгія, ішіалгія, міжреберна невралгія, невралгія трійчастого нерва, парестезія, периферичні нейропаралічі, параліч лицьового нерва, люмбаго, артралгія та міалгія. Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років. Дорослим та дітям старше 14 років призначають від 1 до 4 таблеток на добу. Дітям віком 3 - 7 років призначають 1 таблетку на добу, віком 8 - 14 років - від 1 до 3 таблеток на добу. Вагітним призначають 1 таблетку на добу. В післяпологовий період, період годування груддю - від 1 до 2 таблеток на добу. Курс лікування - 2 - 4 тижні. Побічні ефекти. Дуже рідко. Загальні розлади: слабкість, підвищення температури, підвищена пітливість. Кардіальні порушення: тахікардія. Судинні розлади: артеріальна гіпотензія/гіпертензія, відчуття жару. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, шкірні прояви, у тому числі свербіж, висип, кропив'янка, гіперемія, печіння. Шлунково-кишкові розлади: диспептичні розлади (біль в епігастральній ділянці, підвищення кислотності шлункового соку, печія, нудота, блювання, відрижка, відчуття переповнення шлунка, здуття, метеоризм, діарея), сухість у роті. Порушення з боку органів зору: відчуття свербежу і печіння в очах. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Вітамін В1 протипоказано застосовувати при алергічних захворюваннях. Вітамін В6 протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Вітамін В12 протипоказано застосовувати при еритремії, еритроцитозі, тромбоемболії.

Р.н.: №UA/7433/01/01 від 18.01.2013.



З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Нейровитан® как важный компонент терапии диабетической нейропатии

Диабетическая нейропатия является одним из наиболее распространенных и значительных осложнений при сахарном диабете (СД) как 1, так и 2 типа. Частота выявления диабетической нейропатии при клиническом обследовании по поводу СД составляет около 50% (P.J. Dyck и соавт., 1992, 1995). В данном обзоре будут рассмотрены патогенез и клиническая картина этого заболевания, а также приведены возможности терапии, эффективным вариантом которой является применение препарата Нейровитан®.

Как правило, диабетическая нейропатия возникает вследствие гипергликемии, приводящей к изменениям метаболизма глюкозы в нервных клетках и сосудах, питающих нервное волокно. В результате разносторонних метаболических нарушений из-за накопления промежуточных продуктов окисления глюкозы и фруктозы происходит альтерация нейронов. Гипергликемия также приводит к нарушению функции антиоксидантной системы, что ведет к накоплению свободных радикалов, усугубляя микроангиопатию, и, как следствие, вызывает гипоксию нервной ткани с выраженным отеком.

Кроме того, нарушения углеводного обмена при диабете приводят к микроангиопатиям (нарушениям целостности стенки сосудов гемомикроциркуляторного русла) из-за накопления недоокисленных продуктов обмена и ингибирования синтеза простаглицлина и эндотелиального релаксирующего фактора (NO), который при избыточной концентрации не выполняет свою функцию, а может способствовать повреждению тканей. Эти явления приводят к ишемии сосудов, вследствие чего нарушается кровоснабжение нервной ткани.

Гликозилирование миелина также является значительным метаболическим нарушением при диабетической нейропатии и приводит к демиелинизации нервных волокон, что обуславливает замедление или нарушение проведения нервных импульсов.

Одним из звеньев патогенеза является образование аутоиммунных комплексов, приводящих к поражению нервной ткани.

Существует также теория, согласно которой развитие диабетической нейропатии может быть вызвано модифицированным геном, обуславливающим большую чувствительность нейронов к повышенной концентрации глюкозы. В результате часть аксонов и дендритов атрофируется и нарушается синаптическая передача. Кроме того, нарушение проводимости и рассеивание импульса часто обусловлено разрушением миелиновой оболочки отростков.

К факторам риска развития диабетической нейропатии относятся:

- длительное течение СД;
- пожилой возраст пациента;
- артериальная гипертензия;
- преморбидное и морбидное ожирение;
- злоупотребление алкоголем и курение.

Для диагностики нейропатий используют как общеизвестные опросники и шкалы (Мичиганская шкала неврологических симптомов – The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI, шкала неврологических симптомов – Neurological Symptoms Score, NSS, общая шкала неврологических симптомов – Total Symptoms Score, TSS), так и осмотр, определение вибрационной, тактильной, температурной, болевой чувствительности.

Согласно Международному руководству по амбулаторному ведению диабетической периферической нейропатии (1995) выделяют 4 вида нейропатий с различной локализацией поражения и симптоматикой.

Периферическая нейропатия (полинейропатия) – наиболее распространенный вид нейропатий, который характеризуется поражением нервных волокон конечностей (преимущественно нижних).

Пациенты отмечают боль и жжение в ногах, чаще по ночам, ощущение ползания мурашек, беспричинного жара или холода в нижних конечностях. У некоторых больных возникает сильная боль при прикосновении. В отдельных случаях встречаются деформации мышц пораженной конечности, вплоть до атрофии. Как правило, раны у больных периферической нейропатией характеризуются особой болезненностью и длительным заживлением.

В зависимости от вида пораженного нервного волокна полинейропатия может быть сенсорной, моторной и сенсомоторной. При сенсорной нейропатии у больных отмечаются гипер- и парестезия, в некоторых случаях полная потеря чувствительности. В случае моторной нейропатии нарушены устойчивость при ходьбе, координация движений, подвижность суставов. У пациентов с сенсомоторной нейропатией присутствуют как симптомы нарушения чувствительности, так и нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата.

При автономной (вегетативной, висцеральной) нейропатии отмечается нарушение вегетативной иннервации большинства внутренних органов (сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, мочеполовой системы, кожи).

В случае поражения вегетативных волокон сердца и сосудов у пациентов наблюдаются головокружение, потеря сознания, увеличение частоты сердечных сокращений, в тяжелых случаях – стенокардия.

При поражении пищеварительной системы у больных возникает тошнота, изжога, тяжесть в желудке, метеоризм, диарея, запор (независимо от количества и качества принятой пищи).

Если поражаются вегетативные волокна, иннервирующие мочевыделительную систему, пациенты предъявляют жалобы на редкое либо частое непроизвольное мочеиспускание. В тяжелых случаях наблюдается парез мочевого пузыря.

При нарушении иннервации половой системы вследствие автономной нейропатии у мужчин отмечается эректильная дисфункция (при сохранении либидо). У женщин снижается выделение вагинального секрета и, как следствие, возникают сухость во влагалище и снижение возбуждения.

Если же очаг поражения находится в кожных покровах, пациенты жалуются на обильное потоотделение либо же на его отсутствие и значительную сухость кожи.

При нарушении иннервации мышц, регулирующих диаметр зрачка, нарушается световая адаптация в темное время суток.

Мононейропатией (очаговой, фокальной нейропатией) называют изолированное повреждение нервного волокна проводящих путей.

Симптоматика проявляется в зависимости от локализации поражения. Чаще всего пациенты жалуются на слабость и нарушение движения в определенной части конечности (например, запястье или ступне). Также часто поражаются нервы, иннервирующие мышцы глазного яблока, вследствие чего могут возникать боль при движении глаз, а также двоение в глазах.

Центральная нейропатия – поражение волокон проводящих путей в центральной нервной системе (ЦНС) (головном и спинном мозге).

В этом случае ухудшается концентрация внимания, координация движений. Заболевание нередко влечет за собой поражение коры головного мозга, что клинически проявляется энцефалопатией.

При всех видах нейропатий в случае отсутствия надлежащей терапии прогрессирование заболевания может привести к полной атрофии пораженного волокна. Поэтому при условии своевременного и грамотного лечения состояние больных значительно улучшается, а также существенно снижается риск последующей инвалидизации или летального исхода вследствие СД.

Одним из важных направлений терапии является снижение уровня глюкозы в крови и поддержание его на стабильном уровне, что достигается инсулином либо его аналогами в случае СД 1 типа, либо препаратами,

повышающими чувствительность β -клеток поджелудочной железы к инсулину при СД 2 типа. Также в случаях тяжелых нарушений моторной функции либо функции ЦНС показана симптоматическая терапия: применение антиконвульсантов, трициклических антидепрессантов; при выраженном отеке нервов и воспалительной реакции – нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и анестетиков. Важную роль в коррекции диабетической нейропатии играет рациональное питание с тщательным подбором индивидуальным соотношением белков, жиров, углеводов, а также макро- и микроэлементов.

Однако в большинстве случаев для полного устранения диабетической нейропатии и дальнейшей профилактики ее развития симптоматической терапии и адекватной диеты недостаточно. Наряду с препаратами α -липоевой (тиоктовой) кислоты (мощным антиоксидантом, предотвращающим повреждение нервной ткани свободными радикалами и промежуточными продуктами окисления углеводов) в публикациях различных авторов (И.В. Щербак, 2012; В.В. Черникова и соавт., 2011; Н.В. Лукаш и соавт., 2006; О.Р. Галиева и соавт., 2008; О.Г. Морозова, 2009) настоятельно рекомендуются комплексные препараты витаминов группы В («нейротропных» витаминов), участвующих в основных процессах энергообеспечения нервной ткани.

Каждый из витаминов этой группы играет важнейшую роль в нормальном функционировании нервного волокна. Так, согласно исследованию В.С. Вернигородского и соавт. (2011) витамин В₁ (тиамин) ингибирует процесс гликозилирования белков и жиров, предотвращая тем самым развитие микроангиопатии, а также проявляет выраженную антихолинэстеразную активность, что способствует улучшению синаптической передачи. В клинической практике получила распространение комбинированная жирорастворимая форма тиамин с тиамином (октотиамином), которая быстрее всасывается в метаболизм, обеспечивает полное всасывание и своевременное высвобождение тиамин.

Витамин В₂ (рибофлавин) является одним из мощных антиоксидантов и коферментов тканевого дыхания.

Витамин В₆ (пиридоксин) необходим для синтеза миелиновой оболочки периферических нервов, а также нейромедиаторов (гистамина, серотонина).

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) предотвращает аномальные изменения при дегенерации нервных клеток, оказывая репаративное действие и способствуя уничтожению патологических аутоиммунных комплексов путем усиления фагоцитарной активности.

Таким образом, налицо необходимость применения витаминов группы В как в неврологической практике в целом, так и при диабетической нейропатии.

В последнем случае витамины данной группы показаны даже при отсутствии у пациента выраженного гиповитаминоза В. Парентеральный путь введения витаминов не всегда удобен, пероральное применение каждого из этих витаминов по отдельности значительно снижает их совокупную эффективность, а одновременный прием отдельных витаминов *per os* может быть, как указывает И.В. Щербак (2012), не только неэффективен, но и вызывать побочные эффекты (витамин В₁ разрушается под воздействием витамина В₁₂, а за счет витамина В₆ аллергические свойства витамина В₁ становятся более выраженными).

Оптимальным решением для витаминотерапии при диабетической нейропатии является препарат Нейровитан® – поливитаминный комплекс витаминов группы В и тиоктовой кислоты.

Витамины группы В содержатся в этом препарате в микрогранулах, что обеспечивает последовательное всасывание препарата и препятствует взаимодействию витаминов. Тиамин в совокупности с тиоктовой кислотой образуют жирорастворимый комплекс – октотиамином, который обеспечивает более длительное и эффективное действие, чем тиамин, а также более устойчив к кислой среде (С.М. Виничук и соавт., 2007; Э.В. Супрун и соавт., 2008; Н.В. Нагорная и соавт. 2009; Л.Г. Кириллова, 2010). Помимо указанной выше антиоксидантной активности тиоктовая кислота способствует усилению эндоневрального кровотока, регулирует содержание эндотелиального фактора NO, тем самым улучшая способность эндотелия к релаксации; способствует снижению уровня общего холестерина, тем самым в совокупности предотвращая прогрессирование микроангиопатии (О.Р. Галиева и соавт., 2008).

Нейровитан® является проверенным препаратом для лечения различных неврологических и сопутствующих заболеваний, показавшим свою эффективность как в исследованиях, так и в клинической практике.

Г.Д. Фадеев (2001) и И.Б. Щербак (2012) указывают на исследования, проведенные на базе научных центров США и Японии, в которых была доказана эффективность и безопасность препарата Нейровитан® для лечения расстройств центральной и периферической нервной системы и заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ (нарушениях функций печени, заболеваниях кожи и волос).

Многочисленные авторы (Н.В. Лукаш и соавт., 2002; Н.О. Кравчун и соавт., 2004; В.В. Черникова и соавт., 2011; И.В. Щербак, 2012) относят Нейровитан® к ведущим препаратам в лечении диабетической нейропатии.

Исследование Н.В. Лукаш и соавт. (2006) показало эффективность препарата Нейровитан® при лечении сопутствующих СД периферической и висцеральной нейропатии. Так, после 15-30-дневного курса лечения препаратом Нейровитан® положительный эффект наблюдался у 40 (95,2%) пациентов с периферической формой и у 24 (57,1%) больных с висцеральной формой нейропатии. В данном исследовании ни у одного из пациентов не были обнаружены побочные эффекты.

В более позднем исследовании В.В. Черниковой и соавт. (2011) были охвачены 72 пациента различных возрастов (от 25 до 76 лет), у которых был диагностирован СД и сопутствующая ему диабетическая нейропатия. Длительность заболевания в среднем составляла 8,5 года (от 3 до 19 лет). У большинства пациентов наблюдалось значительное улучшение клинических данных при применении препарата Нейровитан®, преимуществ парентерального введения витаминов группы В по сравнению с пероральным применением данного препарата выявлено не было. Кроме того, авторы исследования отметили безопасность препарата в терапевтических дозах.

Таким образом, поливитаминный препарат Нейровитан®, содержащий комплекс витаминов группы В и тиоктовой кислоты, рекомендован большим количеством специалистов в области диабетологии и неврологии как необходимая часть комплексной терапии при диабетической нейропатии. Эффективность и безопасность препарата, а также практически полное отсутствие побочных эффектов при применении в терапевтических дозах доказана многочисленными зарубежными и отечественными исследованиями. Препарат удобен для пациента, так как принимается перорально, не уступая при этом по эффективности парентеральным формам витаминов группы В. Нейровитан® долгое время успешно используется в клинической практике в странах Европы и Ближнего Востока, значительно улучшая состояние пациентов с диабетической нейропатией и предотвращая развитие дальнейших осложнений при СД.

Подготовил Роман Долинский



Актуальні проблеми серцево-судинних ускладнень у больових сахарним діабетом 2 типу: акцент на фактори ризику



С.Т. Зубкова

Сахарний діабет (СД) являється острийшею медико-соціальною проблемою, относящейся к приоритетам національних програм здоров'я практично всіх країн світу. Актуальність проблеми визначається широтою розповсюдженості і ростом захворюваності, ранньої інвалідизацією больових, високою смертністю. Самий частий причиною смерті серед больових СД являються серцево-судинні (СС-) ускладнення, поэтому профілактика їх розвитку і рання діагностика вважаються ключовими задачами в веденні пацієнтів с СД. Виконання цих задач може бути реалізовано путем раннього виявлення факторів ризику розвитку СС-захворювань і використання принципу індивідуального, адекватного підходу при застосуванні широкого спектра сучасних препаратів для досягнення контролю рівня глікемії, артеріального тиску, порушень ліпідного профілю, забезпечення якості життя і її продовження.

Пацієнти с СД 2 типу относятся к группе очень высокого кардиоваскулярного ризику. У больових данної нозології захворювання ризик розвитку інфаркту міокарда вище в 6-10 раз, мозгового інсульту – в 4-7 раз, СС-смертність перевищує аналогічний показатель в загальній популяції в 3 рази.

Установлено, що гіперглікемія, інсулінорезистентність, гіперінсулініємія, дисліпидемія, виникаючі при СД, запускають каскад гемодинамічних, нейрогуморальних, імунно-воспалительних реакцій, которые являются плацдармом для атеросклеротического поражения сосудов различной локализации с клинической манифестацией в виде формирования ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной патологии. ИБС выявляется у 43% больових, острие нарушение мозгового кровообращения – у 26%, их сочетание – у 53% пацієнтів и у 33% – изменения периферических сосудов; у 76% пацієнтів, страдающих СД 2 типа, ИБС сопровождается артериальной гипертензией. Основными факторами ризику, определяющими раннее развитие ИБС у больових СД 2 типа, являются: дисліпидемія, которая встречается в 2 раза чаще, чем у лиц без СД, и артериальная гипертензия, развивающаяся в 3 раза чаще, чем без него.

Известно, что у больових с высоким уровнем глюкозы в крови натощак и после нагрузки отмечается более высокая смертность от СС-заболеваний. Существенным фактором развития ИБС является бессимптомная гиперглікемія, особенно у женщин. Воздействие гиперглікеміи на сосудистую стенку реализуется через развитие генерализованной дисфункции эндотелия сосудов и усиление окислительного стресса, способствующих формированию атеросклероза.

Агрессивное действие гиперглікеміи приводит к развитию диабетической ангиопатии, что связано с активацией фермента протеинкиназы-С (ПК-С), который в норме регулирует сосудистую проницаемость, контрактильность, процессы пролиферации клеток, синтез веществ базальной мембраны сосудов, активность тканевых факторов роста. Гиперактивация этого фермента повышает сосудистый тонус, вызывает агрегацию форменных элементов крови и активирует тканевые факторы роста, утолщает базальную мембрану. Токсическое влияние глюкозы может реализоваться активацией процессов гликозилирования белков. При этом повреждаются белковые компоненты клеточных мембран, белки системы циркуляции, что нарушает транспортные, метаболические и другие витальные процессы в организме.

Под влиянием высоких концентраций глюкозы образуются кетоальдегиды свободных радикалов, что приводит к развитию окислительного и метаболического стресса. Токсическое действие глюкозы реализуется также превращением ее в сорбитол (под влиянием активированного фермента альдозоредуктазы), преобразующийся во фруктозу под влиянием сорбитолдегидрогеназы. И сорбитол, и фруктоза повышают осмолярность клеток, что ведет к их отеку и деструкции, усугубляющих нарушение поступления глюкозы в клетку. Таким образом, развивается «голод среди изобилия» и усиливается энергодефицит.

Многочисленными исследованиями доказана не менее важная роль постпрандиальной гиперглікеміи в патогенезе атеросклероза и ИБС. Исследование DECODE доказано, что постпрандиальная гиперглікемія является независимым фактором ризику, причем более значительным, чем уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Связь между колебаниями глікеміи после еды и риском развития СС-осложнений также подтверждена рядом других проспективных рандомизированных исследований (UKPDS, DIGAMI), обнаруживших возрастание частоты развития СС-осложнений и смертности по мере снижения толерантности к углеводам. Исследование DIS показало, что гиперглікемические «пики», возникающие после приема пищи, являются следствием выпадения ранней фазы секреции инсулина у больових СД и тесно коррелируют с риском смертности от СС-заболеваний.

Влияние гиперінсулінієміи и інсулінорезистентности на развитие атеросклероза в значительной степени связано с воздействием на процессы свертывания крови. Отмечаются нарушения в системе гемостаза, характеризующиеся гиперкоагуляцией и депрессией фибринолиза (повышение фибриногена, гиперэкспрессия ингибитора активатора плазминогена-1, активация тромбоцитов), что способствует внутрикоронарному тромбозу. Кроме того, выявляется повреждение эндотелия с его дисфункцией.

Помимо указанных патофизиологических, специфических для СД метаболических составляющих (гиперглікемія, гиперінсулініємія, інсулінорезистентність, дисліпидемія)

в развитии микро- и макросудинных повреждений как основы атеросклероза важная роль принадлежит окислительному стрессу, при котором повышается образование свободных радикалов, снижается антиоксидантная защита и развивается эндотелиальная дисфункция (нарушение синтеза и биодоступности оксида азота, связанное с метаболическими нарушениями).

Наряду со значимостью дисліпидемии в развитии атеросклероза доказана также роль хронического воспалительного процесса (повышенная экспрессия цитокинов, образование избыточного количества растворимых липопротеинсодержащих иммунных комплексов – важный фактор ризику именно при СД). До настоящего времени нет единой точки зрения в отношении патофизиологических отличий в развитии атеросклероза при СД и без такового. Имеющиеся данные в своем большинстве указывают, что диабетический атеросклероз – это результат процессов, подобных тем, что происходят при недиабетическом атеросклерозе, но ускоренных и усиленных.

Специфические для диабета процессы потенцируют механизмы, свойственные недиабетическому атеросклерозу. Однако соотношение этих звеньев патогенеза атеросклероза при диабете до настоящего времени не совсем выяснено.

Клиническими исследованиями доказана зависимость между уровнями глікеміи, HbA1c и риском развития СС-осложнений, поэтому эффективный контроль глікеміи и стратификация СС-ризику, классифицируемого с учетом наличия факторов ризику и повреждения органов-мишеней, являются важнейшими составляющими. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологии (ESC, 2012) у больових СД выделяют 2 степени СС-ризику – высокой и очень высокой СС-ризику:

- очень высокому СС-ризику соответствуют все пацієнты с СД 1 или 2 типа, имеющие ≥ 1 фактора ризику или ≥ 1 повреждения органов-мишеней или подтвержденные СС-заболевания;
- к градации высокого СС-ризику относятся все пацієнты с 1 или 2 типа СД, не имеющие факторов ризику развития СС-заболеваний и повреждений органов-мишеней. Оценка СС-ризику предусматривает проведение последующей коррекции выявленных факторов ризику.

Современные принципы контроля глікеміи у больових СД 2 типа

Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в последние десятилетия у больових СД, позволили изучить механизмы действия и эффективность различных сахароснижающих и гипотензивных препаратов и их влияние на липидный обмен, состояние СС-системы, определить побочные эффекты, что дало возможность международным организациям (ADA, EASD совместно с ESC) с периодичностью 2-3 года обновлять и изменять рекомендации с учетом проведенных и проанализированных данных с целью оптимизации лечения, повышения качества жизни, снижения инвалидности и продления жизни больових.

Согласно обновленному консенсусу EASD/ADA – 2015 г. главной целью терапии пацієнтів, болевих СД 2 типа, по-прежнему является контроль глікеміи, который, однако, должен осуществляться на фоне проведения комплексной программы по снижению кардиоваскулярного ризику, включающего принципы здорового образа жизни, контроль АД, липидоснижающую и при необходимости антиагрегантную терапию. Современный подход в лечении СД 2 типа (консенсус EASD/ADA 2012/2015) предусматривает необходимость индивидуализации лечения СД, которое позволяет осуществление учета не только эффективности сахароснижающих препаратов в отношении снижения глікеміи, но и их безопасности, учитывая возможность развития гипоглікеміи, влияния на массу тела и возможность применения при наличии серцево-судинных, почечных заболеваний и печени. Верифицировано возникновение гипоглікеміи при использовании как препаратов инсулина, так и производных сульфамочевины и глинидов, что сопряжено с повышением ризику развития СС-событий.

Контроль глікеміи предусматривает поддержание показателей глікеміи – глікеміи натощак, постпрандиальной глікеміи, HbA1c на уровне целевых значений (табл. 1), которые должны индивидуализироваться с учетом длительности диабета, возраста пацієнтів и ожидаемой продолжительности жизни, сопутствующих заболеваний, кардиоваскулярных осложнений, ризику гипоглікеміи, что позволит снизить риск развития хронических инвалидизирующих осложнений диабета. Менее жесткие целевые значения могут быть целесообразными у пацієнтів с тяжелыми

Таблица 1. Целевые значения показателей глікеміи (рекомендации Американской диабетической ассоциации, 2016)

Показатели	Целевые значения показателей глікеміи
HbA1c, %	$\leq 7,0$
Глюкоза капиллярной крови натощак, ммоль/л	4,4-7,2
Пиковая глюкоза постпрандиальной капиллярной крови, ммоль/л	$\leq 10,0$

гипогликемиями в анамнезе, ограниченной продолжительностью жизни, выраженными микро- и макрососудистыми осложнениями. Выявлено, что достижение уровня HbA1c $\leq 6,5\%$ сопровождается увеличением риска гипогликемий в 3 раза в сравнении с уровнем выше 7,5%. Увеличение СС-событий установлено уже при уровне HbA1c $\geq 5,5\%$ в 1,5 раза, а при уровне $\geq 7\%$ он увеличивается более чем в 5 раз. Поддержание более жесткого контроля гликемии (4,5-6,1 ммоль/л) в отделениях неотложной терапии сопровождается увеличением смертности. Эффективный и безопасный контроль гликемии – один из важнейших компонентов терапии, направленный на снижение кардиоваскулярного риска. Исследованиями UKDPS установлено, что снижение уровня HbA1c на 1% уменьшает риск развития микроангиопатии на 37%, инфаркта миокарда – на 14%, поражения периферических сосудов – на 43%, смертности, связанной с СД, – на 21%.

Самым частым побочным эффектом сахароснижающей терапии и основным лимитирующим фактором контроля уровня глюкозы является гипогликемия. Доказано (DCCT), что чем интенсивнее лечение пациентов с СД, тем выше у них риск развития гипогликемии.

Механизмы влияния гипогликемий на развитие СС-событий

По данным различных клинических наблюдений, частота гипогликемий колеблется от 0,7% (ADVANCE) до 12% (VADT) и в наибольшей степени по сравнению другими факторами риска ассоциируется с высоким риском смерти больных СД 2 типа, увеличивая его в 3-4 раза. По данным исследования ACCORD, общий показатель смертности у больных СД 2 типа без гипогликемических эпизодов составляет 1,2%, при их наличии – 3,3%. Тяжелые гипогликемические реакции являются одним из основных предикторов инфаркта миокарда, мозгового инсульта и смерти от всех причин. Несмотря на значительный интерес научных исследователей к данной проблеме, наблюдается недооценка практикующими врачами роли гипогликемий как фактора риска развития СС-событий.

При гипогликемиях выделяют несколько взаимосвязанных механизмов, участвующих в развитии СС-осложнений (табл. 2). Это прежде всего активация вегетативной нервной системы с избыточной секрецией катехоламинов и развитием соответствующих кардиальных адренергических эффектов в ответ на контринсулиновую активацию (увеличенный выброс адреноркортикотропного гормона, кортикостероидов, соматотропного гормона, глюкагона), возникающую при гипогликемии. Последствиями гипогликемий являются гемодинамические, неврологические и гемореологические проявления.

В своем развитии гипогликемические состояния протекают в 2 фазы – симпатoadреналовую (уровень гликемии ниже 3 ммоль/л) и нейрогликопеническую (ниже 2 ммоль/л), которые имеют разные клинические проявления. Первая фаза сопровождается дрожанием рук, потливостью рук, сердцебиением и другими симптомами повышения

симпатoadреналовой регуляции, вторая – симптомами дефицита глюкозы в головном мозге и проявляется снижением когнитивных функций, а в более тяжелых случаях нарушением сознания и развитием гипогликемической комы.

В результате высвобождения большого количества катехоламинов развивается значительный гемодинамический эффект, нарушается регионарный кровоток, увеличивается вязкость крови, потенцируя гиперкоагуляцию. Указанные нарушения могут провоцировать миокардиальную или церебральную ишемию, вызывая инфаркт миокарда или инсульт, сердечную недостаточность. Гипогликемия сопровождается снижением калия в плазме крови, которое наблюдается при суточном мониторинге ЭКГ и гликемии в виде появления признаков нарушения процессов реполяризации в миокарде, удлинения интервала QT и увеличения его дисперсии. Изменение миокардиальной перфузии, снижение барорефлекторной чувствительности и симпатического ответа на стресс могут увеличить риск развития аритмий высоких градаций (фибрилляция предсердий, полиморфная желудочковая тахикардия) и быть причиной внезапной смерти.

В связи со сказанным огромное значение в лечении пациентов с СД 2 типа, сочетающегося с ИБС, имеет выбор препаратов, гарантирующих низкий риск гипогликемических эпизодов и обладающих высокой селективностью в отношении β -клеток поджелудочной железы и их аденозинтрифосфат-зависимых калиевых каналов (КАТФ-каналов), низким сродством к рецепторам сердца и сосудов SUR1, SUR2.

Особенности дислипидемии у больных СД 2 типа

Дислипидемия (ДЛ), являясь основным фактором риска атеросклероза при СД, имеет ряд особенностей. Изменения липидного спектра крови носят количественный и качественный характер и связаны с типом диабета. Для больных СД 1 типа характерным является увеличение триглицеридов (ТГ), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) может быть нормальным или незначительно сниженным, а уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – в пределах нормы или незначительно увеличенным. У лиц, болеющих СД 2 типа, формируется «липидная триада». При этом наблюдается увеличение уровней ТГ, ЛПОНП, которые являются основными носителями ТГ, снижение ЛПВП и увеличение частиц ЛПНП малой плотности фенотипа В относительно невысокого значения ХС ЛПНП. Рандомизированное клиническое исследование, проведенное на протяжении 4 лет наблюдения за 18 686 больными, показало, что снижение уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л под влиянием статинов сопровождается 21% снижением риска серьезных сосудистых событий и 9% снижением общей смертности.

Целевыми уровнями ХС ЛПНП для пациентов с СД 2 типа являются величины менее 2,6 ммоль/л, для общего холестерина – менее 4,5 ммоль/л. При перенесенном инфаркте миокарда

или инсульте целевые уровни для ХС ЛПНП – менее 1,8 ммоль/л, для общего холестерина – менее 3,5 ммоль/л. Если не удастся достичь целевых уровней этих показателей, необходимо стремиться к их снижению на 30-50% от исходного уровня. Целевые уровни ТГ у мужчин – менее 1,7 ммоль/л, у женщин – 1,3 ммоль/л. Уровни ХС ЛПВП (обновленные рекомендации ADA-2016) не являются терапевтической целью, так как исследованиями не обнаружено связи между их повышением и снижением риска СС-событий.

Основу патогенеза ДЛ составляет усиленная мобилизация свободных жирных кислот из периферических адипоцитов в печень, где на фоне снижения активности фермента липопротеидлипазы, которая расщепляет липопротеиды и насыщенные ТГ, они являются субстратом для образования ЛПОНП.

Существенную роль в патогенезе дислипидных нарушений при СД 2 типа играет постпрандиальная (послеобеденная) липемия (ПОЛ), которая обусловлена задержкой клиренса триглицерид-насыщенных частиц после пищевой нагрузки жирами. Нарушение обратного транспорта липидов на фоне ПОЛ ведет к усиленной мобилизации эфиров ХС в сосудистую стенку и формированию атерогенных пенистых клеток. ПОЛ способствует раннему проявлению атеросклероза, в частности утолщению комплекса интима-медиа. Толщина комплекса у пациентов с СД без ИБС эквивалентна таковой у больных без диабета с симптомами ИБС.

Установлено, что 35% больных ИБС не имеют ни увеличенного уровня общего ХС, ни ХС ЛПНП. Однако у таких больных может наблюдаться увеличение содержания в крови наиболее атерогенных субфракций ЛПНП, маленьких плотных частичек ЛПНП, что сочетается с увеличением концентрации ТГ и снижением ХС ЛПВП.

Артериальная гипертензия – основной фактор риска СС-осложнений у больных СД 2 типа

Эпидемиологические фундаментальные многолетние исследования (UKDPS, MRFIT) показали, что основной фактор СС-риска у пациентов с СД – повышенное АД. Сочетание этих двух патологий приводит к росту риска развития инфаркта миокарда, инсульта, общей смертности, сердечной недостаточности, нефропатии и микрососудистым осложнениям, что, скорее всего, связано с коморбидностью двух патологий и воздействием на СС-систему одновременно метаболического и гемодинамического механизмов. Проведенный анализ исследований (MERIF, UKPDS) установил, что при сочетании артериальной гипертензии и СД 2 типа, которое наблюдается у 70-80% больных, в 2-4 раза возрастает риск развития макро- и микрососудистых осложнений (ИБС, сердечная недостаточность, инсульт и ретинопатия). Согласно оценке современной шкалы риска развития СС-заболеваний у пациентов с различными стадиями и степенями артериальной гипертензии и СД даже при нормальном АД и высоком нормальном АД (130-139/85-89 мм рт. ст.) отмечается высокий риск развития СС-патологии, сопоставимый с таковым у лиц с АД выше 180/110 мм рт. ст., но без СД.

Установлено, что риск развития артериальной гипертензии как у мужчин, так и у женщин тесно связан с уровнем гликемии. Выявлено, что при проведении теста на толерантность к глюкозе у пациентов с уровнем гликемии на 90-й минуте теста равного 10-13 ммоль/л в течение последующих 3-8 лет наблюдения риск развития артериальной гипертензии был повышенным на 25-40% по сравнению с теми, у кого этот показатель был равен 5,8 ммоль/л, HbA1c – 7%, гликемия натощак – 5,0-7,2 ммоль/л, постпрандиальная гликемия – менее 10 ммоль/л. Артериальная гипертензия значительно увеличивает высокий риск смертности среди больных СД. Увеличение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивает на 20% риск развития СС-событий.

Артериальная гипертензия у больных СД представлена двумя нозологическими формами: систоло-диастолической (эссенциальная и на почве диабетического поражения почек) и изолированной систолической артериальной гипертензией преимущественно у пожилых больных, страдающих СД 2 типа, который формируется в результате нарушения эластических свойств сосудов (кальцификация, фиброз и гипертрофия мышечного слоя, изменение структуры коллагена и эластина). Систолю-диастолический вариант диагностируется у 30% больных СД 2 типа уже в начале его клинической манифестации. При изолированной систолической артериальной гипертензии с АД 160/95 мм рт. ст. риск СС-осложнений в 2,5 раза выше, чем у лиц той же возрастной группы, но имеющих АД меньше 140/95 мм рт. ст. (MRFIT). Исследование UKPDS выявило четкую зависимость риска сосудистых осложнений при СД от степени увеличения АД. С увеличением АД от 110 до 170 мм рт. ст. частота возникновения инфаркта миокарда увеличивается с 18 до 30%, микроангиопатии – с 8 до 30%. Снижение уровня САД на 11 мм рт. ст., как и при систоло-диастолической гипертензии, снижает риск развития инсульта на 36%, а острых коронарных событий – на 27% (SHEP).

Суточное мониторирование АД при артериальной гипертензии у больных с СД 2 типа позволило выявить, по данным различных исследователей, следующие особенности: выраженное нарушение суточного профиля АД, что проявляется отсутствием ночного снижения АД и более высоким уровнем ночного АД даже при отсутствии артериальной гипертензии, а также выраженными его колебаниями на протяжении суток. Патологические типы суточного профиля АД (non-dipper, night-peaker, over-dipper), по данным нашего анализа, встречаются у 76% пациентов, утренний прирост САД (на 56 мм рт. ст.) – у 50%, ночная гипертензия – у 12% больных и регистрировалась в 23:00, 02:00 и 04:00 часа, чрезмерное снижение АД ночью наблюдается у 5% больных. Выявленное нарушение суточного профиля АД объясняется значительным увеличением в ночное и раннее утреннее время секреции вазоконстрикторных гормонов: кортизола, альдостерона и ренина, ангиотензина II, вазопрессина, тромбксана.

Результаты исследований показали, что ночное повышение АД сопровождается большим количеством инсультов, развитие ишемических инсультов чаще регистрируется у больных

	Клинические эффекты
Активация вегетативной нервной системы	\uparrow ЧСС, \uparrow САД, \uparrow сократимости миокарда и сердечного выброса, \uparrow усугубление ишемии миокарда, \uparrow вязкости крови потенцирует гиперкоагуляцию, провоцирует аритмии, миокардиальную или церебральную ишемию, стенокардию и ИБС, гипертензивные кризы
Удлинение интервала QT и увеличение его дисперсии	Повышает чувствительность миокарда к аритмогенным воздействиям, включая перегрузку кальцием, потенцирует возникновение желудочковых аритмий и приводит к внезапной смерти
Снижение уровня калия	Нарушение процессов реполяризации миокарда и удлинение интервала QT, увеличение его дисперсии

Продолжение на стр. 44.

Актуальні проблеми серцево-судинних ускладнень у больових сахарним діабетом 2 типу: акцент на фактори ризику

Продовження. Почало на стр. 42.

с чремерним зниженням АД ночью, а геморагічеських — у пацієнтів с недостаточним зниженням АД или его подъемом в ночное время. Результати измерения суточного профиля АД необходимо учитывать при назначении гипотензивной терапии для получения более адекватного ответа на лечение.

При СД 2 типа наблюдается высокое пульсовое АД, которое обусловлено увеличением жесткости артерий крупного и среднего калибра и является предиктором плохого прогноза; доказано, что повышение пульсового АД на 10 мм рт. ст. сопровождается увеличением смертности вследствие СС-событий на 20%.

Следующей особенностью артериальной гипертензии у больових СД является гипертония положения с ортостатической гипотонией, при этом определяется увеличенное АД в положении лежачего и его резкое снижение при переходе в положение сидя или стоя; допустимым снижением систолического АД при перемене положения тела является значение не более 20 мм рт. ст., диастолического — не более 10 мм рт. ст.; учитывая данную особенность артериальной гипертензии у больових СД, рекомендуется проводить измерение АД лежачего и сидя, чтобы не пропустить наличие ортостатической гипертензии.

В формировании этих нарушений АД участвует также поражение автономной нервной системы и развитие

периферической полинейропатии, в результате чего нарушается нормальная физиологическая способность сосудов к ауторегуляции их тонуса.

В последние годы на основе анализа проведенных исследований (ONTARGET, ACCORD, ADVANCE) у пацієнтів с СД 2 типа и артериальной гипертензией обнаружена связь агрессивного снижения АД с уменьшением риска развития инсульта на 17%. Вместе с тем выявлено, что интенсивное снижение АД может быть небезопасным в связи с ростом серьезных лекарственных побочных эффектов (гипотония, обмороки, ухудшение почечной функции). С учетом выявленного, научное соглашение АНА/АДА 2012 по профилактике СС-заболеваний у взрослых пацієнтів с СД 2 типа рекомендует использовать при СД и артериальной гипертензии значение АД как целевое (равное $\leq 140/90$ мм рт. ст.), с возможностью вариаций у конкретного больного на основе учета различного влияния интенсивного снижения АД на риск развития церебральных и коронарных событий, формирования микро- и макроангиопатий, предупреждать раннюю структурную перестройку органов мишеней, преждевременное развитие инвалидности и смерть больових.

Знание особенностей артериальной гипертензии у больових СД формирует базу для проведения профилактических мер, адекватного лечения и последующего контроля АД.

По данным результатов многочисленных крупномасштабных исследований, достижение целевого уровня АД приводит к снижению риска ИБС — на 22%, хронической сердечной недостаточности — на 18-20%. Результаты исследования UKPDS продемонстрировали, что у больових СД 2 типа достижение целевого уровня АД (130/80 мм рт. ст.) более существенно снижало риск макро- и микрососудистых осложнений, чем достижение целевого уровня глюкозы. Исследование SHEP (1994) позволило сделать вывод, что само по себе снижение АД является более важным фактором улучшения прогноза, чем вид применяемого препарата.

Контроль гликемии в пределах целевых значений с оценкой величины тощаковой и постпрандиальной гликемии, HbA1c, контроль липидного профиля и уровня АД на протяжении суток и его снижение до целевых значений, рекомендуемых EASD/АДА 2012/2015, как факторов развития СС-заболеваний и их осложнений — залог успеха в профилактике развития и прогрессирования макро- и микроангиопатий как основы развития артериальной гипертензии, атеросклероза, ИБС.

Литература

- Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания // РМЖ — 2014. — № 13. — 954 с.
- Веркин А.П., Магомедова А.Ю., Казарцева С.С. Клиническое и прогностическое значение гипогликемии

- у больових сахарним діабетом // Ендокринологія. МРЖ. 2012. — № 13.
- Грачева С.А., Клефортова И.И., Шамхалова М.Ш. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больових сахарним діабетом // Сахарний діабет. — 2012 (1). — 49-55.
- Дементьев В.Е., Бицадзе Р.М., Обрезан А.Г. Актуальные вопросы кардиальной патологии у больових сахарним діабетом 2 типа // Вестник СПбГУ. Серия 11. 2010. Выпуск 2 1/7. — С. 44-48.
- Лалтев Д.Н., Шмушкович И.А. Аритмогенный эффект гипогликемии // Сахарний діабет. 2012. — № 1. — С. 25-30
- Маньковский Б.Н. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больових сахарним діабетом 2 типа: только многофакторный подход может обеспечить хороший результат // Здоров'я України. 2012. Март. — С. 10-11.
- Мохоорт Т.В. Гипогликемии и сахарний діабет 2 типа: влияние на прогноз // Медицинские новости. — 2011. — № 3. — С. 30-35.
- Строков И.А., Зилев А.В., Фокина А.А. и соавт. Диабетическая кардиальная автономная невропатия // Международный эндокринологический журнал. 2014. № 5(61). С. 111-114.
- Покровский А.В., Догужиева Р.М., Демидова В.С., Лебедева А.Н. Биохимические факторы риска развития сосудистых осложнений у больових сахарним діабетом 2 типа в отдаленные сроки после реконструктивных операций // Проблемы эндокринологии. 2010. № 1. 9-13.
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пацієнтів сахарним діабетом 2 типа: научное соглашение АНА/АДА // Medicine review. 2015. 4-5. — С. 13-19.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38/ BMJ. 1998. Vol. 317. — P. 703-713.
- The NICE-SUGAR study investigators intensive vs conventional glucose control in critically ill patients // NEJM. 2009. — Vol. 360. — P. 1283-1297.
- ADVANCE trial study group rationale and design of the study: ADVANCE randomized trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus // J. Hypertens. 2001.19; 521-528.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care. — 2010. Vol. 33 (Suppl. 1). — P. 1-61.
- Fox C., Golden S., Anderson C. et al. Update On Prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American heart association and the American diabetes association. Circulation. 2015; 132; 132; 691-718.
- Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2008; 117: e25-e. 146.

ДАЙДЖЕСТ

Клинический случай: необычная манифестация болезни Грейвса

На ежегодной 97-й встрече Эндокринологического общества (Endocrine Society) в Сан-Диего А.Н. Alsaeed с коллегами представили интересный клинический случай с необычной манифестацией болезни Грейвса.

Клинический случай. 49-летний мужчина поступил с жалобами на рецидивирующую рвоту, сильную утомляемость, лихорадку и снижение массы тела на 15 кг в течение последних четырех недель. Клиническое обследование выявило истощение, утолщение концевых фаланг пальцев, мелкокашмистый тремор, экзофтальм и лагофтальм, небольшой диффузный зоб. Пульс регулярный, частота сердечных сокращений — 120 уд/мин, артериальное давление — 160/51 мм рт. ст. Анализ крови на тиреоидные гормоны показал высокий уровень свободного T_4 (>100 мкмоль/л при норме 12-22 мкмоль/л) и свободного T_3 (27,9 пмоль/л при норме 3,1-6,8 пмоль/л) при значительном снижении уровня тиреотропного гормона ($<0,005$ мкМЕ/мл при норме 0,27-4,2 мкМЕ/мл), а также многократное повышение уровня антител к рецепторам ТТГ (22,68 МЕ/л при норме 0-1,75 МЕ/л). Кроме того, были выявлены: электролитные нарушения (натрий — 123 ммоль/л при норме 135-145 ммоль/л; калий — 2,9 ммоль/л при норме 3,2-5,0 ммоль/л, магний — 0,51 ммоль/л при норме 0,74-1,00 ммоль/л), лейкопения (общее количество лейкоцитов — $2,8 \times 10^9$ /л при норме $4-10 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — $1,2 \times 10^9$ /л при норме $1,8-7,5 \times 10^9$ /л); отклонения в печеночных пробах (общий билирубин — 29 Ед/л при норме 2-21 Ед/л; АЛТ — 581 Ед/л и АСТ — 279 Ед/л при норме 2-40 Ед/л).

Обсуждение. У этого пацієнта был диагностирован гипертиреоз вследствие болезни Грейвса. Кроме того, были выявлены нарушения функции печени, лейкопения, гипокалиемия, гипонатриемия и гипомagneмия. Биопсия печени показала портальный фиброз I-II стадии. Лечение болезни Грейвса при наличии сопутствующего гепатита и лейкопении становится непростой задачей. Пациенту был назначен бета-блокатор (атенолол) и КАРБИМАЗОЛ (с тщательным мониторингом показателей функции печени). Состояние пацієнта на фоне терапии быстро улучшилось, рвота прекратилась, пропало ощущение сердцебиения, он начал набирать вес. Одновременно с этим отмечено постепенное снижение уровня печеночных ферментов вплоть до нормализации, повышение количества лейкоцитов до нормального уровня и устранение электролитного дисбаланса. После значительного улучшения показателей функции щитовидной железы больному была проведена тотальная тиреоидэктомия. Послеоперационный период протекал благоприятно, после чего пацієнт был выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Вывод. Этот клинический случай показывает, что болезнь Грейвса может проявляться очень необычно, в том числе острым гепатитом, лейкопенией и электролитными нарушениями. Эти проявления, как и обычные симптомы гипертиреоза, устраняются с помощью такого антигипертиреоидного препарата, как КАРБИМАЗОЛ.

Перевод с англ. Вячеслава Климичука



Еспа-карб

КАРБИМАЗОЛ

Європейське лікування гіпертиреозу в Україні

- Багаторічний досвід застосування в європейських країнах
- Можливість гнучкого підбору дозування
- Сприятливий профіль безпеки
- Доведена ефективність*



* Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism (Review). Abraham P, Avene A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. The Cochrane Library 2010, Issue 1.
 Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Головна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Еспа-карб. Склад: 1 таблетка містить карбімазолу 5 мг або 10 мг. Лікарська форма: Таблетки. Завантажено: Еспакарб ГЛБХ, Німеччина. Виробник: Ліфарма ГЛБХ, Німеччина. Адреса: Ліфарма ГЛБХ, Німеччина. 40721 Гладбах, Німеччина. Готувано в Україні: 02002, Київ, вул. Р.Окленко, 117. www.esparma.com.ua
 Показання для застосування: Патологічний функціональний збільшення щитовидної залози, пов'язані з гіперпродукцією тиреоїдних гормонів. Підготовка до операції при гіпертиреозі. Терапія до і після лікування радіоактивним йодом. Протипаличне. Підвищення чутливості до карбімазолу або до інших компонентів препарату. Таки, які змінюють порінок в біохімічній системі крові, теж не повинні надавати переваги.
 Побічні ефекти: Побічні ефекти зазвичай виникають протягом перших 8 тижнів лікування. Найчастіше спостерігаються такі реакції: нудота, головний біль, артралгія, незвичайно швидке розладження шкіри, висипання, свербіж. Ці реакції не призводять, зазвичай, до припинення лікування. Якщо побічні ефекти не зникають протягом 14 днів лікування, слід звернутися до лікаря.

В.І. Паньків, д.мед.н., професор, заслужений лікар України, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Фактори ризику серцево-судинних ускладнень при початкових порушеннях вуглеводного обміну

Останніми роками у пошуках ефективних заходів профілактики та виявлення ранніх маркерів цукрового діабету (ЦД) 2 типу спостерігається посилення інтересу до ранніх порушень вуглеводного обміну та можливостей їх медикаментозної корекції. За даними проспективних досліджень, щорічна конверсія порушення толерантності до глюкози (ПТГ) у ЦД становить 4-8% [1]. З іншого боку, за даними дослідження DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe), ПТГ є незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [2]. Тому своєчасне виявлення та корекція ПТГ дають можливість знизити ризик розвитку ССЗ і розглядаються як надійна платформа для первинної профілактики ЦД.

Вступ

ЦД належить до епідемій XXI століття, а частка макросудинних ускладнень (насамперед інфаркту міокарда) у структурі смертності сягає 65%. ЦД 2 типу – одна з основних проблем сучасної охорони здоров'я. Це пояснюється його високою поширеністю, тяжкістю ускладнень, що призводять до ранньої інвалідизації і смертності, а також високою вартістю засобів діагностики та лікування, необхідних хворим упродовж усього життя. Соціальна значущість ЦД 2 типу полягає у високому ризику розвитку тяжких хронічних мікро- і макросудинних ускладнень. Оскільки час від виникнення ЦД 2 типу до його виявлення може становити 5-10 років, то вже на момент встановлення діагнозу близько 50% хворих мають ті або інші діабетичні ускладнення [3]. Ризик розвитку гострого порушення мозкового кровообігу серед хворих на ЦД у 3,8 рази вищий, ніж у популяції загалом, хронічної ниркової недостатності – у 15-20 разів, сліпоти – у 10-20 разів. Наявність тяжких ускладнень зумовлює високу смертність хворих на ЦД, яка в 2-4 рази перевищує смертність у популяції [4].

Опубліковано результати міжнародних клінічних досліджень, які підтверджують, що ранні порушення вуглеводного обміну є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ. У зв'язку з цим обговорюються можливості профілактики й лікування ранніх порушень вуглеводного обміну. Доведено, що успішна первинна профілактика ЦД 2 типу на етапі ранніх порушень вуглеводного обміну може сприяти зниженню частоти розвитку серцево-судинних ускладнень. Однак не лише тяжкість медичних наслідків ЦД ставить цю хворобу в ранг пріоритетів для різних систем охорони здоров'я. За економічними підрахунками, проведеними в США, вартість лікування одного хворого на ЦД 2 типу тривалістю понад 10 років становить на рік: без ускладнень – 10 тис. доларів США, за наявності макроангіопатій – 25 тис. доларів США, за наявності мікро- і макроангіопатій – 40 тис. доларів США [5]. Таким чином, запобігання розвитку ЦД 2 типу і його ускладнень дасть змогу не лише збільшити чисельність здорового працездатного населення, а й заощадити близько 30 тис. доларів США на одного хворого на рік. Отже, економічну ефективність від профілактики ЦД 2 типу важко переоцінити.

Однією із причин підвищеного кардіоваскулярного ризику при ЦД 2 типу вважають хронічну гіперглікемію. Сучасна епідемія ЦД 2 типу є лише верхівкою айсберга, яку найчастіше звикли бачити ендокринологи. Розвитку ЦД 2 типу передують приховані від уваги практичних лікарів порушення вуглеводного

обміну – погранична гіперглікемія натще і ПТГ. У зв'язку з цим останніми роками широко обговорюють питання одночасної первинної профілактики ЦД 2 типу й асоційованих ССЗ.

Визначення ранніх порушень вуглеводного обміну

Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до ранніх порушень вуглеводного обміну належать:

- ПТГ;
- порушена глікемія натще (ПГН);
- поєднання ПТГ і ПГН.

У літературі ранні порушення вуглеводного обміну об'єднують загальним терміном «предіабет» [6]. За даними епідеміологічних досліджень, у західних країнах у 8-14% дорослого населення фіксують ПТГ, у 4-7% – ПГН, а поєднання цих порушень виявляють у 3-4%. На підставі метааналізу популяційних досліджень встановлено, що в усьому світі понад 600 млн людей страждають ПТГ [7]. Таким чином, серед дорослого населення кількість осіб із предіабетом, зокрема з ПТГ, майже вдвічі більша, ніж хворих на ЦД 2 типу, і, за прогнозом, у найближчі 20 років ця тенденція буде збережена.

Крім того, численні дослідження підтверджують, що ПТГ є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ [8, 9]. Наочним прикладом є дані, отримані в дослідженні DECODE (тривалість 7 років). Згідно з результатами дослідження в осіб із ПТГ постпрандіальна глікемія пов'язана зі збільшенням ризику смерті, зумовленої ССЗ, в 1,32 рази порівняно з особами, у яких рівень глюкози в крові був у межах норми. В осіб із ПГН ризик також збільшується в 1,14 рази [10].

Водночас серед пацієнтів із ССЗ зростає кількість осіб з різними порушеннями вуглеводного обміну. Так, у багаточисельному дослідженні EuroHeart (Euro Heart Survey on diabetes and the heart) за участю 110 центрів з 25 європейських країн показано, що більше ніж у третини хворих, госпіталізованих із гострим коронарним синдромом без вказівки на ЦД в анамнезі, виявлено ПТГ і у 22% ЦД [11].

На думку провідних експертів, своєчасне виявлення проміжної стадії порушення вуглеводного обміну дозволяє прогнозувати ризик розвитку ЦД і може стати надійною платформою для його профілактики. Цей висновок знайшов своє підтвердження в Рекомендаціях з лікування цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань, згідно з якими контроль рівня глюкози в крові навіть у хворих із предіабетом є важливим заходом профілактики порушень, розвиток яких сприяє раптовій серцево-судинній смерті [12].

Встановлено, що поширеність ЦД і ПТГ, діагностованих на підставі постпрандіальної гіперглікемії, у жінок вища, ніж у чоловіків. Проте частота ЦД 2 типу й гіперглікемії натще у чоловіків вища, ніж у жінок. При цьому частота розвитку ЦД у пацієнтів із ПТГ і ПГН приблизно однакова. Оскільки ПТГ – більш поширений стан у популяціях, ніж ПГН, то із цим станом пов'язана більша кількість нових випадків ЦД 2 типу.

Використання антигіперглікемічних препаратів у осіб із предіабетом сприяє зниженню частоти виникнення не лише ЦД 2 типу, а й сумарного показника серцево-судинних подій. Виявлення хворих із ранніми порушеннями вуглеводного обміну та проведення профілактичних втручань мають велике медичне й соціальне значення. Саме за правильною організації скринінгу в групах пацієнтів, у яких висока вірогідність виявлення порушень вуглеводного обміну, успішна первинна профілактика ЦД 2 типу на етапі предіабету може сприяти значному зниженню як макро-, так і мікросудинних ускладнень.

Профілактичні заходи для корекції ранніх порушень вуглеводного обміну

Ранні порушення вуглеводного обміну можна виявити у людей із певними порушеннями за наявності біологічних чи поведінкових чинників ризику. До них належать особи, які провадять малорухомих спосіб життя, з ожирінням (зокрема абдомінальним), обтяженою спадковістю щодо ЦД, із порушеннями ліпідного обміну (гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності), жировою дистрофією печінки, синдромом полікістозних яєчників, еректильною дисфункцією, клінічними проявами атеросклерозу (ішемічна хвороба серця (ІХС), переміжна кульгавість), рецидивуючими інфекціями шкіри [13]. Відомо, що з приводу артеріальної гіпертензії (АГ) хворі часто звертаються до установ первинної ланки охорони здоров'я. За даними британських учених, у 39% пацієнтів із АГ нормальна толерантність до глюкози, однак у 10% виявляють ПГН, у 22% – ПТГ. Кількість осіб з уперше виявленим ЦД 2 типу вдвічі більша, ніж з діагностованим ЦД 2 типу. За даними проведених нами досліджень, частота ПТГ у хворих на АГ становить 24%, ПГН – 11%, ЦД 2 типу – 16%. Частота ПТГ в осіб з ІХС досягає 36%, ПГН – 9%, ЦД 2 типу – 21%.

Виявлення та лікування ранніх порушень вуглеводного обміну має бути комплексним і відбуватися за такими етапами: діагностика, немедикаментозна корекція і подальша терапія. Діагностика ранніх порушень вуглеводного обміну



В.І. Паньків

охоплює три основних підходи: вимірювання глікемії з метою виявлення порушень гомеостазу глюкози; використання демографічних і клінічних характеристик та лабораторних показників для оцінки ймовірності розвитку ЦД 2 типу; застосування опитувальників для аналізу наявності й вираженості етіологічних чинників ЦД 2 типу.

Використання різних стратегій дозволяє підвищити чутливість шляхом специфічності й навпаки. Хибний діагноз може виявитися проблемою тільки у разі використання першого підходу, який дозволяє у кращому разі виявити недиагностований ЦД, тоді як дві інші стратегії припускають оцінку ризику, а їх результати є основою для модифікації способу життя. Застосування останніх двох підходів може слугувати первинними витратно-ефективними методами на амбулаторному етапі й дозволять ідентифікувати пацієнтів із передбачуваними метаболічними порушеннями (ожиріння, АГ, обтяжений спадковий анамнез по ЦД 2 типу), виявити пацієнтів групи високого ризику ЦД 2 типу, визначити групи пацієнтів ССЗ, виділити пацієнтів, яким показано проведення глюкозотолерантного тесту (ГТТ).

Для скринінгу пацієнтів із високим ризиком розвитку ЦД використовують шкалу прогнозування ЦД 2 типу (The Finnish Diabetes Risk Score, FINDRISC), створену на підставі Фінського проспективного дослідження. Застосування шкали прогнозування в установах первинної ланки охорони здоров'я дозволить передбачити 10-річний ризик розвитку ЦД 2 типу з точністю до 85% і може стати важливим компонентом первинної профілактики ЦД 2 типу. Для визначення ступеня ризику розвитку ЦД необхідно відповісти на запитання, пов'язані з антропометричними даними, сімейним анамнезом, рівнем артеріального тиску (АТ), особливостями харчування і способу життя.

Найпростішим методом діагностики порушень вуглеводного обміну є вимірювання рівня глюкози натще в капілярній крові. При цьому показники глюкози крові натще та глікований гемоглобін (HbA1c), який є інтегральним показником глікемії за останні 2-3 місяці, не дозволяють оцінити коливання глікемії після їди або навантаження глюкозою. Визначити індивідуальну толерантність до глюкози неможливо без проведення проби з пероральним навантаженням 75 г глюкози. У зв'язку з цим в загальній популяції доцільно розпочинати скринінг з оцінки ризику й проводити ГТТ у пацієнтів, які належать до групи високого ризику.

За рекомендацією ВООЗ, ГТТ виконують у такому порядку. Після забору крові на аналіз рівня глюкози натще пацієнт приймає перорально 75 г глюкози, розчинених у 100-150 мл води впродовж

Продовження на стор. 46.

Фактори ризику серцево-судинних ускладнень при початкових порушеннях вуглеводного обміну

Продовження. Початок на стор. 45.

не більш як п'яти хвилин. У здорових осіб через 15-20 хв після прийому глюкози спостерігається збільшення концентрації глюкози в крові, яке досягає свого максимуму до першої години (між 30 і 60 хв). Після цього розпочинається зменшення рівня глюкози, яке до другої години спостереження (120 хв) або знижується до початкової цифри (рівня натще), або нерізно падає нижче початкового рівня. До третьої години рівень глюкози в крові відновлюється до початкового. Перший підйом рівня глюкози після навантаження вказує на силу рефлекторного подразнення симпатичних нервів, що виникає під час потрапляння глюкози у травний канал. Подальше збільшення концентрації глюкози у крові пов'язане зі швидкістю всмоктування вуглеводів і функціональним станом печінки. Низхідна гілка кривої відображає продукцію інсуліну і залежить від функціонального стану парасимпатичної нервової системи та функції підшлункової залози. Цей відрізок кривої має назву гіпоглікемічної фази. Остання точка на глікемічній кривій, що визначається через 2,5-3 години, а у випадках ПТГ і через 3,5-4 години, вказує на стан системи утилізації глюкози. В нормі вона має дорівнювати або бути нижчою на 10-15% величин глікемії натще.

Немедикаментозна корекція ранніх порушень вуглеводного обміну

Методи корекції ранніх порушень вуглеводного обміну містять модифікацію способу життя і застосування антигіперглікемічних препаратів. У клінічних дослідженнях показано, що зміна способу життя, включаючи збільшення фізичного навантаження і корекцію дієти, істотно знижує ризик розвитку ЦД у пацієнтів із предіабетом. Так, у фінському проспективному дослідженні DPS (The Finnish Diabetes Prevention Study) за участю 522 пацієнтів середнього віку з надмірною вагою і ПТГ зниження маси тіла на 5%, обмеження жиру в добовому раціоні (<30% від добової енергетичної цінності їжі), обмеження насичених жирів (<10% від добової енергетичної цінності їжі), збільшення споживання продуктів, які містять велику кількість харчових волокон (15 г на кожні 1000 ккал) і фізична активність (не менше 30 хв на день) привели до зменшення ризику розвитку ЦД 2 типу на 58% [14].

У китайському дослідженні за участю 577 пацієнтів із ПТГ також показано ефективність зміни способу життя в первинній профілактиці ЦД 2 типу. Початково пацієнти були рандомізовані на 4 групи: тільки фізичні навантаження, тільки дієта, дієта з фізичними навантаженнями і контрольна група [15]. Кумулятивна частота розвитку ЦД 2 типу впродовж шести років у перших трьох групах була значно нижча, ніж у контрольній групі (41,1; 43,8; 46,0 і 67,7% відповідно).

Таким чином, пацієнтам із предіабетом доцільно рекомендувати поєднану програму дієтотерапії та фізичних навантажень.

Дієта має ґрунтуватися на декількох принципах, а саме:

1. Правильний розподіл порцій спожитої їжі протягом доби.

2. Збільшення кількості білків у раціоні, у тому числі рослинних.

3. Зниження енергетичної цінності їжі до 1500 ккал/добу.

4. Зменшення вживання вуглеводів на тлі збільшення споживання харчових волокон (до 30 г/добу).

5. Обмеження споживання жирів до 30-35% від загальної добової енергетичної цінності їжі [16].

Рівень фізичного навантаження можна оцінити за допомогою простих опитувальників і крокомірів. Особам без клінічних проявів атеросклерозу рекомендується будь-який вид фізичної активності, включаючи заняття спортом; фізична активація можлива і в повсякденному житті, наприклад, ходьба сходами пішки замість використання ліфта. Найдоступніший вид аеробних фізичних вправ – енергійна ходьба. Пацієнтам із предіабетом слід призначати фізичні вправи по 30-60 хв 5 днів на тиждень із навантаженням, яке визначається за частотою серцевих скорочень (ЧСС) і дорівнює 65-70% від максимального навантаження для цього віку. Максимальну величину ЧСС можна розрахувати за формулою: 220 – вік (у роках). Пацієнтам з ІХС фізичний режим підбирають індивідуально з урахуванням результатів тесту навантаження.

У клінічній практиці програма зміни способу життя зазвичай сприймається як доволі важке до виконання завдання у зв'язку з низькою схильністю у лише у 30% осіб із ПТГ може вважатися успішним методом лікування. Це зумовлює необхідність застосування медикаментозної терапії у більшості осіб із ПТГ.

Медикаментозна корекція ранніх порушень вуглеводного обміну

За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (ESC/EASD, 2007), для лікування осіб із ПТГ у разі неефективності зміни способу життя слід застосовувати антигіперглікемічні препарати. Така тактика здатна знизити ризик розвитку не лише ЦД, але й ССЗ та їх ускладнень.

На сьогодні загальноприйнятими розглядають такі стратегії медикаментозної корекції предіабету, як корекція інсулінорезистентності (ІР), гіперглікемії натще і постпрандіальної гіперглікемії. З цією метою застосовують дві групи антигіперглікемічних препаратів: бігуаніди та інгібітори альфа-глюкозидази [17]. Перевага застосування антигіперглікемічних препаратів полягає в тому, що вони не впливають на роботу бета-клітин підшлункової залози, тому ризик виникнення гіпоглікемії мінімальний.

Метформін – єдиний представник бігуанідів, який показаний для корекції ранніх порушень вуглеводного обміну. Механізм його дії полягає в наступному:

– підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну. Це зумовлено потенціюючим впливом препарату на рецепторні й пострецепторні ланки передачі інсуліну всередину клітини;

– посилення синтезу глікогену й зниження підвищеної продукції глюкози за рахунок гальмування глюконеогенезу, зменшення окислення вільних жирних кислот і ліпідів. Це пов'язано з підвищенням чутливості гепатоцитів до інсуліну й пригніченням ключових ферментів глюконеогенезу (піруваткарбоксілази і фосфоенілпіруваткарбоксікінази);

– уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику й підвищення її утилізації його клітинами, завдяки чому відбувається згладжування гіперглікемічних піків після їди [18].

Ефективність застосування метформіну у хворих без ЦД, але з наявністю ІР продемонстровано в дослідженні DPP (Diabetes Prevention Program), яке є найбільшим клінічним дослідженням, присвяченим первинній профілактиці ЦД. У ньому показано, що застосування метформіну в пацієнтів із ПТГ у дозі 1700 мг/добу на 31% знижувало ризик розвитку ЦД 2 типу, а інтенсивна зміна способу життя – на 58%. Крім того, на тлі прийому метформіну не виявлено збільшення маси тіла, а навпаки, спостерігалася тенденція до її зниження. Найефективніше метформін знижував ризик розвитку ЦД 2 типу в осіб молодше 45 років, а також в осіб із вираженим ожирінням (індекс маси тіла понад 35 кг/м²). У цих групах ризик розвитку ЦД 2 типу знижувався на 44-53% навіть без зміни звичного способу життя.

В опублікованих результатах трьох проспективних досліджень (BIGPRO 1, BIGPRO 1.2 і DPS) підтверджено ефективність метформіну в пацієнтів із ПТГ і в групах хворих з абдомінальним ожирінням, АГ, гіпертригліцеридемією [19]. Наявність додаткових позитивних метаболічних ефектів (зниження маси тіла, поліпшення ліпідного складу крові, зниження АТ) дає підстави для застосування метформіну в осіб із метаболічним синдромом. Китайське дослідження також показало високу ефективність метформіну (250 мг 3 рази на добу впродовж трьох років) у профілактиці ЦД 2 типу. Так, через 3 роки ризик розвитку ЦД 2 типу в осіб, які отримували метформін, знизився на 77%. Отже, з точки зору доказової медицини щодо впливу на ІР та гіперглікемію виявився ефективним метформін у дозі 1700 мг/добу.

Інгібітори альфа-глюкозидази мають принципово інший механізм дії, який полягає у безпосередньому стабільному зниженні рівня постпрандіальної глікемії. До інгібіторів альфа-глюкозидази як однієї з груп пероральних цукрознижувальних препаратів належать засоби, які конкурентно інгібують ферменти шлунково-кишкового тракту, що беруть участь у розщепленні та всмоктуванні вуглеводів. У світі цей клас препаратів представлений акарбозою, мігліолом і воглібозом. Принцип дії інгібіторів альфа-глюкозидази ґрунтується на конкурентному інгібуванні ферментів та уповільненні вивільнення глюкози зі складних вуглеводів, що приводить до зменшення постпрандіальної гіперглікемії [20]. Тому зменшення постпрандіальної гіперглікемії за допомогою цих препаратів сприяє зниженню рівня оксидативного стресу та маркерів запалення у хворих на ЦД.

Японські дослідники [21] вивчали ефективність воглібозу з метою профілактики ЦД 2 типу в 1780 осіб із ПТГ у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні. Його учасників було поділено на групи прийому воглібозу (n=897) у дозі 0,2 мг 3 рази на добу або плацебо (n=883). Лікування тривало аж до розвитку ЦД 2 типу (первинна кінцева точка), або нормоглікемії (вторинна кінцева точка), або принаймні 3 роки. Встановлено, що

особи з ПТГ, які отримували воглібоз, мали низький ризик прогресування до ЦД 2 типу порівняно з пацієнтами з групи плацебо. Набагато більше пацієнтів із групи воглібозу, ніж з групи плацебо, досягнули стану нормоглікемії (599 із 897 проти 454 із 881; p<0,0001). Із групи воглібозу 810 (90%) із 897 осіб відзначали побічні ефекти порівняно з 750 (85%) із 881 у групі плацебо. Автори дійшли висновку, що призначення воглібозу на додаток до модифікації способу життя дає змогу зменшити ризик розвитку ЦД 2 типу в осіб із ПТГ.

Призначення інгібіторів альфа-глюкозидази запобігає ранній гіперглікемії і зменшує токсичну дію глюкози на бета-клітини підшлункової залози. Це приводить до зниження постпрандіального рівня глікемії і не супроводжується підвищеною секрецією інсуліну, що надалі сприяє зниженню маси тіла й підвищенню чутливості тканин до інсуліну [22].

За даними метааналізу плацебо-контрольованих досліджень, монотерапія інгібіторами альфа-глюкозидази знизилася рівень глюкози в плазмі натще на 1,3±0,3 ммоль/л, тоді як рівень глюкози через 2 год після ГТТ зменшився вдвічі більше – 2,9±0,8 ммоль/л [23]. За допомогою добового моніторингу рівня глюкози у крові продемонстровано, що систематичний прийом акарбози у вигляді монотерапії сприяє нормалізації рівня глюкози у крові впродовж доби.

Встановлено, що крім основної дії – інгібування глюкозидаз – препарати цієї групи покращують периферичне використання глюкози за допомогою збільшення експресії гена GLUT-4 переважно в м'язовій тканині, що робить таку терапію патогенетично виправданою [24]. Переважний вплив акарбози на постпрандіальну гіперглікемію став основою для проведення багатоцентрового рандомізованого проспективного дослідження STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus), метою якого було вивчення можливого впливу акарбози на ризик розвитку ЦД і серцево-судинних ускладнень в осіб із ПТГ. У дослідженні було включено 1429 чоловіків та жінок (середній вік 55 років). Наприкінці дослідження частота розвитку ЦД в осіб, які отримували акарбозу, була на 25% менша, ніж у тих, хто отримував плацебо. Більше того, застосування акарбози сприяло повному відновленню нормальної толерантності до вуглеводів у 35% хворих [24]. У дослідженні STOP-NIDDM також було отримано цікаві результати під час вивчення динаміки товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) сонних артерій (збільшення ТІМ вказує на прогресування атеросклерозу й асоціюється зі збільшенням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень). Серед 132 хворих, що брали участь у дослідженні, через 3,9 року в осіб, які отримували акарбозу, ТІМ збільшилася на 0,02 мм (у групі плацебо на 0,05 мм; p=0,027), що відповідає щорічному уповільненню цього показника на 50%. Відомо, що зниження темпів збільшення ТІМ є одним з основних маркерів зниження ризику порушення мозкового кровообігу [25].

Експерти встановили, що позитивні серцево-судинні ефекти акарбози пов'язані не лише з нормалізацією постпрандіальної глікемії, а й із позитивними змінами деяких метаболічних порушень. Акарбоза впродовж трьох років знизилася ризик розвитку нових випадків АГ на 34%. Було показано, що акарбоза сприяла зниженню сумарної частоти розвитку всіх серцево-судинних ускладнень на 49% (p=0,03) порівняно з плацебо [26].

За даними іншого дослідження, акарбоза в дозах 150 і 300 мг позитивно впливає на основні чинники ризику розвитку серцево-судинних ускладнень — надмірну масу тіла, постпрандіальну гіперглікемію, дисліпидемію і АГ [27].

Результати багаточисельних клінічних досліджень із твердими кінцевими точками дозволяють розглядати інгібітори альфа-глюкозидази як препарати широкого метаболічного дії, які одночасно сприяють зниженню ризику розвитку ЦД і серцево-судинних ускладнень, а шляхом інгібування ферменту запобігають розщеплюванню полі- і олігосахаридів, тим самим викликаючи стабільне зниження постпрандіальної гіперглікемії.

Таким чином, під час призначення медикаментозного лікування потрібно здійснювати щорічний моніторинг вуглеводного обміну й порушень інших показників. Медикаментозну терапію пацієнтам із ранніми порушеннями вуглеводного обміну проводять залежно від метаболічного статусу. Головною метою антигіперглікемічної терапії є досягнення цільових рівнів глюкози у крові. Тільки за цієї умови можна знизити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Для цього потрібне своєчасно почати лікування предіабетичних станів із застосуванням ефективних і безпечних препаратів. Водночас слід зазначити, що існують певні протипоказання до застосування антигіперглікемічних препаратів у осіб із коморбідними станами.

Підсумки

На сьогодні існують аргументи для виявлення та лікування ранніх порушень вуглеводного обміну. По-перше, це висока поширеність у популяції та клінічної практики. По-друге, високий ризик розвитку ЦД і серцево-судинних ускладнень. Для виявлення ранніх порушень вуглеводного обміну в первинній ланці охорони здоров'я слід застосовувати шкалу прогнозування ЦД і виконувати тест толерантності до глюкози. Ранні порушення вуглеводного обміну насамперед мають діагностуватися серед осіб, які належать до групи високого ризику. До цієї групи входять особи з абдомінальним ожирінням, обтяженою спадковістю щодо ЦД (родичі першого ступеня спорідненості, які хворіють на ЦД), порушенням ліпідного обміну, АГ, жировою дистрофією печінки, синдромом полікістозних яєчників, еректильною дисфункцією та клінічними проявами атеросклерозу. Лікування осіб із предіабетом відбувається за двома етапами: немедикаментозна корекція і терапія із застосуванням антигіперглікемічних препаратів.

З метою оцінки ефективності проведеної терапії слід визначити концентрацію глюкози у крові натще і через 2 год після тесту толерантності до глюкози, показники ліпідограми, а також вимірювання окружності талії, АТ. Таким чином, метод виявлення та лікування ранніх порушень вуглеводного обміну є одним із важливих напрямів у первинній профілактиці ЦД і ССЗ.

Успіх профілактики і терапії ранніх порушень вуглеводного обміну і, як наслідок, запобігання серцево-судинним ускладненням безпосередньо залежать від досягнення оптимального глікемічного контролю, а також нормалізації асоційованих порушень. Важливим є проведення освітніх програм і профілактичних заходів з метою раннього виявлення порушень вуглеводного обміну й ризику розвитку мікро- і макросудинних ускладнень. У разі наявності показань до призначення антигіперглікемічних препаратів вимоги до них мають бути жорсткими, вони також мають бути максимально ефективними, безпечними, без розвитку побічних дій.

Очевидно, що проблема профілактики ЦД набуває загальнодержавних масштабів у зв'язку з тим, що проведення скринінгу в групах високого ризику не може дати бажаного результату. Необхідний системний популяційний підхід, для забезпечення якого потрібно створити програми скринінгу й профілактики на державному та обласних рівнях.

Література

- Celik C., Tasdemir N., Abali R. et al. Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study // Fertil. Steril. — 2014. — Vol. 101 (4). — P. 1123-1128.
- Huang Y., Cai X., Chen P. et al. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis // Ann. Med. — 2014. — Vol. 46 (8). — P. 1-9.
- Garduno-Diaz S.D. Prevalence, risk factors and complications associated with type 2 diabetes in migrant South Asians / S.D. Garduno-Diaz, S. Khokhar // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2012. — Vol. 28, № 1. — P. 6-24.
- Prevalence and risk factors for diabetic microvascular complications in newly diagnosed type II diabetes mellitus. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 27) / R. Raman, A. Gupta, S. Krishna (et al.) // J. Diabetes Complications. — 2012. — Vol. 26, № 2. — P. 123-128.
- Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis / E.G. Wilmot, C.L. Edwardson, F.A. Achana (et al.) // Diabetologia. — 2012. — Vol. 55, № 11. — P. 2895-2905.
- Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review // World J Diabetes. — 2015. — Vol. 6 (2). — P. 296-303.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
- Schnell O., Standl E. Impaired glucose tolerance, diabetes, and cardiovascular disease // Endocr Pract. — 2006. — Vol. 12, Suppl 1. — P. 16-19.
- DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose // Am J Cardiol. — 2011. — Vol. 108 (3 Suppl). — P. 3B-24B.
- The DECODE study group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes. Epidemiological data from 20 European studies // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42. — P. 647-654.
- Bartnik M. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart // Eur Heart J. — 2004. — Vol. 25. — P. 1880-1890.
- Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів. Київ, 2009. — 40 с.
- Паньків В.І. Цукровий діабет, предіабет і серцево-судинні захворювання // Практична ангіологія. — 2007. — № 1 (6). — С. 4-10.
- Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance // N Engl J Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1343-1350.
- Pan X. et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 537-544.
- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. N Engl J Med. 2002. — Vol. 346. — P. 393-403.
- American Diabetes Association standards of medical care — 2016 // Diabetes Care. — 2016. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. 4-109.
- Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS // Diabetes Care. — 2012. — Vol. 35, № 4. — P. 723-730.
- Salpeter S.R., Gyerber E., Pasternak G. et al. Cochrane Database of systematic Reviews. — 2006. — Issue 3.
- Takami K., Takeda N., Nakashima K. et al. Effects of dietary treatment alone or diet with voglibose or glyburide on abdominal adipose tissue and metabolic abnormalities in patients with newly diagnosed type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25 (4). — P. 658-662.
- Kawamori R., Tajima N., Iwamoto Y. et al. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance // Lancet. — 2009. — Vol. 373 (9675). — P. 1607-1614.
- Rozac C. The role of acarbose in type 2 diabetes combination therapy. // Diabetes, Metabolism and the Heart // 2007. — Vol. 16. — P. 3-7.
- Kumar R.V., Sinha V.R. Newer insights into the drug delivery approaches of a-glucosidase inhibitors // Expert Opin. Drug Deliv. — 2012. — Vol. 9 (4). — P. 403-416.
- Chiasson J.L. et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial // JAMA. — 2003. — Vol. 290. — P. 486-494.
- Geng D.F., Jin D.M., Wu W. et al. Effect of alpha-glucosidase inhibitors on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials // Atherosclerosis. — 2011. — Vol. 218 (1). — P. 214-219.
- Uzui H., Nakano A., Mitsuke Y. et al. Acarbose treatments improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus // J Diabetes Investig. — 2011. — Vol. 2 (2). — P. 148-153.
- Rosak C., Mertes G. Critical evaluation of the role of acarbose in the treatment of diabetes: patient considerations // Diabetes Metab Syndr Obes. — 2012. — Vol. 5. — P. 357-367.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
Інновації в медицині — здоров'я нації

VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

За підтримки:
• Президента України

Офіційна підтримка:
• Кабінету Міністрів України
• Міністерства охорони здоров'я України
• Київської міської державної адміністрації

Організатори:
• Національна академія медичних наук України
• НМАПО імені П. Л. Шупика
• LMT Компанія LMT

Генеральний партнер:
TOSHIBA
Leading Innovation

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я MEDICAEXPO
МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА PHARMAEXPO

ВСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН << 30 >>
ЕКСПОНЕНТІВ << 350 >>
ВІДВІДУВАЧІВ << 11 000 >>

25-27 КВІТНЯ 2017
Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

60 >>
750 >>
100 >>

НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ДОПОВІДАЧІВ
ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

3 питань участі у Форумі:
+380 (44) 206-10-16
@ med@lmt.kiev.ua

3 питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99
@ congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA



ОБЪЯВЛЕНИЕ ДЛЯ ТЕБЯ!

- Е** — ты хочешь сделать свою жизнь интереснее, созидательнее, наполнить ее событиями и новым качеством...
- С** — ты любишь общаться с людьми, с удовольствием пишешь на разные темы...
- Л** — ты врач или скоро им станешь, это объявление для тебя!

«Медична газета «Здоров'я України» предлагает творческим, грамотным и ответственным людям с медицинским образованием, опытом работы в медицинской прессе (желательно) и умением логически мыслить работу в штате (для киевлян) или внештатно — написание статей / обзоров / интервью с возможностью время от времени ездить в командировки.

Всех желающих попробовать свои силы просим отправлять резюме по электронному адресу: nata.mishchenko@gmail.com

Мы ждем всех, кто хочет стать частью команды, ищет интересную работу с гибким графиком и приятным вознаграждением.

А.С. Ларин, д.мед.н., профессор, директор Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины;
С.М. Ткач, д.мед.н., профессор, главный научный сотрудник Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины

Патогенетическая роль кишечного дисбиоза в развитии ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа

Распространенность ожирения и сахарного диабета (СД) 2 типа во всем мире продолжает возрастать угрожающими темпами. Так, с 1980 по 2008 г. число людей с диагностированным СД, 90% из которых больны СД 2 типа, увеличилось со 153 до 347 млн. Пропорционально этому отмечается и увеличение распространенности ожирения. За последние 40 лет (с 1975 по 2014 г.) количество людей, страдающих ожирением, выросло со 105 до 641 млн человек, причем доля тучных мужчин за это время утроилась, а женщин – удвоилась. Согласно выводам исследователей число людей в мире, страдающих от ожирения, превысило число жителей планеты, которые имеют недостаток веса. Если нынешняя тенденция сохранится, то к 2025 г. от ожирения будут страдать 18% мужчин и 21% женщин.

Таким образом, рост ожирения, сопровождающийся изменением в привычках и характере питания, рассматривается сейчас как основной фактор, способствующий росту заболеваемости СД. На фоне ожирения развиваются нарушения обмена веществ, такие как дислипидемия и инсулинорезистентность (ИР), являющиеся частью метаболического синдрома и одними из основных факторов риска развития таких сопутствующих заболеваний, как сердечно-сосудистая патология, неалкогольная жировая болезнь печени и различные виды рака.

Основную причину высокой распространенности ожирения и СД связывают с наблюдающимся в последние десятилетия экономическим ростом и изменениями образа жизни людей в целом, в том числе со снижением физической активности в сочетании с доступностью высококалорийной пищи. В настоящее время даже сильно мотивированные люди с большим трудом способны изменить свой образ жизни и характер питания с целью снижения массы тела. В этом отношении очень важно продолжать подробные и углубленные исследования мощной биологической системы регуляции, сопротивляющейся когнитивным сигналам, помогающим поддерживать массу тела в относительно строгом диапазоне. По этой причине ожирение в настоящее время рассматривается не как преднамеренный выбор человека, а как заболевание, что, в свою очередь, должно побуждать ученых к дальнейшему изучению патофизиологических путей и поиску новых терапевтических мишеней.

Наблюдающаяся в последние десятилетия тенденция к ожирению и СД бросила ученым серьезный вызов и побудила их более глубоко исследовать новые патофизиологические механизмы, лежащие в их основе. Исследования последних лет позволили установить, что важнейшим «соучастником» развития ожирения и СД 2 типа является кишечная микробиота (КМ). Поэтому наряду с генетическими факторами и образом жизни, которые существенно способствуют восприимчивости к этим метаболическим нарушениям, КМ организма в последние годы стала интенсивно изучаться в качестве потенциального и полноценного участника развития ожирения и ИР. В настоящее время установлено, что в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека обитает по крайней мере 10^{14} различных бактерий, что в 10 раз превышает общее количество всех клеток организма, которые содержат основную часть генетического материала, превышающую геном человека не менее чем в 100 раз. КМ состоит из 2000–4000 различных видов в основном анаэробных бактерий, 80% из которых до настоящего времени не культивированы, а могут быть определены только молекулярно-генетическими методами (секвенирование гена *16S* рибосомальной РНК амплифицированных бактериальных нуклеиновых кислот, полученных из фекалий или биоптатов слизистой оболочки кишечника). Среди 10 основных бактериальных филоотипов, обнаруженных в кишечнике, преобладают *Firmicutes* (наиболее распространенный филоотип) и *Bacteroidetes*, на которые приходится более 90% всех бактерий; в меньшем количестве представлены *Actinobacteria* и *Proteobacteria*.

Новые исследования позволили ученым определить основные пути влияния КМ на человеческий метаболизм, включая потенциальную роль в развитии метаболических нарушений – ожирения и СД 2 типа. Установлено, что синергизм огромного числа анаэробных кишечных бактерий оказывает значительное влияние на многие функции организма-хозяина. У взрослых этот синергизм является относительно стабильным, однако может быстро подвергаться разнообразным динамическим изменениям в результате изменения диеты, генотипа/эпигенетического состава, иммунных и метаболических функций, применения различных лекарственных средств или манипуляций. Более того, установленные существенные различия состава КМ в дистальных отделах ЖКТ у индивидуумов с избыточной и недостаточной массой тела позволили предположить, что кишечный дисбиоз может способствовать развитию ожирения и его последствий. В частности, Сапн и соавт. показали, что снижение разнообразия грамположительных бутират-продуцирующих анаэробных бактерий ассоциируется с эндотоксемией, хроническим воспалением и развитием ИР у мышей. Тем не менее вопрос относительно того, являются эти изменения КМ причиной или следствием ожирения, пока остается открытым.

Ниже более подробно представлены и с клинической точки зрения рассмотрены конкретные нарушения КМ при этих заболеваниях.

Изменения КМ при ожирении и ИР: вялотекущая эндотоксемия как объединяющий механизм

В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что состав КМ у людей с избыточной массой тела, находящихся на западной диете, существенно изменен по сравнению с людьми с недостаточной массой тела. Более того, предполагается, что состав диеты является одним из наиболее важных факторов, определяющих разнообразие КМ, способствующей ожирению. Уровни *Bacteroidetes* по мере снижения индекса массы тела возрастают, что может быть следствием диеты с низким содержанием жира и углеводов и предполагает, что потребление калорий может позитивно коррелировать с *Bacteroidetes*. Различное содержание пищевых жиров в диете жителей США и Европы могут частично объяснить встречающиеся противоречия относительно диет-индуцированных изменений состава КМ в человеческой популяции, в частности различное соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*. Тем не менее сегодня принято считать, что КМ непосредственно участвует в развитии ожирения, поскольку новорожденные мыши линии *ob/ob*, выращенные в стерильных условиях со стерильным кишечником и находящиеся на диете и с нормальным, и с высоким содержанием жира, несмотря на повышенное потребление пищи, имеют значительно меньшую массу тела, чем мыши, выращенные в обычных условиях. Метагеномное секвенирование микробиома слепой кишки таких *ob/ob* мышей показало, что обогащение генами способствует распаду сложных полисахаридов, присутствующих в рационе. Аналогичные изменения, свидетельствующие о влиянии обогащения бактериальными генами на деградацию углеводов, наблюдались также и у людей с избыточной массой тела.

Кроме того, уже достаточно давно известно, что ИР и развитие СД 2 типа характеризуется системным воспалением и воспалением жировой ткани. Липополисахариды (ЛПС), продуцируемые в кишечнике при лизисе грамотрицательных бактерий, активируют провоспалительные цитокины, которые приводят к развитию ИР как у мышей, так и у людей. Когда ЖКТ «стерильных» мышей колонизировали бактерией *Escherichia coli* (*E. coli*), это способствовало накоплению макрофагов и повышению регуляции провоспалительных цитокинов, что проявлялось развитием вялотекущего воспаления. Механизм, путем которого ЛПС перемещаются в плазму крови, может быть как прямым (за счет транспорта пищевых хиломикронов), так и прямым (за счет непосредственной «утечки» вследствие снижения барьерной функции кишечника). Таким образом, проведенные на сегодняшний день исследования позволили сделать вывод о том, что изменения состава КМ могут влиять на метаболизм хозяина посредством нарушения кишечного барьера и эндотоксемии.

Диагностическая ценность изучения кишечной микробиоты при СД 2 типа

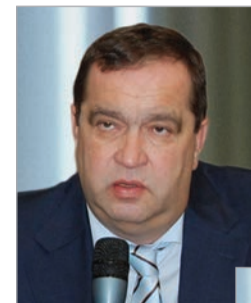
Хотя бактерии, как правило, считаются патогенными микроорганизмами, значительно чаще имеется симбиотическое взаимодействие между человеческим организмом и кишечными бактериями, что обеспечивает поддержание иммунной системы кишечника. Этот вывод был первоначально сделан после того, как было обнаружено, что у мышей со стерильным кишечником имеются серьезные дефекты развития и функционирования иммунной системы. После этого было установлено, что КМ также выполняет важнейшую метаболическую эндогенную функцию, обеспечивая переваривание компонентов пищи, таких как растительные полисахариды.

В этом отношении особый интерес вызвали результаты исследований на мышах и на людях, показавшие, что состав КМ у полных и худых особей существенно отличается. Так, на модели лептин-дефицитных *ob/ob* мышей Ley и соавт. впервые обнаружили различия в соотношении *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, двух доминирующих бактериальных кишечных филоотипов. У мышей с ожирением по сравнению с худыми особями отмечалось снижение *Bacteroidetes* и соответствующее увеличение *Firmicutes*. Когда Ley и соавт. сравнили состав кишечной микробиоты людей с недостаточной и избыточной массой тела, они обнаружили аналогичные различия в этом отношении. Другие экспериментальные исследования на мышах подтвердили эти результаты. Тем не менее некоторые исследования на людях показали противоречивые результаты. Считается, что имеющиеся противоречия могут быть связаны как с особенностями питания популяций людей, проживающих в разных частях земного шара, так и с различными методиками, применяющимися для определения состава КМ.

Кроме того, было установлено непосредственное участие КМ в регуляции энергетического баланса. Так, мыши со стерильным кишечником, несмотря на усиленное питание, были более худыми по сравнению с особями, выращенными в обычных условиях. При переносе фекальной микробиоты от нормальных мышей особям со стерильным кишечником у них в течение 10–14 дней наблюдалось увеличение количества жира на 60%, даже несмотря на гипокалорийную диету. Эти результаты привели к пониманию того, что КМ при ожирении способен более эффективно извлекать и утилизировать энергию из пищевого рациона. Исследования показали, что общее содержание жира в организме мышей со стерильным кишечником, колонизированных КМ от тучных особей, значительно возрастало по сравнению с мышами, колонизированными КМ от худых особей. В настоящее время методика, которая использовалась в этих исследованиях, известна как фекальная трансплантация, или трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ).

Первое клиническое применение ТФМ стало успешным в лечении больных с псевдомембранозным колитом, ассоциированным с рецидивирующей *Clostridium difficile* вследствие применения антибиотиков. С тех пор ТФМ признана эффективным методом лечения других хронических гастроинтестинальных инфекций и воспалительных заболеваний кишечника. Терапевтический эффект ТФМ связан с улучшением/восстановлением нормального баланса нарушенной КМ за счет замены патогенных бактерий на более благоприятные штаммы.

В настоящее время интерес к клиническому использованию ТФМ у людей фокусируется на метаболических и сердечно-сосудистых заболеваниях. В частности, Vrieze A. и соавт. впервые провели двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование у мужчин с ИР и метаболическим синдромом, которым проводилась ТФМ от худых доноров. При этом наблюдались положительные метаболические эффекты в виде улучшения чувствительности к инсулину, а также значительное увеличение разнообразия КМ наряду с отчетливым повышением уровня бутират-продуцирующих бактерий, таких как *Roseburia* в кале и *Eubacterium hallii* в тонком кишечнике. Интересно, что не все худые доноры, а только их определенная часть демонстрировали благоприятные эффекты на организм хозяина с ожирением, что может свидетельствовать о наличии отдельной когорты так называемых суперфекальных доноров. Результаты данного исследования соответствуют аналогичным выводам, содержащимся в двух масштабных метагеномных исследованиях, проведенных ранее F. Karlsson и соавт. и J. Qin и соавт. независимо друг от друга, обнаруживших снижение количества бутират-продуцирующих бактерий (*Roseburia* и *Faecalibacterium*



А.С. Ларин



С.М. Ткач

prausnitzii) в КМ пациентов с СД 2 типа по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, было показано, что увеличение фекальной концентрации *Lactobacillus gasseri* и *Streptococcus mutans*, обитающих в проксимальных отделах кишечника, так же как и *E. coli*, были предикторами развития ИР у женщин с ожирением в постменопаузе. Пока до конца не понятно, являются эти изменения состава КМ первичными или вторичными по отношению к нарушениям гастроинтестинальной моторики и избыточному бактериальному росту в тонкой кишке, часто наблюдаемым при СД 2 типа. Тем не менее такие бактериальные штаммы могут использоваться в качестве маркеров ранней диагностики для улучшения идентификации тех пациентов, страдающих ожирением, которые склонны к развитию СД 2 типа (табл.).

Таблица. Различные бактериальные виды как перспективные диагностические маркеры и предикторы ИР и СД 2 типа		
	Увеличение при СД 2 типа	Снижение при СД 2 типа
Филотипы КМ		
– Firmicutes	+	
– Bacteroidetes		+
Виды КМ		
– Roseburia		+
– Eubacterium hallii		+
– Faecalibacterium prausnitzii		+
– Lactobacillus gasseri	+	
– Streptococcus mutans	+	
– E. coli	+	

Роль продуктов кишечных бактерий в патофизиологии СД 2 типа

Бутират, ацетат и пропионат – короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), ферментируемые кишечными бактериями из пищевых волокон, которые играют важную роль в энергетическом метаболизме. Эти КЦЖК всасываются в кишечнике, где бутират, в частности, обеспечивает энергией эпителиальные клетки кишечника, а другие КЦЖК поступают в портальный венозный кровоток. Данные, полученные в исследованиях на животных, позволили сделать предположение о том, что пропионат влияет на печеночный липогенез и глюконеогенез, в то время как ацетат выступает в качестве субстрата для синтеза холестерина. Состояние слизистой кишечника напрямую зависит от наличия в просвете бутирата как источника энергии. Предполагается, что недостаток этих КЦЖК может играть важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. Так, низкие концентрации КЦЖК были обнаружены у пациентов с язвенным колитом, а введение бутирата в клизмах показало уменьшение воспаления у этой группы пациентов. Кроме того, пероральное применение бутирата натрия сопровождалось системным противовоспалительным эффектом и зарекомендовало себя как безопасный и хорошо переносимый метод лечения болезни Крона и язвенного колита, способствующий наступлению ремиссии. У мышей пероральное использование бутирата продемонстрировало улучшение чувствительности к инсулину и увеличило расход энергии за счет повышения митохондриальной функции.

Детальные механизмы позитивного влияния бутирата на метаболизм до конца не ясны. Тем не менее существуют данные об ингибирующих эффектах бутирата на гистондеацетилазу в культивируемых клетках млекопитающих, которые регулируют экспрессию генов путем деацетилирования гистонов белков и факторов транскрипции. Это может способствовать повышению экспрессии *PGC-1α*, коактиватора транскрипции, ассоциированного с увеличением окисления жирных кислот и митохондриальной активностью. Бутират в митохондриях колоноцитов окисляется в ацетил-коэнзим А и через цикл трикарбоновых кислот способствует продукции аденозинтрифосфата (АТФ). Установлено, что у мышей со стерильным кишечником важные катализирующие ферменты в этом процессе подавлены, в результате чего уровень АТФ в колоноцитах значительно снижается. Это указывает на потенциальную стимулирующую роль КМ, в частности бутират-продуцирующих бактерий, в экспрессии этих ферментов, регуляции митохондриальной функции и энергетического метаболизма. Другой путь влияния КЦЖК на энергетический баланс хозяина заключается в том, что они выступают в качестве специфических сигнальных продуктов. КЦЖК связываются с G-протеин-связанными рецепторами (GPR41 и GPR43), которые экспрессируются на энтероэндокринных клетках кишечного эпителия. Это приводит к секреции некоторых пептидных гормонов, таких как PYY, которые высвобождаются в кишечный кровоток и выступают как форма взаимодействия между содержимым кишечника и организмом хозяина. Дефицит GPR41 был связан со снижением продукции гормона PYY, в результате чего увеличивалось время кишечного транзита и снижалась извлечение энергии из пищи.

Другая полезная функция бутирата, которая также может вносить свой положительный вклад в обмен веществ хозяина, заключается в поддержании целостности кишечной стенки.

Это способствует профилактике эндотоксемии – процесса транслокации эндотоксинов ЛПС грамотрицательных бактерий. Благодаря исследованиям последних лет стало очевидно, что ИР и СД 2 типа характеризуются вялотекущим воспалением. В этом отношении ЛПС выступают как триггеры низкоинтенсивного воспалительного ответа, а сама эндотоксемия может приводить к развитию ИР и других метаболических нарушений. Также предполагается, что бутират играет роль в недавно открытой способности кишечника самостоятельно продуцировать глюкозу. Глюкоза, образованная путем кишечного глюконеогенеза (КГН), обнаруживается в портальном кровотоке и через периферическую нервную систему посылает сигнал в головной мозг, таким образом положительно влияя на общий метаболизм глюкозы и прием пищи. De Vadder и соавт. подтвердили положительные эффекты КЦЖК и КГН на метаболизм глюкозы у крыс и показали, что бутират вовлечен в активацию генной экспрессии КГН у мышей. Тем не менее эти данные все еще нуждаются в верификации путем проведения исследований на людях.

Инновационные стратегии в терапии СД 2 типа

Интересно отметить, что в моделях на животных бутират также показал влияние на уровень интестинального серотонина и увеличение транспортеров серотонина (SERTs) в гипоталамусе. Более того, бутират оказывает непосредственное влияние на симпатический тонус и время кишечного транзита, так же как и на физическую активность. Интересно, что серотонин может самостоятельно регулировать кишечную проницаемость и, кроме того, является важным сигнальным нейромедиатором в кишечнике и головном мозге, участвующим в регуляции массы тела и приема пищи путем повышения чувства насыщения. Снижение церебральных SERTs, обязательных регуляторов серотонинергической трансмиссии, ассоциируется с ожирением. В исследованиях на людях, когда здоровые пациенты с низкой массой тела находились на 6-недельной гиперкалорийной диете, было зафиксировано значительное снижение (на 30%) гипоталамического связывания SERTs.

В связи с этим интересно отметить, что проведенные исследования предположили регулирующее влияние кишечных бактерий на обмен серотонина. Например, такая бариатрическая операция, как желудочное шунтирование (ЖШ) по Roux-en-Y, продемонстрировала существенный эффект на метаболизм серотонина как у животных, так и у людей. Наряду с тем, что ЖШ является очень эффективным методом лечения пациентов с морбидным ожирением, индуцируя потерю до 50% от изначальной массы тела, она также уменьшает риск развития СД 2 типа и кардиоваскулярной патологии. В результате ЖШ отмечается более быстрое устранение ИР, чем фактическая потеря веса, что может свидетельствовать о потенциально независимом от веса эффекте ЖШ на метаболизм. Этому может способствовать то, что ЖШ способно изменять состав КМ и у людей, и у мышей. Когда мышам с СД проводили ТФМ от мышей, подвергшихся ЖШ, у них не только снижалась масса тела, но и улучшался метаболизм глюкозы и липидов со специфическими изменениями со стороны бутират-продуцирующих бактерий. Эти данные позволили предположить, что изменения со стороны бутират-продуцирующей КМ, наблюдающиеся после ЖШ, могут играть важную роль как в процессе насыщения, так и в регулировании метаболизма глюкозы и липидов.

Таким образом, становится все более очевидным, что состав КМ играет определенную роль в регуляции липидного и углеводного обмена. Установленная ассоциация между бутират-продуцирующими бактериями и положительными метаболическими эффектами свидетельствует о том, что различные изменения состава КМ могут влиять на развитие ожирения и СД 2 типа. Для того чтобы подтвердить причинно-следственную связь между количеством бутират-продуцирующих кишечных бактерий и развитием ИР и СД 2 типа, безусловно, необходимы дальнейшие исследования. В частности, желательное проведение двойного слепого рандомизированного исследования с использованием КЦЖК (введение *per os/per rectum*) или ТФМ от различных доноров (например, находящихся на разных диетах). Кроме того, необходимо продолжение изучения терапевтической эффективности различных специфических бактериальных штаммов для установления наиболее полезных характеристик состава КМ.

Другой областью терапевтического интереса в этом отношении являются неперевариваемые, но ферментируемые пищевые волокна, такие как инулин, фрукто-олигосахариды, галакто-олигосахариды и лактулоза. Эти продукты известны как пребиотики, которые способны менять состав КМ, стимулируя рост или активность полезных видов. В этом отношении при лечении пребиотиком количество углеводов-ферментируемых бактерий, таких как *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, возрастает в различных возрастных группах. Как уже было сказано выше, диета с высоким содержанием жира ассоциируется с эндотоксемией, которая, в свою очередь, связана с уменьшением количества бифидобактерий и сопутствующим увеличением числа грамотрицательных ЛПС-содержащих бактерий. Когда мышам, находящимся на диете с высоким содержанием жиров, давали пребиотик, содержащий олигофруктозу, отмечалось восстановление уровня бифидобактерий, уменьшение эндотоксемии и улучшение толерантности к глюкозе.

Еще одним терапевтическим подходом является применение пребиотиков, представляющих собой пищевые добавки,

обогащенные штаммами живых бактерий, в том числе *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, которые способны позитивно влиять на КМ хозяина. У мышей при использовании пребиотиков, содержащих некоторые штаммы *Lactobacilli*, были отмечены антидиабетические эффекты с сопутствующим снижением эндотоксемии. Поскольку нельзя исключить плацебо-эффекты этих продуктов, для выявления реальных потенциально полезных метаболических эффектов пребиотических штаммов по отношению к составу КМ необходимы двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования со строгими конечными точками.

Хотя после открытия антибиотиков здравоохранение в целом значительно выиграло, быстрый рост их применения привел к новым проблемам. Так, вслед за проблемой антибиотикорезистентности на повестку дня вышел вопрос о том, не является ли широкое применение антибиотиков по всему миру одной из причин ожирения. Хотя антибиотики эффективно искореняют патогенные бактерии, они негативно воздействуют и на полезную КМ, что может сопровождаться неблагоприятными метаболическими эффектами. Так, длительное внутривенное лечение ванкомицином, направленное на грамположительные бактерии, было связано с повышенным риском развития ожирения, в то время как лечение амоксициллином, направленное на грамотрицательную и анаэробную флору, имело лишь незначительные последствия. При кратковременном пероральном применении ванкомицина (но не амоксициллина) у мужчин с метаболическим синдромом значительно ухудшалась периферическая чувствительность к инсулину, что сопровождалось нарушением дегидроксилирования желчных кислот и ассоциировалось с изменением состава КМ. Более того, даже кратковременные пероральные курсы антибиотиков показали необратимые эффекты на разнообразие состава КМ. Последние тревожные данные, связывающие прием антибиотиков в раннем младенческом возрасте с риском избыточного веса в детском возрасте и негативным долгосрочным влиянием на разнообразие состава КМ, также не стали для исследователей сюрпризом. В последние 50 лет субтерапевтическая антибактериальная терапия у сельскохозяйственных животных применяется крайне широко, поскольку это ускоряет рост животных и, соответственно, увеличивает производство продуктов питания. У мышей субтерапевтические дозы антибиотиков негативно влияют на состав КМ и, соответственно, на метаболические пути, особенно в отношении метаболизма КЦЖК. Эти результаты не только подчеркивают причинную связь между КМ и метаболизмом, но и дают основания для более осторожного применения антибиотиков, чем когда-либо.

Тем не менее самым простым решением при восстановлении патологических изменений КМ является изменение привычек питания. Как известно, диета сильно влияет на состав КМ. Когда пациенты с ожирением переводились на низкокалорийную диету с ограничением жира и углеводов, у них увеличивалось количество *Bacteroidetes* и снижалось количество *Firmicutes*. В другом исследовании диет-индуцированная потеря веса по сравнению с потерей веса вследствие различных других вмешательств сопровождалась геномным обогащением КМ и ассоциировалась с уменьшением системного воспаления. Эти данные совместно с другими контролируемыми исследованиями показали, что определенные доминирующие микробные группы, или энтеротипы, коррелируют с конкретными видами диет. К примеру, количество *Bacteroides* ассоциировалось с диетой, богатой белками, в то время как количество *Prevotella* – с диетой, богатой волокнами. Кроме того, состав КМ может быть изменен в течение 24 ч, в то время как энтеротипы остаются неизменными в течение не менее 10 дней. Учитывая такую быструю изменчивость КМ, существует конкретная потребность в определении ее состава стандартизованным методом (например, секвенирование нескольких образцов фекалий одного пациента в динамике, когда он соблюдает определенную диету или принимает какие-либо медикаменты).

Выводы

Кишечная микробиота все чаще рассматривается в качестве важного фактора влияния окружающей среды на метаболизм организма человека и может способствовать развитию ожирения, ИР и СД 2 типа. Знание оптимального состава КМ и основных видов анаэробных кишечных бактерий имеет важнейшее значение для понимания того, как восстанавливать и поддерживать здоровье человека. Изучение особенностей КМ при ожирении и СД 2 типа привело к показателю росту научных исследований в этой области. Множество экспериментальных и клинических исследований раскрыли принципиально новые патогенетические механизмы развития ожирения и СД 2 типа, связанные с КМ. Наше понимание внешних факторов, влияющих на КМ, таких как диета, повторные инфекции и употребление антибиотиков, значительно улучшилось. Быстрое развитие новых методов модификации КМ, включая применение пребиотиков, пробиотиков и ТФМ, уже продемонстрировало обнадеживающие результаты. Поэтому есть надежда на то, что в будущем микробиотная терапия внесет свой вклад в решение проблемы глобальной эпидемии ожирения и СД 2 типа.

Дієтичні рекомендації (восьме видання, 2015-2020 рр.; Департамент охорони здоров'я та соціальних послуг США, Департамент сільського господарства США)

На сьогодні близько половини дорослого населення США (117 млн) страждає на одну чи більше хронічних хвороб, яким можна запобігти. Значна частина останніх пов'язана з нездоровим харчуванням та недостатньою фізичною активністю. Поширеність подібних патологічних станів продовжує зростати, що супроводжується не тільки збільшенням ризику для здоров'я, але й масштабними грошовими видатками. Зокрема, у 2008 р. витрати на медичні послуги, пов'язані з ожирінням, за оцінками експертів, становили близько 147 млрд доларів США.

Протягом минулого століття поширеність дефіцитів необхідних нутрієнтів значно зменшилася, також вдалося знизити кількість випадків інфекційної патології. Проте зріс рівень хронічних хвороб, більшість яких пов'язана з низькоякісним харчуванням та недостатньою фізичною активністю, у т. ч. серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема артеріальної гіпертензії, цукрового діабету (ЦД) 2 типу, ожиріння, деяких видів раку та порушень з боку кісткової системи. Нераціональному харчуванню та низькій фізичній активності властивий кумулятивний ефект, що спричинив суттєві проблеми зі здоров'ям населення США. За статистикою, більше 2/3 дорослих та майже 1/3 дітей цієї країни мають надлишкову масу тіла чи ожиріння. Такий високий рівень надмірної ваги та хронічних захворювань утримується протягом більш ніж двох деkad та призвів до зростання ризику для здоров'я нації та значних фінансових витрат.

Люди споживають їжу та напої у поєднанні, яке називається моделлю харчування (МХ). МХ – це більше ніж сума її частин (окремих продуктів чи нутрієнтів), оскільки вона являє собою узагальнену сукупність усього, що люди зазвичай їдять та п'ють. Харчові компоненти впливають на здоров'я синергічно, і, як наслідок, МХ має більший вплив на загальний стан здоров'я, ніж окремі поживні речовини чи різновиди їжі. База наукової літератури з питання здорових моделей харчування (ЗМХ) та їхнього впливу на запобігання хворобам на сьогодні є надзвичайно потужною, тож дієтичні рекомендації – це важлива частина комплексного та багатогранного вирішення проблеми пропаганди здорового способу життя та зниження ризику хронічних захворювань. Існують численні докази, що ЗМХ пов'язані зі зниженням ризику ССЗ, ЦД 2 типу, певних різновидів раку (наприклад, колоректального раку та постменопаузального раку молочної залози), надлишкової маси тіла та ожиріння. З'являються також підтвердження зв'язку МХ з деякими нейрокогнітивними розладами. Потрібно відзначити, що ЗМХ можуть бути пристосовані до соціокультурних та індивідуальних особливостей кожної людини.

Подані в цьому огляді дієтичні рекомендації надають інформацію, необхідну для досягнення ЗМХ, ґрунтуючись на найбільш сучасній науковій доказовій базі щодо харчування та його впливу на здоров'я. Особливістю восьмого видання рекомендацій (2015-2020 рр.) є фокусування не на окремих нутрієнтах чи харчових продуктах, а на загальних ЗМХ, які здатні забезпечити тривале покращення здоров'я на індивідуальному та популяційному рівнях.

Дієтичні рекомендації 2015-2020 рр. містять такі ключові положення:

1. Дотримуйтеся ЗМХ протягом усього життя. Оберіть ЗМХ з відповідним рівнем калорій (Табл. 1), щоб досягти та утримувати здорову масу тіла, забезпечувати достатню кількість необхідних нутрієнтів та знизити ризик хронічних захворювань.
2. Зважайте на різноманітність та концентрацію поживних речовин у їжі. Щоб задовольнити потребу організму в усіх нутрієнтах у межах ліміту калорій (Табл. 2), обирайте їжу, багату на поживні речовини.
3. Обмежуйте кількість натрію, доданого цукру та насичених жирів. Значно скоротіть вживання їжі та напоїв, багатих на ці компоненти.
4. Перейдіть на більш здорову їжу та напої. У кожній групі харчових продуктів обирайте найкорисніші варіанти.
5. Дотримуйтеся ЗМХ за будь-яких обставин: вдома, у навчальних закладах, на роботі, у суспільстві.

Згідно з існуючою доказовою базою, характеристики ЗМХ включають підвищення споживання овочів та фруктів, цільних злаків, знежирених чи молокопродуктів з низьким вмістом жирів, морепродуктів, бобових та горіхів. Зменшення споживання м'яса та продукції м'ясопереробки, рафінованих злакових, підсолоненої їжі, зокрема напоїв, також відзначається як частина ЗМХ. Важливим для покращення здоров'я є вживання їжі з усіх груп та підгруп у межах належного рівня калорій.

Загалом ЗМХ включають:

- різноманітні овочі з усіх підгруп (темно-зелені, червоні та оранжеві, бобові, крохмалісті тощо);
- фрукти (особливо цільні);
- зернові (принаймні половину яких мають становити цільнозернові продукти);
- молочні продукти з низьким вмістом жиру або знежирені (молоко, йогурт, сир, соєві напої);

- різноманітну білкову їжу (морепродукти, пісне м'ясо та м'ясо птиці, яйця, бобові, горіхи, зерно, соя);

- олії.

ЗМХ обмежують:

- насичені жири;
- трансжири;
- цукор;
- натрій.

Щодо деяких компонентів харчування розроблено кількісні рекомендації. Наприклад, калорійність доданих до страв та напоїв цукру та інших підсолоджувачів має становити менше 10% загальної кількості калорій на день. Також менше 10% калорій має походити з насичених жирів. Що ж до натрію, то його споживання варто обмежити до 2,3 г на добу.

За умов вживання алкоголю його добова норма для жінок становить 1 стандартну дозу, для чоловіків – 2. При розрахунку добової кількості вжитих калорій потрібно враховувати вміст калорій в алкогольних напоях.

Крім узагальнених вказівок, дієтичні рекомендації 2015-2020 рр. розглядають окремі групи продуктів та компоненти страв: овочі, фрукти, білкову їжу, натрій, кофеїн тощо.

Овочі

Ключові нутрієнти: харчові волокна, калій, вітаміни А, С, К, Е, В6, тіамін, ніацин, фолати, мідь, магній, залізо, марганець, холін.

До цієї групи належать усі свіжі, заморожені, консервовані та сушені овочі, а також овочеві соки. ЗМХ повинні включати різноманітні овочі з усіх підгруп (темно-зелені, червоні та оранжеві, бобові, крохмалісті).

Кожна підгрупа овочів містить різні комбінації поживних речовин, що робить важливим вживання овочів з усіх підгруп для забезпечення різноманітності. Наприклад, темно-зелені овочі містять найбільшу кількість вітаміну А, бобові – харчових волокон, а крохмалісті овочі – калію. Овочі потрібно споживати з обмеженим додаванням солі, олії чи густих жирних соусів.

Підвищення вмісту овочів у раціоні досягається шляхом збільшення їхньої частки в багатокомпонентних стравах замість менш корисних продуктів (рафіновані злакові, насичені

жири); вживання як гарнірів салатів чи овочевих страв та включення овочів до більшості страв та перекусів.

Фрукти

Ключові нутрієнти: харчові волокна, калій, вітамін С.

ЗМХ обов'язково повинні включати фрукти, особливо у вигляді цільних плодів (свіжих, консервованих, заморожених та сушених). До цієї групи належить також фруктовий сік, проте слід зважати на відсоток чистого фруктового соку в напої. Крім того, соки містять меншу кількість харчових волокон, а надмірне їх вживання асоціюється з отриманням надлишкової кількості калорій за рахунок доданих цукрів. Отже, мінімум половини рекомендованої кількості фруктів мають становити цільні плоди. 3-поміж консервованих фруктів слід обирати продукти з найменшим вмістом цукру. Потрібно також контролювати вживання сушених фруктів, оскільки вони містять більше калорій порівняно зі свіжими.

Для збільшення вмісту фруктів у раціоні слід обирати цю харчову групу як перекуси, гарніри, салати та десерти (замість їжі, багаті на додані цукри: тортів, пирогів, печива, морозива, цукерок).

Зернові

Ключові нутрієнти: харчові волокна, залізо, цинк, марганець, фолати, магній, мідь, фосфор, селен, тіамін, ніацин, вітамін В6, рибофлавін, вітамін А.

Ця харчова група об'єднує зернові у вигляді окремих продуктів (рис, гречка, попкорн) та продуктів, які містять зернові як один з інгредієнтів (хліб, каші, крекери, паста). Зернові можуть бути цільними та рафінованими. Цільні зернові (коричневий рис, кіноа, овес) містять усе зерно разом з ендоспермом, оболонками та зародком. На відміну від цільних рафіновані зернові піддаються технологічній обробці, під час якої видаляються оболонки та зародок, що призводить до видалення харчових волокон, заліза та інших поживних речовин. Саме тому принаймні половину рекомендованої денної кількості мають становити цільні злаки. ЗМХ повинні обмежувати вживання рафінованих злакових і продуктів, що їх містять, особливо тих, що багаті на насичені жири, цукор та/або натрій, наприклад печиво, тортів та деякі снеки.

Обираючи продукти з рафінованих зернових, потрібно надавати перевагу збагаченим злакам. Особи, які споживають винятково цільнозернові продукти, мають включати до раціону зернові, збагачені фолієвою кислотою (деякі сухі сніданки). Це особливо важливо для жінок, що планують вагітність, оскільки фолієва кислота знижує частоту формування дефектів нервової трубки плода. Хоча споживання зернових продуктів, багатих на цукор та насичені жири (печиво, тортів, снеки),

Таблиця 1. Потреба в калоріях залежно від віку, статі та рівня фізичної активності

Вік, років	Чоловіки			Жінки		
	Сидячий спосіб життя	Помірно активний	Активний	Сидячий спосіб життя	Помірно активний	Активний
2	1000	1000	1000	1000	1000	1000
3	1000	1400	1400	1000	1200	1400
4	1200	1400	1600	1200	1400	1400
5	1200	1400	1600	1200	1400	1600
6	1400	1600	1800	1200	1400	1600
7	1400	1600	1800	1200	1600	1800
8	1400	1600	2000	1400	1600	1800
9	1600	1800	2000	1400	1600	1800
10	1600	1800	2200	1400	1800	2000
11	1800	2000	2200	1600	1800	2000
12	1800	2200	2400	1600	2000	2200
13	2000	2200	2600	1600	2000	2200
14	2000	2400	2800	1800	2000	2400
15	2200	2600	3000	1800	2000	2400
16-18	2400	2800	3200	1800	2000	2400
19-20	2600	2800	3000	2000	2200	2400
21-25	2400	2800	3000	2000	2200	2400
26-30	2400	2600	3000	1800	2000	2400
31-35	2400	2600	3000	1800	2000	2200
36-40	2400	2600	2800	1800	2000	2200
41-45	2200	2600	2800	1800	2000	2200
46-50	2200	2400	2800	1800	2000	2200
51-55	2200	2400	2800	1600	1800	2200
56-60	2200	2400	2600	1600	1800	2200
61-65	2000	2400	2600	1600	1800	2000
66-75	2000	2200	2600	1600	1800	2000
>76	2000	2200	2400	1600	1800	2000

варто обмежувати, вони можуть бути в раціоні за умови, що кількість калорій, отриманих із цукру та жирів, сумарно не перевищує 20%.

Для збільшення корисності страв замість білого хліба та макаронних виробів потрібно вживати хліб та пасту із цільного зерна, а білий рис замінити коричневим. Крім того, варто скоротити кількість борошняних десертів та солодких сніків.

Молочні продукти

Ключові нутрієнти: білок, кальцій, фосфор, калій, цинк, магній, селен, вітаміни А, D, рибофлавін, В12, холін.

ЗМХ включають молочні продукти зі зниженим вмістом жирів (1%) та знежирені (молоко, йогурт, сир чи соєві напої, відомі як соєве молоко). Соєві напої, збагачені кальцієм, вітаміном А та D, розглядаються як частина цієї групи, оскільки за складом поживних речовин вони подібні до молока. Інші продукти рослинного походження (з мигдалю, рису, кокосу), що можуть продаватися під маркою «молоко», розглядаються як джерело кальцію, але не належать до групи молокопродуктів, позаяк загальний вміст поживних речовин у них не відповідає складу молока та соєвих напоїв.

Знежирені молочні продукти та продукти з низьким вмістом жиру забезпечують ту ж кількість поживних речовин (калій, вітаміни А та D) на тлі меншої кількості жиру. Таким чином, варто збільшити пропорцію таких продуктів за рахунок твердого сиру та інших молокопродуктів з високим вмістом жирів. Також рекомендовано вживання молока як напою та йогурту як перекусу або інгредієнта страв (наприклад, салатів).

Білкова їжа

Ключові нутрієнти: селен, фосфор, цинк, мідь, холін, вітаміни групи В (ніацин, вітаміни В12 та В6, рибофлавін), вітаміни D та Е.

Ця група включає продукти тваринного і рослинного походження та складається з кількох підгруп: морепродукти, м'ясо, птиця, яйця, горіхи, соєві продукти. Як окрему підгрупу білкової їжі можна також розглядати овочі типу бобових.

М'ясо містить найбільшу кількість цинку, у той час як птиця – ніацину. Яйця є основним джерелом холіну, а горіхи та насіння – вітаміну Е. Соєві продукти постачають до організму мідь, марганець та залізо, як і бобові культури. Морепродукти забезпечують надходження вітамінів В12 та D, майже всі поліненасичені ω3-жирні кислоти, ейкозапентаєнову (ЕПК) та докозагексаєнову (ДГК) кислоти. Вживання близько 230 г морепродуктів на тиждень асоціюється зі зниженням кількості смертей від кардіологічних причин в осіб із ССЗ та без них.

М'ясо, птиця та морепродукти постачають гемове залізо, що характеризується кращою біодоступністю порівняно з негемовим, яке міститься в рослинних продуктах. Гемове залізо особливо важливе для дітей, підлітків, вагітних та жінок, які планують вагітність.

При виборі білкової їжі потрібно надавати перевагу несоле-ним горіхам та насінню, а також пісному м'ясу та птиці. Варто збільшувати різноманітність білкової їжі шляхом вживання морепродуктів замість м'яса, птиці чи яєць двічі на тиждень, а також використання бобових або горіхів у багатокомпонентних стравах.

Олії

Ключові нутрієнти: есенціальні жирні кислоти та вітамін Е.

Олії – це жири, що містять високу частку моно- і поліненасичених жирів, які є рідкими при кімнатній температурі. Хоча олії не вважаються окремою харчовою групою, вони можуть розглядатися як частина ЗМХ, оскільки є потужним джерелом есенціальних жирних кислот та вітаміну Е. Більшість олій виробляється з рослин (рапс, кукурудза, олива, арахіс, соєві боби, соняшник, сафлор). Олії також містяться в горіхах, насінні, морепродуктах, оливках та авокадо. Жири деяких тропічних рослин (кокосова, пальмова олія) не включені до цієї категорії, позаяк за складом значно відрізняються від інших олій. Рекомендована кількість олії для раціону в 2000 ккал – приблизно 5 чайних ложок на день.

Для забезпечення денної потреби організму в есенціальних жирних кислотах та вітаміні Е під час приготування страв потрібно надавати перевагу оліям перед твердими жирами (маслом, маргарином, салом, кокосовою олією), а також збільшувати вживання продуктів, що містять природні олії (морепродуктів та горіхів замість м'яса та птиці). Оскільки олії є концентрованим джерелом калорій, потрібно зважати на калорійний ліміт та уникати його перевищення.

Харчові жири

Харчові жири входять до складу як тваринної, так і рослинної їжі. Ці сполуки постачають калорії та допомагають усмоктувати жиророзчинних вітамінів А, D, Е, К. Деякі жири також є джерелами есенціальних жирних кислот – лінолевої та α-лінолевої. Усі харчові жири складаються з насичених, полі- та мононенасичених жирних кислот у різних пропорціях.

Найбільше поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) міститься в кукурудзяній олії, волоських та кедрових горіхах, кунжуті, насінні гарбуза та льону, у тваринних жирах їх кількість незначна. ω3-ПНЖК містяться переважно в рибі (лосось, форель, оселедець, тунець, скумбрія), а також у насінні льону та волоських горіхах. ЕПК та ДГК є довголанцюговими ω3-ПНЖК, що наявні в морепродуктах.

Продовження на стор. 52.

Таблиця 2. Добові цілі за різними поживними речовинами залежно від віку та статі

Нутрієнт	Вид цілі	Вік та статі						
		Дитина, 1-3 роки	Дівчина, 4-8 років	Хлопець, 4-8 років	Дівчина, 9-13 років	Хлопець, 9-13 років	Дівчина, 14-18 років	Хлопець, 14-18 років
Макронутрієнти								
Білок, г	РДС	13	19	19	34	34	46	52
Білок, % ккал	ПД	5-20	10-30	10-30	10-30	10-30	10-30	10-30
Вуглеводи, г	РДС	130	130	130	130	130	130	130
Вуглеводи, % ккал	ПД	45-65	45-65	45-65	45-65	45-65	45-65	45-65
Харчові волокна, г/1000 ккал	АС – 14 г/1000 ккал	14	16,8	19,6	22,4	25,2	25,2	30,8
Доданий цукор, % ккал	РДР	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%
Жири, % ккал	ПД	30-40	25-35	25-35	25-35	25-35	25-35	25-35
Насичені жири, % ккал	РДР	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%
Лінолева кислота, г	ДС	7	10	10	10	12	11	16
Ліноленова кислота, г	ДС	0,7	0,9	0,9	1,0	1,1	1,1	1,6
Мінерали								
Кальцій, мг	РДС	700	1000	1000	1300	1300	1300	1300
Залізо, мг	РДС	7	10	10	8	8	15	11
Магній, мг	РДС	80	130	130	240	240	360	410
Фосфор, мг	РДС	460	500	500	1250	1250	1250	1250
Калій, мг	ДС	3000	3800	3800	4500	4500	4700	4700
Натрій, мг	ВДРС	1500	1900	1900	2200	2200	2300	2300
Цинк, мг	РДС	3	5	5	8	8	9	11
Мідь, мкг	РДС	340	440	440	700	700	890	890
Марганець, мг	ДС	1,2	1,5	1,5	1,6	1,9	1,6	2,2
Селен, мкг	РДС	20	30	30	40	40	55	55
Вітаміни								
Вітамін А, мг ретинолового еквіваленту	РДС	300	400	400	600	600	700	900
Вітамін Е, мг α-токоферолу	РДС	6	7	7	11	11	15	15
Вітамін D, МО	РДС	600	600	600	600	600	600	600
Вітамін С, мг	РДС	15	25	25	45	45	65	75
Тіамін, мг	РДС	0,5	0,6	0,6	0,9	0,9	1,0	1,2
Рибофлавін, мг	РДС	0,5	0,6	0,6	0,9	0,9	1,0	1,3
Ніацин, мг	РДС	6	8	8	12	12	14	16
Вітамін В ₆ , мг	РДС	0,5	0,6	0,6	1,0	1,0	1,2	1,3
Вітамін В ₁₂ , мкг	РДС	0,9	1,2	1,2	1,8	1,8	2,4	2,4
Холін, мг	ДС	200	250	250	375	375	400	550
Вітамін К, мкг	ДС	30	55	55	60	60	75	75
Фолієва кислота, мкг дієтичного еквіваленту фолієвої кислоти	РДС	150	200	200	300	300	400	400
Нутрієнти для жінок та чоловіків								
Нутрієнт	Вид цілі	Вік та статі						
		Жінка, 19-30 років	Чоловік, 19-30 років	Жінка, 31-50 років	Чоловік, 31-50 років	Жінка, 51 та більше років	Чоловік, 51 та більше років	
Макронутрієнти								
Білок, г	РДС	46	56	46	56	46	56	
Білок, % ккал	ПД	10-35	10-35	10-35	10-35	10-35	10-35	
Вуглеводи, г	РДС	130	130	130	130	130	130	
Вуглеводи, % ккал	ПД	45-65	45-65	45-65	45-65	45-65	45-65	
Харчові волокна, г/1000 ккал	АС – 14 г/1000 ккал	28	33,6	25,2	30,8	22,4	28	
Доданий цукор, % ккал	РДР	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	
Жири, % ккал	ПД	20-35	20-35	20-35	20-35	20-35	20-35	
Насичені жири, % ккал	РДР	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	
Лінолева кислота, г	ДС	12	17	12	17	11	14	
Ліноленова кислота, г	ДС	1,1	1,6	1,1	1,6	1,1	1,6	
Мінерали								
Кальцій, мг	РДС	1000	1000	1000	1000	1200	1000	
Залізо, мг	РДС	18	8	18	8	8	8	
Магній, мг	РДС	310	400	320	420	320	420	
Фосфор, мг	РДС	700	700	700	700	700	700	
Калій, мг	ДС	4700	4700	4700	4700	4700	4700	
Натрій, мг	ВДРС	2300	2300	2300	2300	2300	2300	
Цинк, мг	РДС	8	11	8	11	8	11	
Мідь, мкг	РДС	900	900	900	900	900	900	
Марганець, мг	ДС	1,8	2,3	1,8	2,3	1,8	2,3	
Селен, мкг	РДС	55	55	55	55	55	55	
Вітаміни								
Вітамін А, мг ретинолового еквіваленту	РДС	700	900	700	900	700	900	
Вітамін Е, мг α-токоферолу	РДС	15	15	15	15	15	15	
Вітамін D, МО	РДС	600	600	600	600	600	600	
Вітамін С, мг	РДС	75	90	75	90	75	90	
Тіамін, мг	РДС	1,1	1,2	1,1	1,2	1,1	1,2	
Рибофлавін, мг	РДС	1,1	1,3	1,1	1,3	1,1	1,3	
Ніацин, мг	РДС	14	16	14	16	14	16	
Вітамін В ₆ , мг	РДС	1,3	1,3	1,3	1,3	1,5	1,7	
Вітамін В ₁₂ , мкг	РДС	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	
Холін, мг	ДС	425	550	425	550	425	550	
Вітамін К, мкг	ДС	90	120	90	120	90	120	
Фолієва кислота, мкг дієтичного еквіваленту фолієвої кислоти	РДС	400	400	400	400	400	400	

Примітки:

РДС – рекомендоване добове споживання

ДС – достатнє споживання

ВДРС – верхній допустимий рівень споживання

ПД – прийнятний діапазон

РДР – рівень, рекомендований даними дієтичними рекомендаціями

РДС кальцію для чоловіків віком ≥71 рік – 1200 мг/д

РДС вітаміну D для чоловіків та жінок віком ≥71 рік – 800 МО/д

Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

В.В. Галицкая, руководитель эндокринологического направления лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»

Субклинический гипертиреоз: диагностические критерии и принципы лечения. Обзор руководства Европейской тиреодной ассоциации 2015 года «Diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism»

Одним из самых распространенных и широко используемых тестов для выявления пациентов с патологией щитовидной железы (ЩЖ) является определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Клинические проявления дисфункции ЩЖ не всегда строго специфичны (например, артериальная гипертензия может встречаться и при гипотиреозе, и при тиреотоксикозе), и зачастую только лабораторная диагностика может помочь в постановке окончательного диагноза.

Исследование ТТГ на скрининговом этапе выявления наличия или отсутствия функциональных нарушений ЩЖ признано в мире самым оптимальным и достаточным. Оценка отклонения уровня гормона в зависимости от возраста, пола, наличия или отсутствия беременности позволяет выделить пациентов, у которых можно предположить наличие тиреотоксикоза (субклинического или манифестного) или гипотиреоза (центрального) в случае выявления сниженного уровня ТТГ. В случае повышения уровня ТТГ предполагается наличие гипотиреоза (субклинического или манифестного).

Для постановки окончательного диагноза и выбора тактики лечения определяются уровни периферических гормонов ЩЖ с учетом наличия антител.

На сегодняшний день одной из актуальных проблем в эндокринологии остается вопрос вариантов дисфункции ЩЖ, которые относятся к категории субклинических форм: тиреотоксикоз и гипотиреоз. В данных ситуациях перед специалистом всегда возникает целый ряд вопросов, на которые до сих пор нет окончательных ответов: связана ли клиническая картина с патологией ЩЖ и необходимо ли лечить. Если да – то как? Ведь уровни периферических гормонов, которые ответственны за развитие клинической картины заболевания, находятся в пределах референтных значений, имеют место только отклонения уровня ТТГ.

В настоящий момент субклинический тиреотоксикоз является серьезной медицинской проблемой и ассоциирован с повышенной смертностью, риском фибрилляции предсердий, слабоумием и болезнью Альцгеймера, потерей костной массы.

В данной статье вниманию эндокринологов предлагаются рекомендации руководства Европейской тиреодной ассоциации (European Thyroid Association, ETA) по диагностике и лечению пациентов с эндогенным субклиническим гипертиреозом (ЭСГ), опубликованные в 2015 году и ставшие результатом большой работы группы специалистов в данной области.

Уровень доказательности каждой рекомендации представлен в соответствии с мировыми стандартами: качество выражено в плюсах (+ – низкое, ++ – умеренное, +++ – высокое) и указана сила (1 – строгая, 2 – слабая). С полным текстом данного руководства можно ознакомиться на сайте European Thyroid Journal.

Эндогенный субклинический гипертиреоз

ЭСГ может быть результатом болезни Грейвса, автономно функционирующего узла ЩЖ и многоузловой зоба. Диагностика основывается на выявлении постоянно сниженного (субнормального) уровня ТТГ при уровне свободных гормонов ЩЖ, соответствующих референтным значениям.

Большое количество проспективных когортных исследований показывают, что ЭСГ связан с повышенным риском смертности от ишемической болезни сердца, случаев фибрилляции предсердий, сердечной

недостаточности, переломов костей и повышением общей смертности у пациентов с уровнем ТТГ <0,1 мМЕ/л (степень 2 ЭСГ). Поэтому, несмотря на отсутствие рандомизированных проспективных исследований, есть свидетельства того, что лечение ЭСГ показано пациентам старше 65 лет со 2-й степенью ЭСГ, для того чтобы избежать серьезных сердечно-сосудистых последствий, переломов костей и риска прогрессирования заболевания до манифестного гипертиреоза. Лечение может быть рассмотрено у больных старше 65 лет с уровнем ТТГ 0,1-0,39 мМЕ/л (1-я степень ЭСГ), так как ЭСГ связан с повышенным риском фибрилляции предсердий, а также может быть оправданным у пациентов в возрасте до 65 лет и 2-й степенью ЭСГ из-за риска прогрессирования, особенно при наличии симптомов и/или базовых факторов риска или сопутствующих заболеваний. Нет данных о целесообразности лечения бессимптомных молодых пациентов с 1-й

степенью ЭСГ. Таких больных следует наблюдать без лечения по причине низкого риска прогрессии к явному гипертиреозу и слабым доказательствам неблагоприятных последствий для здоровья.

Этиология и распространенность ЭСГ

Наиболее частые причины ЭСГ: болезнь Грейвса, токсическая аденома и токсический многоузловой зоб (табл.). В то время как болезнь Грейвса является наиболее распространенной причиной ЭСГ у более молодых пациентов (<65 лет) в регионе с нормальным йодным обеспечением, токсическая аденома и токсический многоузловой зоб относительно чаще встречаются в йододефицитных районах у пожилых людей (≥65 лет) [8].

Распространенность ЭСГ значительно варьирует от 0,6 и 16% (8-10) в зависимости от критериев диагностики, возраста и пола, потребления йода населением. В исследовании National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) выполнена оценка наличия антител ЩЖ, ТТГ и свободного тироксина (свТ₄) у людей старше 12 лет, которые представляли географическое и этническое распределение населения США [11]. Распространенность ЭСГ составила 0,7% при значениях порога отсечки ТТГ <0,1 мМЕ/л и 1,8% с точкой отсечки ТТГ <0,4 мМЕ/л. ЭСГ является относительно частым состоянием в йододефицитных регионах и его распространенность составляет 15% в популяции людей старше 70 лет [12]. Низкие уровни ТТГ также могут наблюдаться вследствие ятрогенных (экзогенных причин), связанных с лечением гормонами ЩЖ: высокие дозы тиреоидных гормонов у пациентов с раком ЩЖ, у пациентов при лечении гипотиреоза или по другим причинам (табл.). Данное руководство рассматривает только вопросы диагностики и лечения ЭСГ.

Диагностика и определение этиологии ЭСГ

Диагностика ЭСГ основывается исключительно на результатах лабораторных исследований, а не клинических критериях. ЭСГ определяется при наличии субнормального уровня ТТГ на фоне нормальных уровней свТ₄,

Таблица. Этиология и дифференциальная диагностика ЭСГ

Причины персистирующего ЭСГ
Эндогенные причины
Болезнь Грейвса Токсическая аденома Многоузловой токсический зоб
Экзогенные причины
Передозировка гормонов ЩЖ при заместительной гормонотерапии Супрессивная терапия гормонами ЩЖ
Причины транзиторного ЭСГ
Лечение манифестного гипертиреоза анти тиреодными препаратами или радиоактивным йодом Подострый тиреоидит, безболевого и «молчаливый» тиреоидит
Причины низких уровней ТТГ, которые не являются результатом ЭСГ
Гипофизарная или гипоталамическая недостаточность Психические заболевания Прием препаратов Тяжелая нетиреоидная патология Конец первого триместра беременности Расовые особенности (лица с черным цветом кожи) Курение

Продолжение на стр. 54

Субклинический гипертиреоз: диагностические критерии и принципы лечения.

Обзор руководства Европейской тиреойдной ассоциации 2015 года «Diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism»

Продолжение. Начало на стр. 53

общего трийодтиронина (общТ₃) и/или свободного трийодтиронина (свТ₃) [2-7].

Современные возможности лабораторного тестирования могут определять крайне низкие уровни ТТГ – 0,01-0,02 мМЕ/л. В соответствии с этим можно выделить две категории ЭСГ [2-7]:

- 1-я степень ЭСГ: ТТГ 0,1-0,39 мМЕ/л;

- 2-я степень ЭСГ: ТТГ <0,1 мМЕ/л.

Определение ТТГ в сыворотке крови является наиболее чувствительным методом диагностики и оценки тяжести ЭСГ [2, 5, 13, 14]. Уровни свТ₄ и свТ₃, как правило, находятся в области средневисоких значений референсного диапазона при субклиническом ТТГ и могут помочь дифференцировать ЭСГ от манифестного гипертиреоза [3-5]. При гипертиреозе сывороточный уровень Т₃ часто более повышен, чем Т₄, что вызвано чрезмерным производством ЩЖ Т₃. Исследования общТ₃ часто предпочтительнее в клинической практике, потому что анализы, оценивающие свТ₃, менее точны, чем исследование свТ₄ [5, 14]. Тем не менее определение уровня свТ₃ в дополнение к ТТГ помогает в раннем выявлении дисфункции ЩЖ. Его избыток вызван фокальной или мультифокальной автономией ЩЖ у пациентов с зобом, проживающих в районах йодного дефицита [14]. У этих пациентов с неопределяемым уровнем ТТГ и нормальными уровнями свТ₄ и общТ₃ определение свТ₃ позволяет провести дифференциальную диагностику между ЭСГ и явным Т₃-тиреотоксикозом. [15].

Перед постановкой диагноза ЭСГ необходимо проведение качественного лабораторного тестирования и адекватная интерпретация уровней гормонов ЩЖ с учетом возможного влияния на них целого ряда факторов, в том числе с учетом физиологических состояний (например, беременность), наличия интеркуррентных заболеваний, приема препаратов и возможных артефактов при лабораторном тестировании.

ЭСГ следует дифференцировать от других причин низкого уровня ТТГ центрального генеза, таких как прием препаратов, подавляющих ТТГ (допамин, добутамин, высокие дозы глюкокортикоидов, аналоги соматостатина, амфетамин, бексаротен, бромкриптин), наличие психических заболеваний, синдрома псевдодисфункции ЩЖ при соматической патологии и гипоталамо-гипофизарных расстройствах, которые вызывают дефицит тиреотропин-рилизинг-гормона или ТТГ. Уровни свТ₄ и свТ₃ при этом, как правило, находятся на нижней границе нормы [4, 6].

Необходимо обязательно исключить причины, которые временно снижают уровень ТТГ, такие как подострый, «молчащий» или послеродовой тиреоидит [3-6]. Беременность и пожилой

возраст могут затруднить диагностику ЭСГ. Увеличение концентрации хорионического гонадотропина человека способно приводить к снижению ТТГ у 18% беременных на ранних сроках, большинство из которых будет иметь нормальные концентрации свТ₄ [16]. Кроме того, изменение уровня ТТГ может наблюдаться у пациентов пожилого возраста в связи со старением и потенциальным изменением в оси гипоталамус-гипофиз-ЩЖ [17, 18].

Потребление йода и/или прием препаратов часто приводят к вторичным изменениям ЩЖ на фоне нетиреоидной патологии у пожилых людей, что еще больше осложняет диагностику ЭСГ [4].

Целый ряд исследований показали сдвиг уровня ТТГ в сторону больших концентраций у здоровых лиц преклонного возраста в регионах с нормальным потреблением йода [19]. В противоположность этому концентрация ТТГ может быть ниже нормального диапазона у некоторых здоровых долгожителей в йододефицитных районах [20-21]. Низкий уровень ТТГ, снижение в сыворотке Т₃ и увеличение в сыворотке крови реверсивного Т₃ позволяет предположить возрастзависимое снижение активности 5'-дейодиназы или изменения в питании у очень пожилых пациентов с длительно существующим йодным дефицитом [21]. Наконец, субнормальные уровни ТТГ в сыворотке крови часто наблюдаются у людей с темной кожей и у здоровых курильщиков [4, 6, 22].

Сцинтиграфия и тест с 24-часовым поглощением радиоактивного йода позволяют провести дифференциальную диагностику между пациентами с болезнью Грейвса с нормальным диффузным и увеличенным поглощением йода; «теплыми» или «горячими» узлами при токсическом многоузловом зобе и автономно функционирующими узлами ЩЖ, пациентами с тиреоидитом; пациентами, получающими гормоны ЩЖ и йодсодержащие препараты при отсутствии или сниженном поглощении радиоактивного йода [2-6, 13].

Измерение 24-часовой экскреции йода с мочой может помочь подтвердить предполагаемое чрезмерное потребление йода [4, 6].

Проведение ультразвукового исследования (УЗИ) с цветным доплером дает информацию о размерах ЩЖ, ее эхогенности, наличии/отсутствии узлов и васкуляризации, а проведение тонкоигольной аспирационной биопсии поможет выявить рак ЩЖ при многоузловом зобе с гиподисфункцирующими узлами [4-6, 13].

Рекомендации по диагностике ЭСГ

Первый уровень исследований: установить стойкий характер изменений уровней гормонов ЩЖ

1. Мы рекомендуем исследование уровня ТТГ в качестве теста первого

уровня для диагностики ЭСГ. При выявлении низкого уровня ТТГ необходимо исследовать гормоны ЩЖ (свТ₄ и общТ₃ (или свТ₃)) [2, 5, 13, 14] (1/+++).

2. ТТГ должен быть использован для оценки тяжести ЭСГ и выделения градаций: 1-я степень (ТТГ 0,1-0,39 мМЕ/л), 2-я степень (ТТГ <0,1 мМЕ/л) [2, 5, 13, 14] (1/+++).

3. Следует исключить причины транзиторного снижения ТТГ, не связанные с ЭСГ, такие как прием препаратов, недостаточность гипофиза или гипоталамуса, психические болезни и синдром эутиреоидной патологии [4-7] (1/+).

4. При сниженном или погранично низком уровне ТТГ и концентрации гормонов ЩЖ в пределах или на верхней границе нормального диапазона необходимо повторить исследование через 2-3 месяца, потому что ЭСГ определяется как стойкое снижение уровня ТТГ [2-6] (1/+).

Второй уровень исследований: установить этиологию ЭСГ

5. Рекомендуется выполнить сцинтиграфию и по возможности провести 24-часовой тест захвата радиоактивного йода при наличии у пациента со 2-й степенью ЭСГ узлового зоба для определения тактики лечения [2-6, 13] (1/+).

6. УЗИ ЩЖ с доплерографией может быть информативным у пациентов с ЭСГ и узловым зобом [13] (2/+).

7. Определение уровня антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) могут подтвердить аутоиммунную этиологию индуцированного гипертиреоза [23] (2/+).

Кроме того, АТ-рТТГ помогут выявить аутоиммунную реакцию даже при узловом зобе, потому что приблизительно 17% пациентов в йододефицитных районах с сцинтиграфическими критериями токсического многоузлового зоба могут быть положительными по АТ-рТТГ [24].

Третий уровень исследования: установить объем необходимого лечения

О необходимости комплексной оценки рисков, ассоциированных с ЭСГ, а также рекомендации о принципах лечения читайте в следующем номере.

Тесты, рекомендованные «Синэво»:

1096 Пакет № 2 (Тиреоидный: ТТГ, Т3 св., Т4 св.) (Тиреотропный гормон (ТТГ); Тироксин свободный (Т4 свободный); Трийодтиронин свободный (Т3 свободный))

1106 Рецепторы ТТГ, антитела IgG (АТрТТГ)

Литература

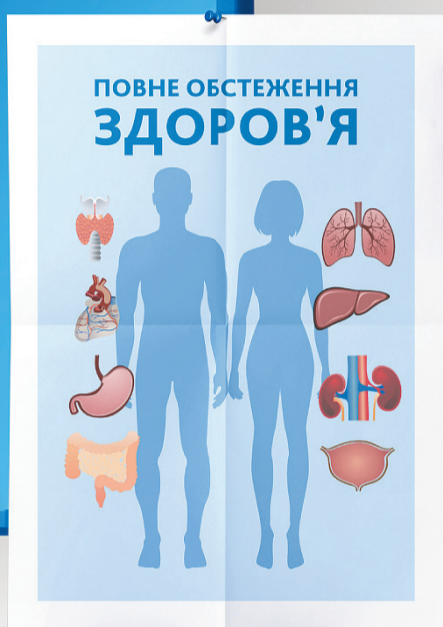
- Biondi B., Bartalena L., Cooper D.S., et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015; 4: 149-163 DOI: 10.1159/000438750.
- Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H., et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-238.
- Biondi B., Palmieri E.A., Klain M., Schlumberger M., Filetti S., Lombardi G.: Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 1-9.
- Biondi B., Cooper D.S.: The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76-131.
- Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S., et al: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21: 593-646.
- Cooper D.S., Biondi B.: Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142-1154.
- Mitchell A.L., Pearce S.H.: How should we treat patients with low serum thyrotropin concentrations? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 292-296.
- Bulow Pedersen I., Knudsen N., Jorgensen T., Perrild H., Ovesen L., Laurberg P.: Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4462-4469.
- Marqusee E., Haden S.T., Utiger R.D.: Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 37-49.
- Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C.: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-534.
- Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., et al: Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-499.
- Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E., et al: The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 561-566.
- Paschke R., Hegedus L., Alexander E., Valcavi R., Papini E., Gharib H: Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 354-361.
- Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B., Demers L.M., Feldt-Rasmussen U., Henry J.F., LiVosli V.A., Niccoli-Sire P., John R., Ruf J., Smyth P.P., Spencer C.A., Stockigt J.R.: Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry: Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3-126.
- Figge J., Leinung M., Goodman A.D., Izquierdo R., Mydosh T., Gates S., Line B., Lee D.W.: The clinical evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism and free triiodothyronine (free T3) toxicosis. *Am J Med* 1994; 96: 229-234.
- Cooper D.S., Laurberg P.: Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 238-249.
- Harman S.M., Wehmann R.E., Blackman M.R.: Pituitary-thyroid hormone economy in healthy aging men: basal indices of thyroid function and thyrotropin responses to constant infusions of thyrotropin releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 320-326.
- Mariotti S., Franceschi C., Cossarizza A., Pinchera A.: The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995; 16: 686-715.
- Surks M.I., Boucai L.: Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 496-502.
- Magri F., Muzzoni B., Cravello L., Fioravanti M., Busconi L., Camozzi D., Vignati G., Ferrari E.: Thyroid function in physiological aging and in centenarians: possible relationships with some nutritional markers. *Metabolism* 2002; 51: 105-109.
- Mariotti S., Barbesino G., Caturegli P., Bartalena L., Sansoni P., Fagnoni F., Monti D., Fagiolo U., Franceschi C., Pinchera A.: Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1130-1134.
- Belin R.M., Astor B.C., Powe N.R., Ladenson P.W.: Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6077-6086.
- Diana T., Kanitz M., Lehmann M., Li Y., Olivo P.D., Kahaly G.J.: Standardization of a bioassay for thyrotropin receptor stimulating autoantibodies. *Thyroid* 2015; 25: 169-175.
- Pedersen I.B., Knudsen N., Perrild H., Ovesen L., Laurberg P.: TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 381-390.



СІНЕВО
медична лабораторія

СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



20000
ЛІКАРІВ



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

ВІДТЕПЕР В УКРАЇНІ

Для людей, які живуть з цукровим діабетом**

Ультра сучасний ІНСУЛІН^{1,2}

Для впевненості
у майбутньому вже сьогодні³⁻⁵



Стабільний контроль глікемії
24 години на добу і довше⁷⁻⁸



Більш низький ризик гіпоглікемії
порівняно з інсуліном
гларгін 100 Од./мл^{6, 8, 9}



**Впевненість у тривалій
кардіоваскулярній безпеці^{8, 9}**

**БАЗАЛЬНИЙ ІНСУЛІН
НОВОГО ПОКОЛІННЯ**

**ВІД ТВОРЦІВ
ІНСУЛІНУ ЛАНТУС®**

ІНСУЛІН ГЛАРГІН 100 Од./мл

* В Україні зареєстрований як Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®).

** Лікування цукрового діабету у дорослих.

1. Тожео зареєстрований у США 25 лютого 2015. <http://www.fda.gov/>

2. Тожео зареєстрований у ЄС 28 квітня 2015. <http://www.ema.europa.eu/ema/>

3. Yki-Jarvinen H, et al. (Poster #946) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

Available from: <http://www.easdiwtdmeeting.org/resources/19182>. Date accessed: April 2015.

4. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dom.12472. epub 2015.

5. Bergsten R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

Available from: <http://www.easdiwtdmeeting.org/resources/18574>. Date accessed: April 2015.

6. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.

7. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015;38(4): 637-643.

8. Ritzel R et al. (Poster #963) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

Available from: <http://www.easdiwtdmeeting.org/resources/18928>. Date accessed: April 2015.

9. Gerstein HC, et al. New Eng J Med 2012; 367: 319-328.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®). Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/14720/01/01 (Тожео СолоСтар), наказ МОЗ України № 724 від 04.11.2015.

Склад*.** Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгіну 10,91 мг, що еквівалентно 300 Од. інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкції, що еквівалентно 450 Од. інсуліну гларгіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ А10А Е04. **Фармакологічні властивості***.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, що має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (рН = 4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгіну. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами і жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози***.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу і час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервалі до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції***.** Гіпоглікемія, як правило є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну перевищує в ньому потребу. Метаболічні та аліментарні розлади — дуже часто (1/10): гіпоглікемія. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини — часто (1/100 — <1/10): ліполіпертрофія; нечасто (1/1 000 — <1/100): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення — часто (1/100 — <1/10): реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко (1/10 000 до <1/1 000): набряк. **Упаковка***.** № 1, № 3; по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручки у картонній коробці. Голи в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

*** Інформація подана скорочено з повної інформації про препарат, яку можна ознайомитися в інструкції з медичного застосування лікарського засобу, затвердженій наказом МОЗ України № 724 від 04.11.2015. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений тільки для фахівців охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією з медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилиняк, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01, www.sanofi.com

SAUA.TJO.16.02.0072



Тожео*

інсулін гларгін 300 Од./мл

ДОЛАЮЧИ БАР'ЄРИ КОНТРОЛЮ³⁻⁸