

Четырнадцатые Данилевские чтения: достижения и перспективы современной эндокринологии

2–3 марта 2015 г. в Харькове проходила Научно-практическая конференция с международным участием «Достижения и перспективы экспериментальной и клинической эндокринологии (Четырнадцатые Данилевские чтения)», организованная ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины». Традиционно мероприятие собрало не только ведущих врачей-клиницистов, но и экспериментаторов, биологов, фармакологов, фармацевтов-технологов, представивших доклады, посвященные вопросам патогенеза и эпидемиологии эндокринных заболеваний, новых технологий в создании лекарственных средств, современных методов диагностики, терапии и реабилитации пациентов с эндокринной патологией.



Открыл работу конференции профессор Юрий Карабенцов, директор ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины» (далее — Институт), отметив высокую значимость конференций, посвященных памяти выдающегося ученого, основателя Института академика В.Я. Данилевского. Говоря о специфике текущего мероприятия, Ю. Карабенцов подчеркнул, что, в отличие от двух других крупных конференций, ежегодно проводимых Институтом, аудитория Данилевских чтений в большей мере представлена специалистами экспериментальной эндокринологии, поскольку ученые-фармакологи, патофизиологи, генетики, фармацевты-технологи, токсикологи, наряду с учеными-клиницистами, также вносят значительный вклад в лечение пациентов с эндокринопатиями.



Профессор Нонна Кравчун, заместитель директора по научной работе Института, в своем выступлении уделила внимание концепции эффективного и безопасного управления сахарным диабетом (СД) 2-го типа с сопутствующими заболеваниями почек. Современный подход к ведению больных СД 2-го типа должен учитывать эффективность фармакотерапии в отношении снижения уровня гликемии, ее безопасность, включая риск развития гипогликемии, влияние на массу тела, возможность применения при наличии сопутствующих заболеваний (болезни сердечно-сосудистой системы, нарушения функции почек, печени).

Практически все гипогликемизирующие препараты (ГП) могут вызывать гипогликемию. Высокий риск развития последней ассоциирован с применением инсулина, производных сульфонилмочевины (ПС), меглитинида, низкий — метформина, ингибиторов α-глюкоозидазы, тиазолидинонов, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторов дипептидилпептидазы-4.

Н. Кравчун привела результаты проспективных клинических исследований влияния ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на сердечно-сосудистые исходы, отметив, что среди всех препаратов саксаглиптин имеет менее выраженный риск развития гипогликемических состояний. Он не повышает риск возникновения инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистого заболевания по сравнению с плацебо, при его применении у большего количества пациентов с СД 2-го типа достигают гипогликемического контроля без гипогликемии, в том числе у пожилых лиц. Саксаглиптин демонстрирует убедительные доказательства кардиоваскулярной безопасности в крупнейшем исследовании SAVOR по изучению сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2-го типа.

У 15–40% пациентов с СД 2-го типа диагностируют хроническую болезнь почек (ХБП); у 1 из 4 женщин и у 1 из 5 мужчин с СД 2-го типа снижена функция почек. Об этом свидетельствует снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² в течение ≥3 мес с/без поражения почек. Нарушение функции почек может повлиять на безопасность и эффективность применяемых лекарственных средств. Кроме того, почечная недостаточность является независимой и наиболее частой причиной развития гипогликемии, а скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² — независимым предиктором развития эпизодов тяжелой гипогликемии у пациентов с СД.

При ХБП I–II стадии возможно применение любых пероральных ГП, при III–V стадии существуют ограничения в выборе препаратов. Так, при легкой степени снижения функции почек (клиренс

крахтинина 50–80 мл/мин) не требуется коррекции дозы саксаглиптина, саксаглиптина и вилдаглиптина, при тяжелой (клиренс крахтинина <30 мл/мин) — необходимо снижение дозы саксаглиптина и вилдаглиптина в 2, ситаглиптина — в 4 раза.



Об антисклеротической терапии у больных СД 2-го типа рассказала профессор Лариса Журавleva, заведующая кафедрой внутренней медицины № 3 Харьковского национального медицинского университета. Пациентов с СД 2-го типа относят к группе очень высокого кардиоваскулярного риска; ведущее место среди сердечно-сосудистой патологии у них принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС), в основе которой — атеросклеротическое поражение коронарных сосудов. Ускоренному течению атеросклероза на фоне СД способствуют такие факторы, как гиперинсулинемия, гипергликемия, активация системного воспаления и оксидативного стресса, диабетическая дислипидемия. Лечение при этом должно быть направлено на замедление прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений СД. Наряду с ГП применяют антигипертензивную, антиромботическую и гиполипидемическую терапию.

Для коррекции дислипидемии, как правило, применяют статины, фибраты, зэтимид, никотиновую кислоту, секвестранты желчных кислот. Эффективность статинов у больных СД 2-го типа доказана в исследовании CARDs, согласно результатам которого статинотерапия способствовала достоверному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 37% по сравнению с плацебо. Однако, по мнению докладчика, на фоне проведения адекватной статинотерапии у пациентов с СД 2-го типа остается высоким остаточным (резидуальным) сердечно-

сосудистый риск, для снижения которого необходима рациональная фармакотерапия, основанная на патогенетических механизмах, лежащих в основе развития сосудистых осложнений СД.

Л. Журавлева привела данные экспериментальных исследований по влиянию α -липоевой кислоты на прогрессирование атеросклероза, обратив внимание на то, что ее антиоксидантный эффект обусловлен наличием двухтиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо. В отличие от других антиоксидантов, эффект которых возможен только в водной или липидной среде (например витамин Е, С), α -липоевая кислота функционирует как гидрофильно-липофильное соединение, благодаря чему хорошо распространяется — как в клеточных мембранах, так и в цитоплазме клеток. Благодаря широкому спектру метаболических эффектов (антиоксидантный, гипогликемический, гиполипидемический, иммунотропный, детоксикационный, нейропротекторный, энергетический) ее применяют в эндокринологии, неврологии, гастроэнтерологии, токсикологии, а, по мнению докладчика, в ближайшем будущем возможно ее применение и в кардиологии.

Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные подтверждают эффективность внутривенного и перорального применения препаратов α -липоевой кислоты, влияющей на все звенья патогенеза сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа, в том числе эндотелиальную дисфункцию, дислипидемию и атеросклероз. Тем не менее для получения доказательств влияния препаратов α -липоевой кислоты на снижение кардиоваскулярного риска необходимы дальнейшие исследования.

О факторах кардиоваскулярного риска при СД 2-го типа на фоне нормальной массы тела шла речь в выступлении Ольги Гончаровой, профессора кафедры эндокринологии и детской эндокринологии Харьковской медицинской академии последипломного образования. Она обратила внимание, что в популяции лиц с нормальной массой тела также выявляют нарушения метаболизма глюкозы, дислипидемию, повышение артериального давления, которые в соответствии с системой SCORE относят к факторам высокого сердечно-сосудистого риска. Наибольшая проблема, с точки зрения профилактики СД 2-го типа и заболеваний сердечно-сосудистой системы, у пациентов с метаболическим ожирением и нормальной массой тела связана с трудностями идентификации у них абдоминального ожирения.

У лиц с нормальной массой тела увеличение окружности талии, превышение возрастных норм процентного содержания жировой ткани и снижение мышечной относят к факторам риска СД 2-го типа.

О. Гончарова отметила, что интегральным объективным показателем наличия кардиоваскулярной патологии являются признаки атеросклероза при ультразвуковом исследовании. Учитывая примерно одинаковую частоту начальных проявлений атеросклероза сонных артерий у пациентов с СД 2-го типа при нормальной массе тела и ожирении, но достоверно большую частоту наличия атеросклеротических бляшек при нормальной массе тела, можно предположить более высокие темпы прогрессирования атеросклероза у этих пациентов.

Гипертриглицеридемия — наиболее часто выявляемая форма дислипидемии, ассоциируемая с повышенным риском развития ИБС и потребностью в интервенционных вмешательствах на коронарных артериях у лиц в возрасте >55 лет. Поэтому ее лечение является одной из составляющих программы профилактики кардиоваскулярных событий.

У пациентов с высоким риском развития кардиоваскулярных заболеваний в качестве препаратов 1-й линии обычно рассматривают статины, даже при нормальном или сниженном уровне холестерина липопротеидов низкой плотности. Однако следует отметить, что статины не относят к лекарственным средствам, лидирующими в списке наиболее активно модифицирующих уровень триглицеридов в крови. Сегодня с этой целью рассматри-

вают фибраты, в ряде исследований подтверждавших свою эффективность в снижении частоты случаев ИБС и нефатального инфаркта миокарда.



Говоря о комплексном лечении СД 2-го типа, Любовь Полозова, ведущий научный сотрудник отделения фармакотерапии эндокринных заболеваний Института, отметила, что обеспечение

максимального снижения суммарного риска развития осложнений СД 2-го типа происходит за счет достижения и поддержания целевых уровней глюкозы в крови, модификации факторов риска, эффективного лечения сопутствующих состояний.

Как правило, медикаментозную терапию СД 2-го типа начинают с назначения метформина, обладающего рядом доказанных эффектов. В частности, он способствует уменьшению массы тела, оказывает антилипидемический (повышение этерификации свободных жирных кислот и ингибирование липолиза в жировой ткани), защитный (защита β -клеток поджелудочной железы от глюкозо- и липотоксичности, защита секреторной способности β -клеток поджелудочной железы), гепатопротекторный (снижение резистентности ткани печени к действию инсулина), противоопухолевый (прямой и непрямой), кардиопротекторный (аддитивный эффект уменьшения массы тела и улучшения липидного профиля, обеспечиваемый длительным применением, влияние на эндотелиальные факторы) эффект. Доказано гипогликемическое действие метформина: снижение абсорбции углеводов в кишечнике, снижение постпрандиальной гипергликемии, ингибирование глюконеогенеза в печени, ингибирование цикла Кребса и/или окислительного фосфорилирования путем активации АМФ-активируемой протеинкиназы, повышение стимулированного инсулином транспорта глюкозы в скелетные мышцы, повышение активности GLUT4, а также увеличение неокислительной утилизации глюкозы в скелетных мышцах. Кроме того, известны перспективные эффекты метформина — повышение минеральной плотности кости (увеличение плотности остеоцитов), улучшение всасывания экзогенного тироксина, что приводит к уменьшению потребности в дозе у пациентов с гипотиреозом, препятствие старению мышечной ткани. Перспективным эффектом метформина также является его влияние на улучшение результативности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения.

При неэффективности монотерапии метформином назначают его комбинацию с ПС, положительно влияет и добавление фитотерапии. Применение фитопрепаратов при СД 2-го типа позволяет:



- воспроизводить или усиливать эффекты ряда пероральных ГП при возможности снижения их доз и степени выраженности побочных эффектов;
- оптимизировать действие инсулина на ткани, способствовать стимуляции его синтеза;
- стимулировать процессы регенерации β-клеток поджелудочной железы;
- стимулировать иммунную систему;
- осуществлять профилактику осложнений со стороны сердечно-сосудистой, нервной и других систем;
- нормализовать вторичные нарушения обмена веществ.



Алексей Каминский, заведующий отделом радиационной эндокринологии и ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», в своем выступлении уделил внимание современным методам диагностики и лечения диабетической нейропатии (ДН). Он отметил, что скрининг ДН следует проводить ежегодно, с использованием Шкалы нейропатических симптомов и расстройств; обязательным является осмотр нижних конечностей (выявление поражений стопы), проверка и оценка пульсации сосудов стопы.

В соответствии с последними рекомендациями Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association — ADA) клиническое обследование для выявления ДН требует определения тактильной (монофила́мент), вибрационной (камертон 128 Гц) и болевой (тупая игла) чувствительности, порога вибрационной чувствительности (биотезиометр), оценку рефлексов. Любой из этих тестов может быть использован клиницистами, в идеале следует регулярно применять два из них (обычно монофила́мент и какой-либо еще тест). Изменения в одном или нескольких тестах подтверждают наличие ДН, а минимум два нормальных — исключают.

Симптоматическая терапия болевой формы ДН включает применение трициклических антидепрессантов, блокаторов ионных каналов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, опиоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, средств местной терапии

и немедикаментозных методов лечения. В лечении болевой и безболевой форм ДН хорошо себя зарекомендовали препараты α-липоевой кислоты, внутривенное введение которых является единственным средством патогенетической терапии ДН.

Профилактика ДН должна быть направлена на (рекомендации ADA, 2015):

- компенсацию СД (целевой уровень гликозилированного гемоглобина ≤7%; гликемии натощак 4,4–7,2; гликемии после еды — <10,0 ммоль/л);
- самоконтроль уровня глюкозы крови;
- контроль артериального давления и липидного профиля;
- отказ от курения и злоупотребления алкоголем;
- тщательный осмотр ног;
- регулярные курсы терапии антиоксидантами (1–2 раза в год).

Важно соблюдение пациентами правил ухода за нижними конечностями. В частности, необходимо ежедневно мыть ноги нейтральными моющими средствами, тщательно высушивать кожу личным полотенцем, избегать воздействия высоких температур, наносить увлажняющие кремы на кожу стоп, носить хлопчатобумажные или шерстяные носки, не надевать обувь на босую ногу, не ходить босиком, тщательно выбирать обувь, ежедневно проводить гимнастику для стоп и др.



О новых возможностях комбинированной терапии при СД 2-го типа шла речь в докладе профессора Виктории Полторак, заведующей отделом экспериментальной эндокринологии Института. В рекомендациях ADA (2015) указано, что метформин, при отсутствии противопоказаний и хорошей переносимости, является первоначальным препаратом для лечения при СД 2-го типа. Если неинсулиновая монотерапия в максимальном переносимых дозах не обеспечивает достижения или поддержания целевого уровня гликозилированного гемоглобина в течение 3 мес, то добавляют второй пероральный препарат, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 или базальный инсулин.

Метформин и ПС — наиболее эффективная комбинация пероральных ГП, что

подтверждено в ряде исследований. У больных СД 2-го типа по мере спонтанного прогрессирования заболевания монотерапия ПС или метформином становится недостаточной. Показано, что у больных СД 2-го типа при недостаточной эффективности метформина добавление к нему глиметирида вызывает превосходящее улучшение гликемического контроля по сравнению с монотерапией глиметиридом или метформином. Метформин и глиметирид часто назначают вместе для улучшения гликемического контроля и снижения риска неблагоприятных эффектов (гипогликемия, увеличение массы тела). Преимуществами раннего начала комбинированной терапии фиксированной комбинацией глиметирид + метформин являются:

- более раннее достижение терапевтических целей;
- снижение риска развития побочных эффектов при комбинации препаратов в низких дозах по сравнению с повышением дозы одного препарата;
- возможность комбинации ГП со взаимодополняющими способами действия;
- повышение комплаенса на 30% по сравнению с применением свободной комбинации препаратов;
- потенциальная возможность замедления прогрессирования заболевания.

В. Полторак обратила внимание на то, что низкая приверженность терапии — одна из основных причин плохого метаболического контроля; в повседневных условиях лишь у 1 из 3 пациентов отмечен адекватный комплаенс при применении пероральных ГП. Улучшение осведомленности о лечении является важным методом повышения приверженности (строгого следования) лечебным рекомендациям.

В ходе Данилевских чтений также были представлены доклады, посвященные современным методам диагностики и лечения ДН, диабетической ретинопатии, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени на фоне СД, метаболических нарушений. Большой интерес участников вызвал научный симпозиум «Новые технологии в создании лекарственных средств».

Традиционно авторы лучших устных и стендовых докладов получили дипломы лауреатов и денежные премии. Завершилась конференция подведением итогов работы и принятием резолюции.

Марина Колесник,
фото автора