



Научно-практический журнал

Clinical Reviews in Endocrinology

Клинические
Обзоры в
Эндокринологии

4/2014

<http://logospress.ru>

Комплексный подход к контролю веса

КСЕНАЛТЕН®

Орлистат

- ✓ Физиологическое похудение без стресса и удержание достигнутого результата
- ✓ Формирование правильного пищевого поведения
- ✓ Снижение уровня холестерина в крови



АДЕКТА®

ИСТОЧНИК ВИТАМИНОВ
И МИНЕРАЛОВ
ПРИ СНИЖЕНИИ ВЕСА

- ✓ Разработан специально для лиц, контролирующих массу тела
- ✓ Не имеет аналогов на российском рынке по уровню концентрации витаминов **A, D, E, K**, что позволяет восполнить их недостаток даже при низком потреблении жиров
- ✓ Принимается 1 раз в сутки
- ✓ Производится в Швейцарии в соответствии с международными стандартами качества



Теряй вес и ничего лишнего!

Клинические Обзоры в 4/2014 Эндокринологии

**Журнал
«Клинические обзоры
в эндокринологии»**

Главный редактор:
Фадеев В.В.

Редколлегия журнала

Бельцевич Д.Г. (Москва)
Ванушко В.Э. (Москва)
Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону)
Гринова Е.Н. (Санкт-Петербург)
Догадин С.А. (Красноярск)
Зилов А.В. (Москва)
Мельниченко Г.А. (Москва)
Петунина Н.А. (Москва)
Халимов Ю.Ш. (Санкт-Петербург)

Редакция журнала

Директор ИД:
Быльков М.В.

Руководитель проекта:
Шугурова И.М., к.б.н.

**Руководитель отдела
маркетинга:**
Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн:
Быстрова Я.В.

Выпускающий редактор:
Богданова Г.В.

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57778

Тираж: 3000 экз.

Адрес редакции:
127055, Москва, а/я 9
e-mail: info@logospress.ru
http://logospress.ru

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Эволюция инсулина гларгин и его вклад в терапию сахарного диабета 2
Расширенный реферат статьи Hilgenfeld R., Seipke G., Berchtold H., Owens D.R. The Evolution of Insulin Glargine and its Continuing Contribution to Diabetes Care // Drugs, 2014, 74, 911–927; DOI 10.1007/s40265-014-0226-4.

Алоглиптин в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа 20
Расширенный реферат статьи Seino Y., Yabe D. Alogliptin benzoate for the treatment of type 2 diabetes // Expert Opin Pharmacother, 2014, 15 (6), 851–63.

Глибенкламид и производные сульфонилмочевины в свете положений доказательной медицины 30
Kreutz R., Borchard U., Fuchtenbusch M., Fadeyev V. Sulphonylureas and particularly glibenclamide in the light of evidence based medicine.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Влияние избыточного потребления йода на развитие патологии щитовидной железы 35
Расширенный реферат статьи Sun X., Shan Z., Teng W. Effects of increased iodine intake on thyroid disorders // Endocrinol Metab (Seoul), 2014 Sep, 29 (3), 240–7.

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Альдостерон и сердце: до сих пор не изученная взаимосвязь? 40
Расширенный реферат статьи Catena C., Colussi G., Nait F., et al. Aldosterone and the heart: still an unresolved issue? // Front Endocrinol (Lausanne), 2014 Oct, 14, 5, 168.

НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Несахарный диабет: диагностика и терапия новыми препаратами . . 46
Расширенный реферат статьи Saifan C., Nasr R., Mehta S., et al. Diabetes insipidus: a challenging diagnosis with new drug therapies // ISRN Nephrol., 2013 Mar, 24, ID 797620.

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Тестостерон и сахарный диабет 2 типа у мужчин: современные представления и клиническое значение 50
Расширенный реферат статьи Beatrice A.M., Dutta D., Kumar M., Shivaprasad K.S., Sinha A., Ray S., Chowdhury S. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 2014, 7, 481–486.

ОСТЕОПОРОЗ И ПАТОЛОГИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

Остеопороз, индуцированный лекарственными препаратами 55
Расширенный реферат статьи Panday K., Gona A., Humphrey M.B. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies // Ther Adv Musculoskelet Dis., 2014 Oct, 6 (5), 185–202.

ОЖИРЕНИЕ И ПАТОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Патофизиологические механизмы артериальной гипертензии, обусловленной ожирением 67
Расширенный реферат статьи Vaněčková I., Maletinská L., Behuliak M., et al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms // Journal of Endocrinology, 2014, 223, R63–R78.

Эволюция инсулина гларгин и его вклад в терапию сахарного диабета

Расширенный реферат статьи Hilgenfeld R.¹, Seipke G.², Berchtold H.², Owens D.R.³ The Evolution of Insulin Glargine and its Continuing Contribution to Diabetes Care // *Drugs*, 2014, 74, 911–927; DOI 10.1007/s40265-014-0226-4.

¹ Институт Биохимии, Центр молекулярной и клеточной биологии в области медицины и Центр по изучению мозга, поведения и метаболизма, Университет Любека, Ratzeburger Allee 160, 23538 Любек, Германия. E-mail: hilgenfeld@biochem.uni-luebeck.de.

² Компания «Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Франкфурт на Майне, Германия

³ Исследовательская группа по изучению диабета, Медицинский институт колледжа наук о жизни, Университет г. Суонси, Суонси, Уэльс

Эпохальное открытие инсулина ознаменовало новый подход к лечению сахарного диабета. Однако применение ранних форм немодифицированных растворимых препаратов инсулина было ограничено их короткой продолжительностью действия, что требовало многократных ежедневных введений. Первые попытки увеличить продолжительность действия инсулина путем добавления различных вспомогательных веществ, в том числе вазоконстрикторов, были недостаточно успешными. Дальнейшая расшифровка первичной, а также исследование третичной структуры инсулина и его получение путем химического синтеза, а затем и биотехнологическим путем позволило модифицировать молекулу инсулина, что привело к появлению аналогов инсулина, разработанных для воспроизведения нормального профиля эндогенной секреции инсулина натощак и после приема пищи.

Инсулин гларгин был первым аналогом инсулина длительного действия для однократного введения, который был введен в клиническую практику более 10 лет назад и был разработан непосредственно для обеспечения базального уровня инсулина. Он обладает длительной продолжительностью действия и не дает заметных пиков концентрации инсулина, что делает возможным однократное применение препарата в течение суток и снижает риск ночной гипогликемии, наблюдавшейся при использовании инсулинов средней продолжительности действия. Инсулин гларгин можно применять в комбинации с прандиальными препаратами инсулина и неинсулиновыми противодиабетическими средствами в соответствии с индивидуальными показаниями.

Введение

Доинсулиновая эра

До 1920-х гг. прогноз пациентов с инсулинпотребной формой сахарного диабета был крайне неблагоприятным с ограниченным количеством доступных средств терапии, что выливалось в результате в развитие большого числа осложнений и высокие показатели смертности, особенно среди детей и пациентов молодого возраста [1].

Как правило, установление диагноза сахарного диабета в доинсулиновую эру означало неизбежное наступление комы и последующей смерти зачастую в течение двух лет после диагностирования заболевания [2]. В то время врачи могли воздействовать на данное заболевание только путем диетотерапии, назначая некоторым пациентам диету с практически полным исключением углеводов из рациона питания в попытке достичь контроля уровня глюкозы крови [3–5]. В таких обстоятельствах польза от подобных голодных диет, включавших повторные

эпизоды полного отказа от пищи, а также продолжительные периоды недоедания, была относительно небольшой, обеспечивая лишь незначительное продление жизни [4]. Более того, не существовало убедительных доказательств долгосрочной эффективности такой диетотерапии, которая сопровождалась повышенным риском развития инфекционных заболеваний, истощения и снижения качества жизни [4]. Однако подобный подход позволял улучшить метаболический статус у тех пациентов, которые страдали инсулиннезависимой формой диабета, которая не была выделена как отдельная нозология до середины 1930-х гг., в связи с чем дифференциация различных типов сахарного диабета на тот период не могла применяться для выбора определенного метода лечения [6]. Действительно, диетотерапия продолжает быть важнейшей частью ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), приобретая всё большее значение, поскольку во всем

мире возрастает количество пациентов с ожирением.

Таким образом, значимость открытия инсулина должна быть рассмотрена в контексте заболевания, приводящего к быстрому ухудшению состояния и смерти. Успешность попытки выделения и очистки инсулина в серии предварительных экспериментальных работ в начале 1920-х гг. ознаменовала новый подход к лечению сахарного диабета, впервые вселив надежду в людей, страдавших этой тяжелой патологией. Революционное открытие инсулина в Университете Торонто базировалось на научных работах предшественников, в результате чего был разработан эффективный для лечения диабета экстракт поджелудочной железы (рис. 1).

Открытие инсулина

О сахарном диабете было известно в течение многих тысячелетий, первое письменное упоминание о нем с описанием симптоматики, присущей сахарному диабету, и

предполагаемым методом лечения встречается в древнеегипетском папирусе Эберса и датируется 1500 г. до н.э. [1, 7]. В 230 г. до н.э. Аполлониус из Мемфиса впервые применил термин «диабет», однако причина заболевания и основной орган, с поражением которого связано заболевание, стали известны спустя более чем два тысячелетия (в конце XIX века) [1, 7].

В 1889 г. в лаборатории ученых Оскара Минковски и Жозефа вон Меринга было выявлено, что при удалении поджелудочной железы у собак развивается сахарный диабет со всей присущей для данного заболевания характерной симптоматикой [8]. Это окончательно подтвердило центральную роль поджелудочной железы в этиопатогенезе сахарного диабета.

Позднее в 1983 г. Эдуард Хейдон также продемонстрировал, что для развития сахарного диабета у животных требуется полностью удалять поджелудочную железу [9]. Хейдон наблюдал, что пересадка небольшого кусочка ткани поджелудочной железы под кожу после тотальной панкреатэктомии ослабляет тяжесть течения сахарного диабета, однако пересаженная ткань быстро замещается окружающей тканью. То же самое было независимо показано исследователем Минковски и в 1983 г. привело Густава-Эдуарда Лагессе к предположению о том, что небольшие скопления клеток поджелудочной железы, лишённые протоков, которые были описаны Паулем Лангергансом в тезисах его докторской работы и были названы им островками Лангерганса, могут быть источником вещества, участвующего в контроле уровня сахара [5, 10]. Такая взаимосвязь между островковыми клетками и сахарным диабетом была подтверждена в 1901 г. Эугеном Опи, который установил, что развитие сахарного диабета связано с дегенерацией клеток островков Лангерганса [1, 11, 12]. В дальнейшем рядом ученых последовательно было предпринято множество попыток выделить вещество, снижающее уровень сахара в крови, которые заканчивались с пере-

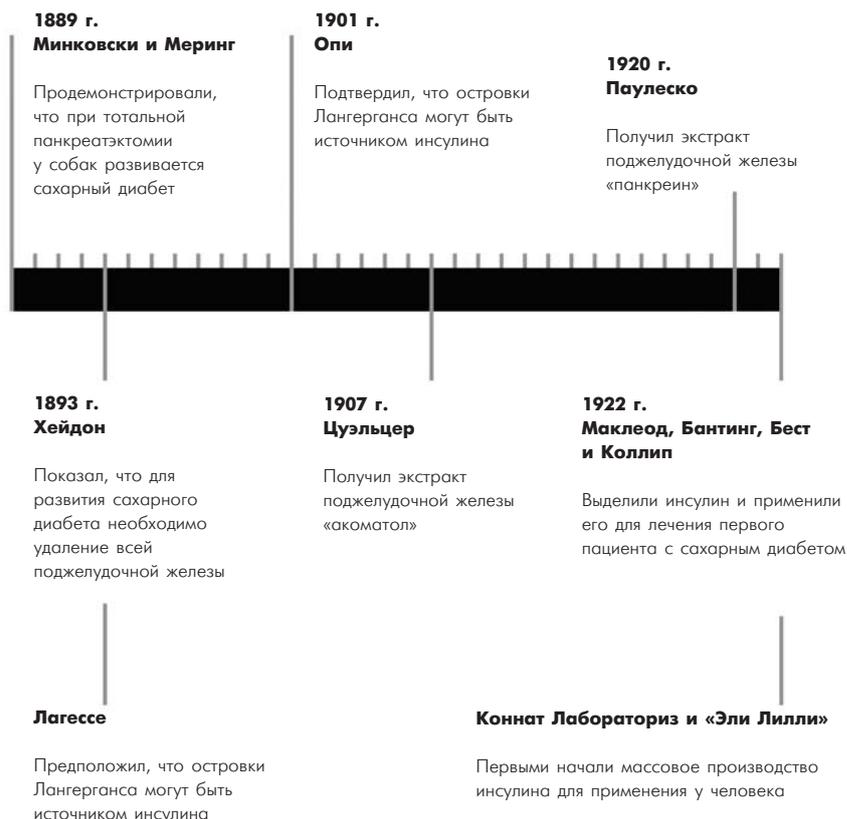


Рис. 1. Основные вехи разработки инсулина в качестве препарата для лечения сахарного диабета, а также разработки модифицированных инсулинов длительного действия

менным успехом. Среди них были Георг Людвиг Цуэльцер (экстрагирование спиртом и соевыми растворами) [13], Николас Паулеско (ледяная вода) [14], Эрнст Лиман Скотт (экстракция кислотой и этиловым спиртом) [15], Израэль Клейнер и Самуэль Джэймс Мельцер (вода и разведенные солевые растворы) [16], Джон Ренье и Томас Фрэйзер (кипящая вода и слабый раствор уксусной кислоты) [17], С.П. Кимбалл и Джон Марлин (экстрагирование кислотами и спиртом) [18] и другие [1, 5, 19, 20].

В 1907 г. Цуэльцер удалил поджелудочную железу у собаки, получил спиртовой экстракт поджелудочной железы и ввел данный экстракт (который он назвал «акоматол») той же собаке. Он отметил, что полученный экстракт уменьшает выраженность глюкозурии и повышает рН крови [1]. Вскоре после этого в 1908 г. он использовал экстракт для выведения пациента из диабетической комы. Однако лечение вызвало серьезные осложнения, которые были

связаны с наличием в экстракте токсичных примесей. Позднее, когда прекратилась поддержка экстрактом, пациент умер; несмотря на это, в течение нескольких последующих лет Цуэльцер продолжал свои попытки получить очищенный экстракт, и в 1911 г. Хоффман-Ля Рош помог Цуэльцеру создать экспериментальную лабораторию [5, 13, 19, 21]. 28 мая 1912 г. был получен патент на акоматол (патент 1027790) [21].

В 1916 г. Паулеско ввел собаке с сахарным диабетом экстракт поджелудочной железы, полученный путем экстрагирования ледяной водой, и отметил, что данная манипуляция привела к смерти собаки от гипогликемии, при этом уровень глюкозы в крови снизился со 140 до 26 мг% [1, 5, 14]. В 1921 г. Паулеско представил свою письменную работу по экспериментам на собаках на собрании Румынского общества биологов (21 апреля, 19 мая и 23 июня), и эти результаты были опубликованы во Франции 23 июля 1921 г. [14, 21]. Таким

образом, было показано, что экстракт поджелудочной железы, полученный Паулеско, «панкреин», снижал уровень сахара, кетонных тел, мочевины в крови и объем выделяемой мочи как у здоровых собак, так и у собак с удаленной поджелудочной железой [22–25]. В дальнейшем подробное изложение его работы было опубликовано во Франции 31 августа 1921 г., и 10 апреля 1922 г. исследователь получил патент на панкреин от правительства Румынии [21, 23]. Публикации этих результатов были прерваны в связи с началом Первой мировой войны, это означало, что был большой перерыв и в проведении исследований, что препятствовало их прогрессу.

В 1919 г. Клейнер сообщил о своей работе, во время которой он экстрагировал свежеполученные ткани поджелудочной железы собак подсоленной дистиллированной водой; во всех 16 сообщаемых экспериментах введение экстракта приводило к временному снижению уровня сахара в крови у собак с удаленной поджелудочной железой [16, 20]. Однако данное снижение уровня сахара в крови сопровождалось умеренно выраженными симптомами интоксикации, чаще всего — повышением температуры.

Успешное экстрагирование и применение инсулина для лечения сахарного диабета у человека

17 мая 1921 г. Бантинг и Бест начали совместную работу в лаборатории профессора Дж.Р. Маклеода университета Торонто и за 6 месяцев достигли успеха в экстрагировании инсулина, а также продемонстрировали, что полученный ими экстракт снижает уровень сахара в крови у собак с удаленной поджелудочной железой [26]. В течение последующих двух лет (1921–1922) Фредерик Бантинг, Чарльз Бест и Джон Джеймс Рихард Маклеод при содействии химика Джеймса Коллипа получили улучшенный экстракт инсулина из поджелудочной железы животных и успешно применили его для лечения пациентов с сахарным диабетом [26, 27]. Разработанный

ими оригинальный метод включал перевязку протока поджелудочной железы, приводившую к деструкции экзокринного отдела поджелудочной железы, и изолирование эндокринного отдела — островков Лангерганса — от остальной части поджелудочной железы с последующим кислотнo-спиртовым экстрагированием [28]. Данный подход был разработан, как полагал Бантинг, для получения более чистого экстракта, свободного от примеси трипсина, который мог разрушать активное вещество. Однако в связи с тем, что для перевязки протоков поджелудочной железы требовалась сложная хирургическая техника, это приводило к тому, что процесс получения экстракта шел медленно, и были предприняты попытки разработки иных подходов. В начале они использовали истощенные секретинном железой для экстракции, что достигалось путем медленного в течение 4 часов введения секретина вплоть до полной остановки выделения панкреатического сока через канюлю, помещенную в проток поджелудочной железы [20]. Это существенно увеличило интенсивность работы, и 6 декабря 1921 г. они экстрагировали поджелудочную железу новорожденных телят с помощью слегка подкисленного 95 % спиртового раствора, и полученный экстракт успешно снижал уровень сахара в крови. В конечном итоге 11 декабря 1921 г. они провели экстрагирование целой поджелудочной железы взрослой коровы, и данный экстракт снижал уровень сахара в крови у собак с удаленной поджелудочной железой с 0,460 до 0,180 % на 3 часа [20, 29]. Открытие того, что инсулин может быть экстрагирован из целой поджелудочной железы, было большим шагом вперед к успешному применению инсулина для лечения сахарного диабета, поскольку теперь появилась возможность получать экстракт из дешевого и широкодоступного сырья.

Как только было показано, что их экстракт может снижать уровень сахара в крови у собак, ученые перешли к испытаниям на

людях. Впервые их экстракт был введен человеку с сахарным диабетом (14-летнему Леонарду Томпсону) в январе 1922 г. [20, 27, 30]. Это привело к снижению уровня сахара в крови с 0,440 до 0,320 %, а также к снижению 24-часовой экскреции сахара с мочой с 91,5 до 84 г [20, 27]. Однако не было отмечено клинического улучшения, кроме того наблюдались серьезные местные реакции, в том числе абсцессы. Указанный экстракт представлял собой мутную светлo-коричневую жидкость, и в дальнейшем Коллипом был получен улучшенный экстракт с более высокой степенью очистки, который был протестирован 23 января 1922 г. на том же пациенте, Леонарде Томпсоне [20, 27]. Частые введения полученного экстракта в течение первых 24 часов лечения привели к быстрому улучшению состояния пациента, уровень сахара в крови снизился с 0,520 до 0,120, и экскреция сахара уменьшилась с 71,1 до 8,7 г, также была купирована кетонурия, всё это сопровождалось улучшением самочувствия пациента и нивелированием симптомов сахарного диабета [1, 20, 27, 30]. Применение этого более высокоочищенного и концентрированного экстракта не сопровождалось развитием серьезных постинъекционных осложнений, что показало важность получения настолько очищенного экстракта, насколько это возможно. В дальнейшем патент на производство инсулина был передан Бантингом, Бестом и Коллипом университету Торонто.

Открытие инсулина представляло собой важнейшую веху в медицинской истории, за данное открытие Бантинг и Маклеод в 1923 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине. Бантинг поделился своей премией с Бестом, а Маклеод с Коллипом, однако до сих пор не утихают споры по поводу принадлежности данной Нобелевской премии [20, 21]. Появление доступного инсулина означало, что люди, страдавшие инсулинотребной формой сахарного диабета, получили шанс на выживание и успешную борьбу с данным заболеванием.

Массовое производство инсулина

Поскольку инсулин жизненно необходим пациентам с сахарным диабетом, он был высоко востребован во всем мире, и это определяло необходимость улучшения технологии производства и очистки препарата. Коннат Лабораториз, компания-родоначальник Санофи, начала крупномасштабное производство инсулина, который проходил дополнительные, но весьма ограниченные клинические испытания [31]. Однако при открытии массового производства инсулина возникли определенные трудности, в том числе был период, когда производители не могли получить препарат с активностью, сопоставимой с таковой у изученного оригинального экстракта, кроме этого выход препарата был сниженным. Сниженный выход и более низкая активность были связаны с тем, что при производстве использовали нагревание для испарения спирта после экстрагирования, что приводило к частичному разрушению имевшегося в экстракте инсулина. Модификация данного этапа на вапоризацию теплым воздушным потоком позволила продолжить производство инсулина [20]. Тем не менее компания «Коннат Лабораториз» не могла обеспечить продукцию инсулина в объеме, достаточном для удовлетворения клинических нужд, в связи с чем она вступила в сотрудничество с компанией «Эли Лилли» для разработки технологии массового производства инсулина, это позволило компаниям наладить производство для удовлетворения общемировых запросов [1]. Инсулин, производившийся в это время, отличался большой вариабельностью эффекта между препаратами инсулина разных партий [20]. Это означало, что пациенты, получавшие эти препараты, должны были находиться под тщательным контролем врача. В период между октябрём и декабрём 1922 г. Георг Вальден, главный химик компании «Эли Лилли», разработал метод очистки, позволявший производить продукт высокой степени чистоты с

меньшей вариабельностью между партиями препарата (10 % по сравнению с 25 % при применении предыдущей техники очистки) [20]. Он обнаружил, что инсулин осаждается из экстракта в слабокислой среде. Инсулин значительно более высокой степени чистоты мог быть получен при подборе условий до достижения изоэлектрической точки для инсулина [20]. В то же время другая группа исследователей под руководством Филлипа Шаффера разработала метод очистки через изоэлектрическую преципитацию независимо от компании «Эли Лилли», в результате чего компания «Эли Лилли» получила неэксклюзивные права на производство инсулина от университета Торонто. Этот важный шаг означал, что и другие компании также могли производить инсулин, что позволило быстро и широкомасштабно наладить производство инсулина [31]. К 1925 г. 12 различных фармацевтических компаний занимались производством инсулина, что подчеркивало огромную общемировую востребованность инсулина для лечения сахарного диабета [1].

Разработка синтетического человеческого инсулина

Первые препараты инсулина были свиными или бычьими инсулинами. До 1980-х гг. препараты полусинтетического человеческого инсулина не были доступны в клинической практике [32–34]. Человеческий инсулин стал доступен в небольших количествах с 1960-х гг; его получали путем экстрагирования трупной поджелудочной железы [1, 35–40] и использовали в качестве контрольного материала при радиоиммунном или физико-химическом тестировании инсулина на идентичность [1, 41]. Этот человеческий инсулин также ограниченно применяли в клинике для кожных тестов у лиц с аллергическими реакциями на инсулин [42], для фармакокинетических исследований [43–45] и краткосрочных клинических исследований [1, 46]. В связи с ограниченной доступностью были предприняты

попытки получить синтетический аналог человеческого инсулина, поскольку ученые полагали, что человеческий инсулин превосходит инсулин животного происхождения. Первый полностью синтетический аналог человеческого инсулина был получен Сьебером и его сотрудниками в 1974 г. [47], и было показано, что аналог биологически эквивалентен природному гормону [48]. Однако данный метод состоял из нескольких сот реакций и был слишком затратен для массового производства. В связи с этим разрабатывались новые альтернативные пути синтеза инсулина, и множество исследовательских групп целенаправленно занимались проблемой конвертации свиного инсулина в человеческий инсулин [1]. Первый успешный синтез полусинтетического инсулина был осуществлен Обермейером и Гейгером в 1976 г., но общий выход был очень низким (~6–10 %) [49]. Прорывом, позволившим наладить массовое производство человеческого инсулина, было открытие того, что гидролиз, обычно происходящий под действием протеаз, может быть обратим при проведении реакции в смеси воды и органического растворителя, что позволило формироваться пептидным связям [50]. Был разработан ряд методов, включая ферментативную трансформацию, в том числе метод прямой конверсии свиного инсулина в эфир человеческого инсулина через транспептидирование, как это описано Маркуссеном и соавт. [33]. Данный процесс позволял получать эфир инсулина с выходом до 97 % с последующим очищением смеси для получения монокомпонентного инсулина [1, 33].

Появление технологии рекомбинантной ДНК означало, что к концу 1880-х гг. большая часть инсулина стала производиться биосинтетическим путем [17]. Эти рекомбинантные инсулины производились с использованием культуры *Escherichia coli* или дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*). Цепи А и В у первых рекомбинантных человеческих инсулинов производи-

лись отдельно и затем совмещались для получения готового инсулина [28]. В дальнейшем это также осуществлялось биосинтетическим путем через производство человеческого проинсулина либо внутри экспрессирующей клетки, либо с выделением его из клетки, с последующей ферментативной конверсией проинсулина в человеческий инсулин [1, 17, 51].

Модификация инсулина

Целью терапии экзогенным инсулином является имитирование нормального профиля эндогенной секреции инсулина, адаптированного как к состоянию натощак, так и к прандиальной нагрузке. Когда инсулинотерапия впервые вошла в клиническую практику, были доступны лишь инсулины короткого действия, требовавшие многократного инъекционного введения в течение суток. Это означало, что с самого начала исследователями был взят курс на разработку новых форм инсулина и изучение других путей введения для того, чтобы сделать инсулинотерапию более простой для применения и легкопереносимой. Были сделаны первые ранние попытки вводить инсулин альтернативными путями. Энтеральное введение было весьма малоэффективным, поскольку инсулин разрушался ферментами желудка и проксимального отдела тонкого кишечника и какой-либо значимой абсорбции в дистальных отделах тонкого кишечника не происходило [52]. Однако данный подход переживает сейчас второе рождение, в настоящее время проводятся исследования 2 фазы с пероральным инсулином. Другие пути введения, такие как ингаляционный путь, также оказались неэффективными в связи с низкой биодоступностью [52]. В дальнейшем усилия исследователей были перенаправлены на удлинение времени всасывания инсулина при его подкожном введении в целях уменьшения количества требуемых в течение суток инъекций. Это привело к разработке пролонгированных препаратов

Таблица 1. Фармакокинетические параметры существующих на сегодняшний день препаратов инсулина [130]

Препараты инсулина	Начало действия (ч)	Максимум (ч)	Длительность действия (ч)
Быстродействующие			
Регуляр	0,5–1	2,5–5	8–12
Инсулин лизпро (Хумалог)	0,25–0,5	0,5–1,5	2–5
Инсулин аспартат (Новолог)	0,17–0,33	1–3	3–5
Инсулин глулизин (Апидра)	0,25	0,5–1,5	1–2,5
Средней продолжительности действия			
НПХ	1–1,5	6–14	16–24
Длительного действия			
Инсулин гларгин (Лантус)	1,1	–	24
Инсулин детемир (Левемир)	0,8–2	–	До 24
Инсулин деглюдек (Тресиба)	–	–	Более 25
Смешанные человеческие инсулины			
НПХ/Р 70/30	0,5–1	2–12	24
НПХ/Р 50/50	0,5–1	2–12	24
Смешанные аналоги			
Инсулин протамин аспартат/аспарата 70/30 (Новолог микс)	0,25	1–3	24
Инсулин протамин лизпро/лизпро 75/25 (Хумалог микс)	0,25	0,5–1,5	24
НПХ — нейтральный протамин Хагедорна, Р — регуляр.			

инсулина, которые были отнесены к группам инсулинов «средней продолжительности действия» и «длительного действия» (рис. 1) [53]. Фармакокинетические характеристики существующих на сегодняшний день препаратов инсулина обобщены в табл. 1.

Первые попытки в области разработки пролонгированных форм инсулина были сделаны с использованием вспомогательных веществ, таких как растворы гуммиарабика, масляные суспензии, лецитиновые эмульсии, которые позволяли снижать скорость всасывания инсулина из области подкожного введения. Также были сделаны попытки увеличения продолжительности действия инсулина путем введения раствора инсулина вместе с вазоконстрикторами, такими как питуитрин или адrenalин, однако все они оказались малоэффективны [52]. Следующий виток исследований проводился с нейтральными суспензиями инсулина, комбинированными с ионами цинка и/или белками, обладающими щелочной реакцией, такими как протамины [52, 54]. В 1930-х гг. в качестве потенциальных препаратов инсулина длительного действия были разработаны глобиновые и сурфен-инсулины, позднее в их состав в качестве аль-

тернативы протамину была включена синтетическая мочевиная [54–57]. В это же время был разработан протамин-цинк-инсулин [54, 58, 59].

Данный препарат содержал избыток протамина и небольшое количество цинка, что пролонгировало гипогликемическое действие препарата до 24 часов [54, 58]. Несмотря на удлиненный период действия, применение протамин-цинк-инсулина было ограничено более высоким риском развития гипогликемии, а также медленным началом действия, что приводило к необходимости дополнительного применения растворимого инсулина средней продолжительности действия [54, 60–62]. К сожалению, смеси протамин-цинк-инсулина и растворимого инсулина были нестабильными, и два типа инсулина должны были вводиться путем двух отдельных инъекций [63]. В 1946 г. стал доступен разработанный Гансом Кристианом Хагедорном НПХ-инсулин (нейтральный протамин Хагедорна), который относился к инсулинам средней продолжительности действия [64]. Это была стабильная модификация протамин-цинк-инсулина, которая содержала инсулин и протамин в изофанных (равных) пропорциях (т.е. не было избытка инсулина или протами-

на) при нейтральном рН в присутствии небольшого количества цинка и фенола или производных фенола [65]. Данный препарат применяется до сих пор в качестве базального инсулина, рекомендуется для одно- либо двукратного введения в течение суток и используется либо в монотерапии, либо в комбинации с растворимым инсулином в зависимости от показаний. Основные вехи разработки препаратов инсулина длительного действия представлены на рис. 2.

Ранние пролонгированные инсулины животного происхождения, разработанные Халласом-Моллером и Шлихткрулем, были основаны на различной растворимости их компонентов (т.е. свиного и/или бычьего инсулинов) при физиологическом значении рН. Семейство инсулинов Ленте (Семиленте, Ленте и Ультраленте) было разработано путем комбинирования суспензии нейтрального инсулина с небольшим количеством ионов цинка при отсутствии каких-либо дополнительных чужеродных белков или синтетических веществ [54, 66]. Это обеспечило спектр различных временных параметров действия. Оригинальный инсулин Ленте, который имел среднюю продолжительность действия, сходную с НПХ-инсулином, представлял собой смесь аморфного свиного инсулина и кристаллического бычьего инсулина в соотношении 30:70 [67, 68]. Бычий инсулин Ультраленте имел форму крупных кристаллов (30 lm), которые оставались в подкожно-жировом депо в течение нескольких дней, что приводило к длительности действия, сопоставимой с протамин-цинк-инсулином, позволяющим применять его с кратностью введения один раз в день [54].

В остальной части статьи будут рассмотрены препараты аналогов инсулина, которые разрабатывались для удлинения продолжительности действия, с фокусом на инсулине гларгин, который был первым инсулином длительного действия и одобренным для клинического применения в 2000 г.

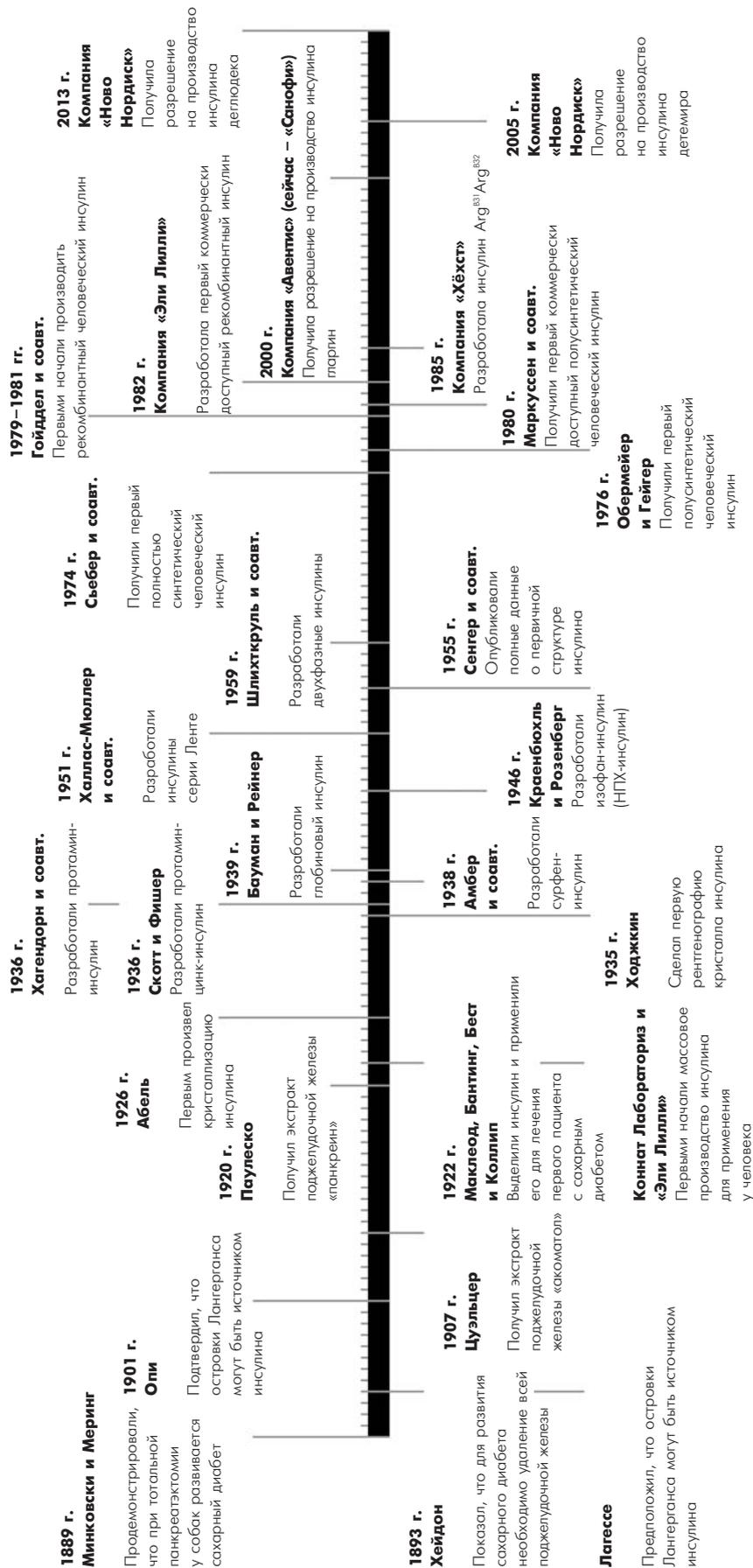


Рис. 2. Основные вехи разработки модифицированных инсулинов с удлинённой продолжительностью действия

*Препараты инсулина
длительного действия,
имитирующие физиологическую
базальную секрецию инсулина*

Основная роль базальной секреции инсулина заключается в лимитировании продукции глюкозы печенью и липолиза во время состояний натощак, особенно ночью, без нарушения доступа глюкозы для обеспечения потребностей головного мозга [69]. Однако было известно, что применение старых препаратов инсулина, в том числе НПХ-инсулина и инсулина Ленте, связано с рядом ограничений, таких как различия в абсорбции у разных пациентов, а также у одного и того же пациента, кроме того указанные препараты дают заметный пик концентрации в плазме после подкожного введения, в связи с чем повышается риск развития гипогликемии (особенно ночной гипогликемии). Поэтому у пациентов, получавших НПХ-инсулин перед ужином или перед тем, как лечь спать, мог быть повышен риск гипергликемии натощак. Кроме того, поскольку их продолжительность действия была менее 24 часов, в течение суток часто требовалось повторное введение препарата. К примеру, даже препарат самого длительного действия, человеческий Ультра-ленте, с пиком уровня инсулина через 10–14 часов после инъекции, не всегда обеспечивал достаточный базальный уровень инсулина в течение суток после однократного введения в низких дозах [51, 58].

В связи с этим в попытке избежать недостатков терапии обычными базальными инсулинами были разработаны аналоги базального инсулина длительного действия. К настоящему времени существует две основные используемые стратегии пролонгирования действия: (1) модификация молекулы инсулина для снижения растворимости при физиологических значениях pH, т.е. инсулин гларгин; (2) добавление к молекуле инсулина остатков жирных кислот различной длины, которые могут связываться с альбумином, формируя депо в кровотоке, из которого молекула инсулина медлен-

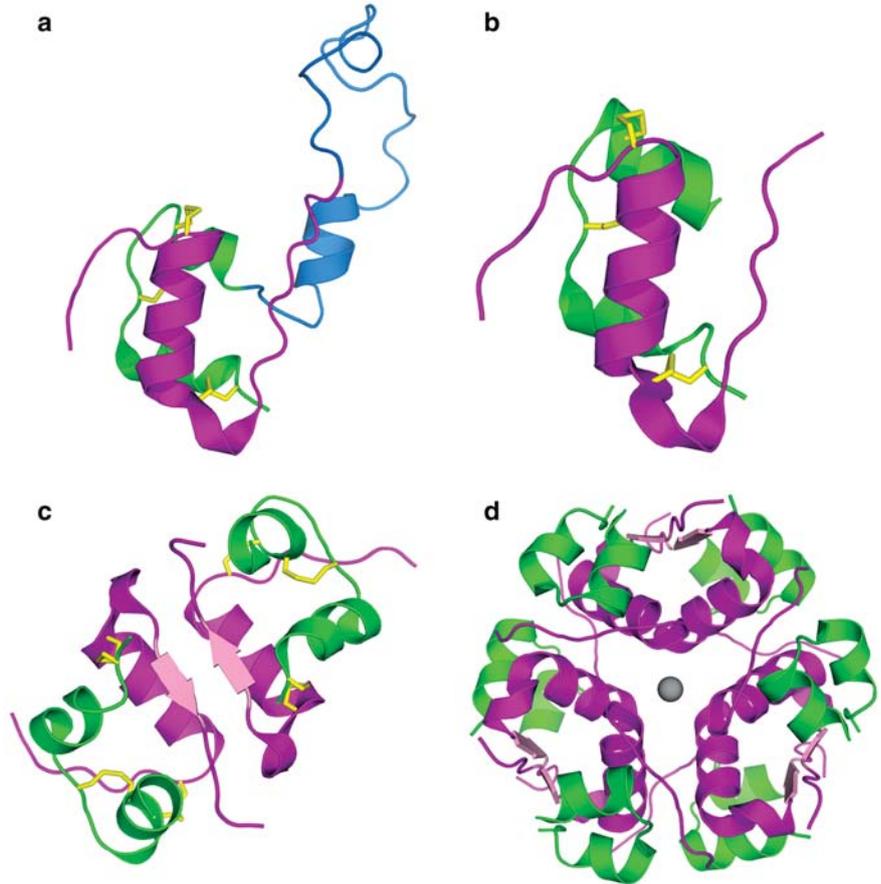


Рис. 3. Трехмерная структура проинсулина (а), человеческого мономера инсулина (b), димера (c) и гексамера (d). На рис. b–d: зеленым цветом — цепь(и) А; пурпурным цветом — цепь(и) В. На рис. а: С-пептид, отмеченный синим цветом, вместе с проинсулином. Рисунок взят из работы Yang и соавт. [128]; рис. b, c и d — из работы Smith и соавт. [129]

но высвобождается, т.е. инсулин детемир и деглюдек. Позднее была разработана третья стратегия, которая включала пегилирование инсулина, т.е. LY2605541 (инсулин пеглизпро), который в настоящее время проходит широкомасштабные клинические исследования [70, 71].

Ранние аналоги инсулина: модификация первичной структуры
Расшифровка первичной химической структуры инсулина животного происхождения Фредериком Сенгером и его группой [72, 73], последующая расшифровка первичной структуры человеческого инсулина Николом и Ситом [35] и определение его третичной структуры путем рентгенографии кристаллоинсулина Дороти Ходжкин и ее коллегами [74], а также исследованиями Китайской группы по

изучению инсулина помогли установить взаимосвязи между проинсулином и инсулином, а также выявить пространственное взаиморасположение молекулы инсулина в пределах гексамеров (рис. 3). Эти открытия положили начало для синтеза инсулина и возможной разработки новых форм препаратов инсулина быстрого и пролонгированного действия, в основе которых лежало изменение первичной структуры молекулы инсулина (аналоги инсулина). Молекула человеческого инсулина является полипептидом с молекулярной массой 5808 Дальтон, состоящим из А- и В-цепей, связанных между собой дисульфидными мостиками (рис. 4а). Кинетика всасывания инсулина могла быть изменена путем изменения аминокислотной последовательности в первичной структуре, при условии,

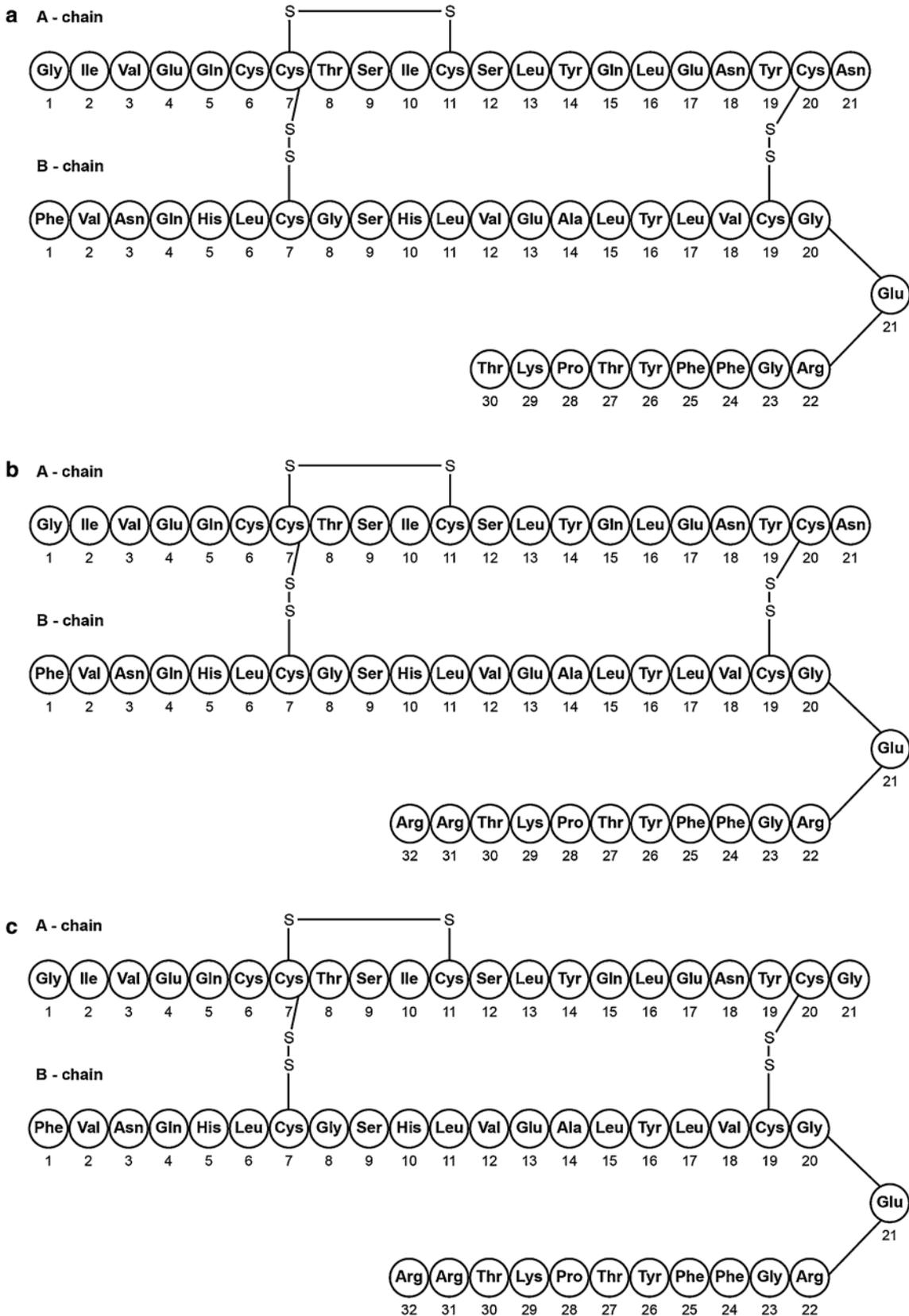


Рис. 4. Схематическое изображение структуры человеческого инсулина и аналогов инсулина (a), аналога инсулина Arg^{B31}Arg^{B32} (b) и инсулина гларгин (Gly^{A21}Arg^{B31}Arg^{B32}) (c)

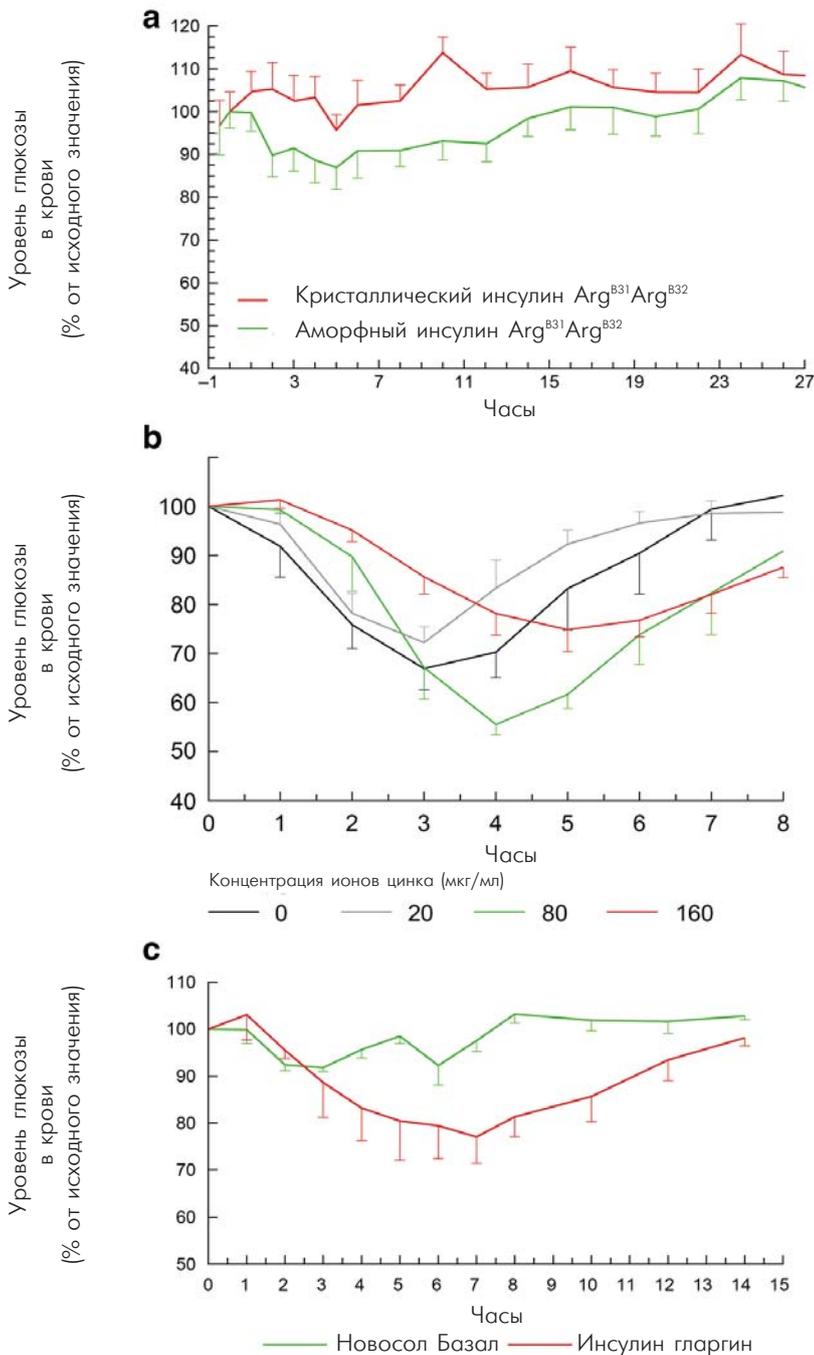


Рис. 5: (а) гликемические профили после подкожного введения аморфного или кристаллического инсулина Arg^{B31}Arg^{B32} (0,3 ЕД/кг) у собак (n = 6); (б) гликемические профили инсулина Arg^{B31}Arg^{B32} (0,3 ЕД/кг) у собак (n = 6) в зависимости от различной концентрации ионов цинка; (в) различия между гликемическими профилями препарата Новосол Базал и инсулина гларгин (рН 4 и 80 мкг/мл ионов цинка; 0,3 МЕ/кг) у собак (n = 6)

что это не мешает взаимодействию инсулина с инсулиновыми рецепторами и инсулиноподобными рецепторами фактора роста (т.е. инжиниринг белка) [75]. Этот процесс широко и успешно использовался для создания корот-

кодействующих аналогов, работы шли по принципу, что стабильность гексамера в подкожно-жировом депо могла быть уменьшена путем изменения структуры или заряда белка, что приводило к увеличению скорости диссоциации

до димеров и мономеров в области инъекции, что обеспечивало более быстрое всасывание инсулина из области введения в системный кровоток [76].

В 1880-е гг. были предприняты первые попытки создания аналогов инсулина длительного действия путем добавления молекуле инсулина дополнительного положительного заряда за счет удаления карбоксильных групп (Glu, Asp) либо за счет введения лизина или аргинина, используя одноцепочечные предшественники инсулина [54, 77–80]. Ранние разработки компании «Ново Нордиск» проводились в направлении замены аминокислоты Glu^{B27} на аргинин, а также замещение терминальной карбоксильной группы В-цепи на амидную (Thr^{B30}-NH²) [77–79]; в результате дальнейшей модификации структуры был создан препарат Новосол Базал, Gly^{A21}Arg^{B27}Thr^{B30}амид инсулина [81]. Хотя Новосол Базал отличался большей продолжительностью действия по сравнению с Ультраленте, для сопоставимого контроля уровня глюкозы в крови требовались в два раза большие дозировки этого аналога. Кроме того, несмотря на небольшой уровень интраиндивидуальной вариабельности его эффекта, уровень интериндивидуальной вариабельности (т.е. вариабельности между различными индивидуумами) оставался высоким. Клинические испытания данного препарата потерпели неудачу в 1989 г., что, по предположениям, было связано с формированием кристаллов в подкожно-жировой клетчатке и разрушением препарата в подкожно-жировом депо из-за инфильтрации большим количеством макрофагов, что снижало биодоступность средства [75].

Препарат инсулин диаргинин (Arg^{B31}Arg^{B32}) (рис. 4b) [82, 83] был получен путем расщепления трипсином биосинтетического предшественника, проинсулина [84, 85]. Поскольку эти два аргинина присутствуют в молекуле проинсулина, связывая цепь В с С-пептидом, и отщепляются от него в процессе метаболизма, то логически

предполагали, что их сохранение будет способствовать увеличению продолжительности действия инсулина [86]. Патенты на указанные структурные инновации были поданы в 1983 и 1984 г. компанией «Хёхст АГ», предшественником компании «Санофи». Первоначально за данными структурными модификациями стояла простая концепция о том, что они могли бы вызвать сдвиг изоэлектрической точки аналога инсулина с 5,4 до нейтрального рН, что снижало растворимость препарата при физиологическом значении рН. Введение такого препарата могло приводить к аморфному преципитированию и возможной кристаллизации в подкожно-жировой клетчатке, что приводило бы к нарушению абсорбции препарата в кровотоке [75]. Ранние результаты исследований на кроликах подтвердили эффективность инсулина Arg^{B31}Arg^{B32}; однако в исследовании на собаках при подкожном введении не было показано какого-либо преимущества изучаемого препарата перед НПХ-инсулином (рис. 5а), и, соответственно, разработка данного средства была прекращена.

Дальнейшие исследования на животных при подкожном введении подкисленных растворов с различными концентрациями цинка показали, что наименьшая общая концентрация в 20 мкг/мл была идеальной для кристаллизации инсулина Arg^{B31}Arg^{B32} в пробирке, что могло проявляться в изменении характера перехода препарата под кожей из аморфной в кристаллическую форму (рис. 5б).

Результаты этих исследований аналогов инсулина длительного действия продемонстрировали, что даже в случаях с инсулинами Новосол Базал и Arg^{B31}Arg^{B32}, которые имели сходные профили растворимости, вариации первичной структуры могут приводить к значительным изменениям фармакокинетического профиля и фармакодинамических характеристик *in vivo*. Это было наглядно продемонстрировано в исследовании препарата Новосол Базал на собаках, в котором было отмечено, что

препарат демонстрирует более низкую сахароснижающую способность, чем инсулин гларгин (рис. 5с). Кроме того, неудачи аналогов, таких как Arg^{B0}, в демонстрации пролонгированного гипогликемического эффекта, несмотря на увеличенную изоэлектрическую точку, показали, что одно лишь увеличение изоэлектрической точки было слишком простым объяснением возможности удлинения продолжительности действия, скорее всего, главную роль здесь играло изменение третичной структуры белка.

С этого момента ученые пошли по верному курсу. Первоначально внимание исследователей было сосредоточено на роли фенола в стабилизации (взаимодействии между димерами) гексамера инсулина и моноклинических кристаллов инсулина [87, 88]. Фенол и его производные добавляли в препараты инсулина в качестве бактериостатических средств и консервантов; однако в дальнейшем было выявлено, что они имеют определяющее значение для стабилизации взаимодействия между димерами в рамках гексамера, в связи с чем удлиняют время действия инсулина [76, 88, 89].

Последующий кристаллографический анализ инсулинов длительного действия был сфокусирован на областях контакта между гексамерами инсулина и фенолсодержащими моноклиническими кристаллами. Было показано, что добавление дополнительных остатков аргинина к С-концевому отделу В-цепи приводит к увеличению числа полярных взаимодействий между гексамерами в кристалле, что сопровождается более плотной упаковкой кристаллов и уменьшением содержания в них воды. Таким образом, фенолсодержащие моноклиничес-

кие кристаллы человеческого инсулина содержали 49,8 % растворителя (рис. 6а). Введение двух остатков аргинина в С-концевой отдел цепи В, как в инсулине Arg^{B31}Arg^{B32}, приводило к появлению большого числа водородных и ионных связей между соседними гексамерами, что вызывает сжатие элементарной ячейки моноклинического кристалла с меньшим содержанием воды (43 %) и большей плотностью упаковки (табл. 2; рис. 6б). Добавление одного аргинина к С-концевому отделу цепи В (инсулин Arg^{B31}) приводило к тому, что содержание воды и плотность упаковки находились на промежуточном уровне между человеческим инсулином и инсулином Arg^{B31}Arg^{B32} (табл. 2; рис. 6с). Продолжительность действия инсулина Arg^{B31} удлинялась примерно на 2 часа по сравнению с человеческим инсулином. Была отмечена корреляция между плотностью упаковки кристаллов и продолжительностью действия препарата, что свидетельствовало о том, что формирование стабильного кристалла при физиологических значениях рН имело важное значение для пролонгирования действия инсулина. В случае с инсулином Arg^{B31}Arg^{B32} предварительно формирующиеся кристаллы с их плотной упаковкой являлись причиной очень медленного растворения после подкожного введения, и это могло объяснять в конечном счете потерю эффективности вводимых затем растворов с высокими тенденциями к кристаллизации. Таким образом, хотя низкая растворимость при физиологическом рН была необходима для увеличения продолжительности действия инсулина, это было не единственным условием: следовало уделять внимание также степени взаимодействия между гексамерами и ста-

Таблица 2. Плотность упаковки и области связывания между гексамерами в моноклинических кристаллах инсулина и аналогов инсулина

Инсулин	Плотность упаковки отомов в кристалле (Da/A ³)	Содержание воды (%)	Водородные связи (n)	Ионные связи (n)
Человеческий инсулин	0,40	50	15	5
Инсулин Arg ^{B31}	0,43	47	н.о.	н.о.
Инсулин Arg ^{B31} Arg ^{B32}	0,46	43	24	6
Инсулин Gly ^{A21} Arg ^{B31} Arg ^{B32} (инсулин гларгин)	0,44	45,5	18	4

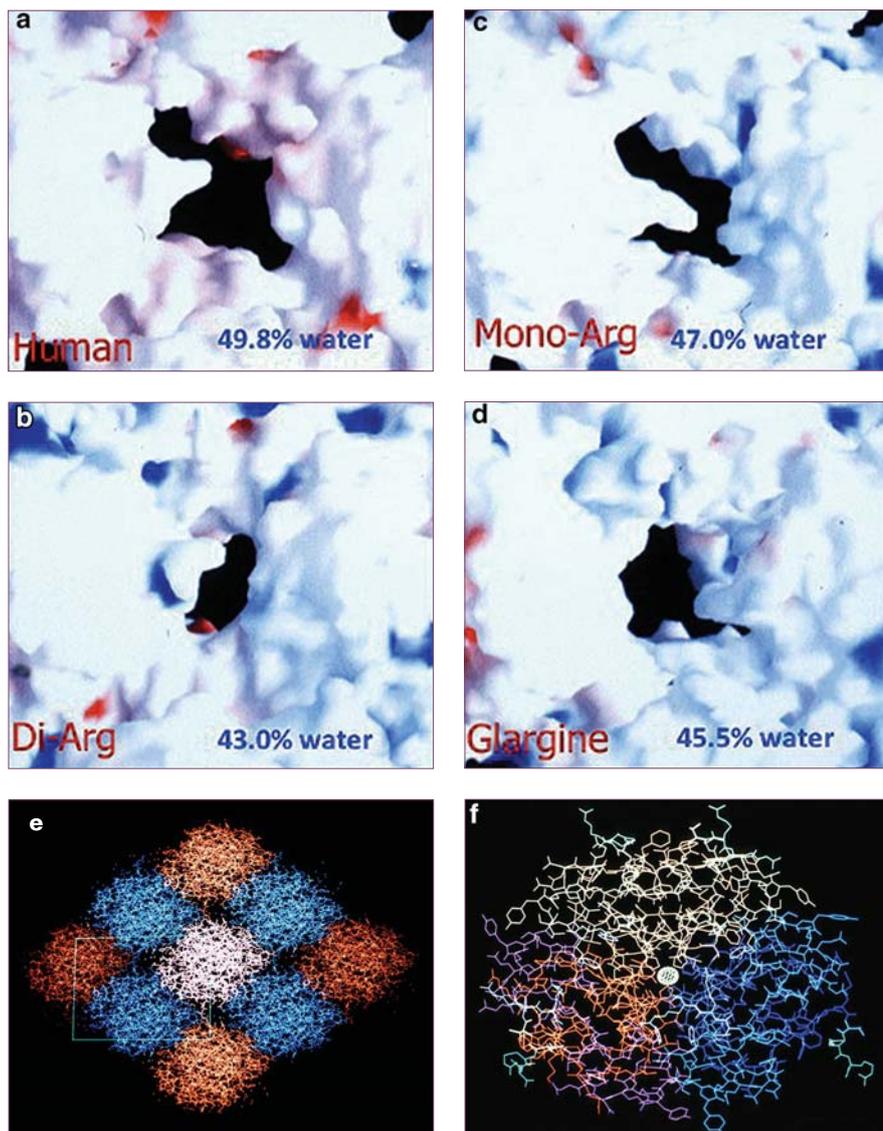


Рис. 6. Канал между четырьмя соседними гексамерами в кристаллических структурах человеческого инсулина (a), инсулина Arg^{B31}Arg^{B32} (b), инсулина Arg^{B31} (c) и инсулина гларгин (d); кристаллическая структура, демонстрирующая упаковку моноклинического кристалла инсулина (e); трехмерная пространственная структура гексамера инсулина гларгин (f)

бильности кристалла при растворении. Также интересно, что незаряженные заместители, которые были способны к созданию дополнительных связей и/или снижению растворимости производных инсулина (такие как фенилаланин в положении В31 и В32), были способны удлинять время действия; таким образом, эффект был обусловлен не только изменением изоэлектрической точки. Даже в случае с инсулином Phe^{B31}Phe^{B32} сохранялась корреляция между уменьшенным содержанием воды в кристаллах (46,9 %) и продолжительностью действия.

Разработка инсулина гларгин (Лантус®)

Компанией Хёхст АГ были предприняты дальнейшие шаги в направлении улучшения структуры аналога инсулина Arg^{B31}Arg^{B32} для сохранения низкой растворимости при физиологических значениях рН в целях достижения более длительного действия, при этом было разработано большое количество аналогов с различными модификациями структуры [90, 91]. По данным рентгенографии кристаллов было установлено, что аминокислота в положении А21 в инсулине Arg^{B31}Arg^{B32} принимает учас-

тие в формировании нескольких связей между гексамерами, стабилизируя таким образом более высокоорганизованные структуры, замещение аминокислоты в данном положении могло привести к нарушению данного взаимодействия. Небольшая модификация инсулина Arg^{B31}Arg^{B32} путем замены аспарагина в положении А21 на глицин (Gly^{A21}) привела к менее плотной упаковке кристалла и несколько большему содержанию воды (45,5 %), а также к уменьшению количества связей между гексамерами (табл. 2; рис. 6d) [92]. Кроме того, эта модификация способствовала появлению областей для связывания семи молекул фенола на периферии гексамера инсулина в дополнение к шести молекулам фенола, расположенным в центре гексамера, около HisB5, CysA6 и CysA11 [87]. Данная комбинация структурных элементов — Gly^{A21} и Arg^{B31}Arg^{B32} — продемонстрировала более длительный гипогликемический эффект в исследованиях на животных (рис. 7). Зависимость от ионов цинка ограничивалась небольшим диапазоном концентраций (0–20 мкг/мл) и не коррелировала с какой-либо потерей сахароснижающей активности. Были проведены сравнительные клинические исследования НПХ-инсулина с инсулином гларгин, содержащим 30 или 80 мкг/мл ионов цинка [93–95].

В этих клинических исследованиях не было выявлено различий между различными концентрациями ионов цинка, и поэтому для итогового препарата была выбрана формула инсулина гларгин, имевшая в составе 30 мкг/мл ионов цинка, поскольку она обеспечивала хорошую стабильность в наименьшей из применимых концентраций [94]. На рис. 6e, 6f показана кристаллическая структура инсулина гларгин, обозначены три димера, молекулы фенола и ионы цинка.

Плотность упаковки рассчитывалась как соотношение молекулярной массы белка (в Дальтонах, Da) к объему асимметричных отделов кристалла данного протеина

(в Ангстремах, \AA^3). Вода и добавки в расчет не принимались. Более высокая плотность упаковки коррелирует с большим количеством связей между молекулами белка и меньшим содержанием воды; н.о. — не определяли.

В результате модификации первичной структуры данный аналог инсулина менее растворим при нейтральном pH, чем человеческий инсулин, и преципитирует в подкожно-жировой клетчатке после инъекции, что снижает скорость всасывания и увеличивает продолжительность действия [87]. Особенности строения инсулина гларгин делают его растворимым в кислой среде (pH 4), в результате чего не требуется его предварительное ресуспендирование перед введением в отличие от НПХ-инсулина. Необходимость ресуспендирования НПХ-инсулина являлась основной причиной высокой вариабельности временных характеристик действия препарата [96]. Более того, инсулин гларгин ведет себя исходно в подкожно-жировой клетчатке как «пролекарство», при этом подавляющая часть эффекта обусловлена его метаболитами.

После подкожного введения инсулин гларгин быстро метаболизируется до двух основных активных производных: M1 (Gly^{A21}) и M2 (Gly^{A21} , $\text{des-Thr}^{\text{B30}}$) [97], при этом сам инсулин гларгин либо вообще не определяется в кровотоке, либо имеется в очень небольшом количестве. На долю метаболита M1 приходится около 90 % от поступающего суточного количества инсулина в плазме [97], и его образование из плохо растворимого исходного лекарственного средства является ведущим механизмом, обуславливающим фармакокинетические параметры и соответствующие фармакодинамические эффекты с пролонгированным профилем действия, который наблюдается при терапии инсулином гларгин [98–100]. Равновесное состояние при применении инсулина гларгин достигалось в течение нескольких дней [101]. Важно отметить, что побочные эффекты,

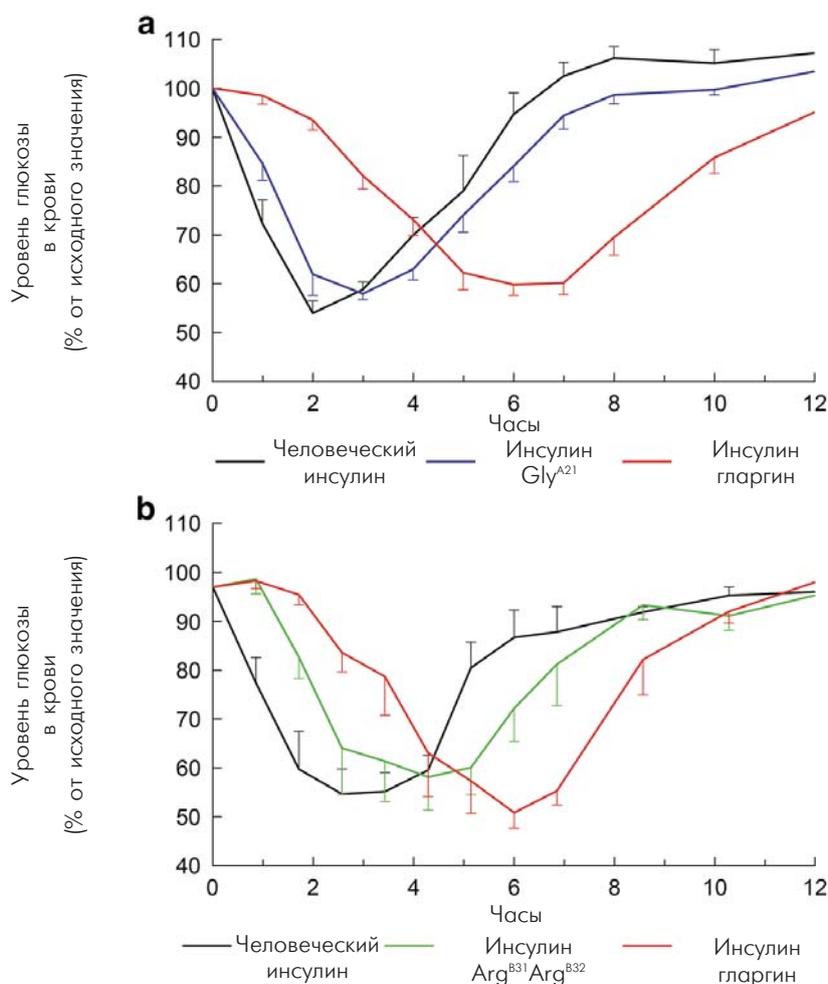


Рис. 7. Вклад модификаций Gly^{A21} (a) и $\text{Arg}^{\text{B31}}\text{Arg}^{\text{B32}}$ (b) в общий сахароснижающий эффект инсулина гларгин (pH 4, 40 ЕД/мл, 80 мкг/мл цинка, собаки [n = 6], 0,3 ЕД/кг п/к)

реакции в области введения и выработка антител на инсулин гларгин были сопоставимы с таковыми при использовании НПХ-инсулина [75].

Патент на аналог инсулина $\text{Gly}^{\text{A21}}\text{Arg}^{\text{B31}}\text{Arg}^{\text{B32}}$, т.е. инсулин гларгин (рис. 4c), был получен в 1988 г., а заявка на регистрацию нового лекарственного препарата в США и Европе была подана в апреле 1999 г. После прохождения программы широкомасштабных клинических исследований в 2000 г. инсулин гларгин был одобрен Американским Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (US FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) в качестве препарата для лечения сахарного диабета 1 и 2 типов (СД1 и СД2) для подкожного введения один раз в сутки.

Клинические исследования инсулина гларгин

В недавних объединенных рекомендациях Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейского общества по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) особо была отмечена важность терапии базальными инсулинами у пациентов с СД2. В них рекомендуется индивидуальный подход к лечению и постепенная интенсификация терапии до достижения целевых точек контроля гликемии (уровень гликированного гемоглобина [HbA_{1c}] — 7,0 %) [102]. НПХ-инсулин по-прежнему остается эффективным и востребованным инсулином средней продолжительности действия. Однако клиническая потребность в эффективном препарате длительного

действия с меньшей кратностью введения и более низким риском развития гипогликемии, способствовавшим достижению уровня сахара крови, близкого к нормогликемии, привела к тому, что новые аналоги длительного действия быстро заняли значимое место в терапии.

Клинические исследования показали, что по сравнению с НПХ-инсулином инсулин гларгин имеет большую длительность действия до 24 часов, что связано с более медленной и продолжительной абсорбцией из подкожно-жировой клетчатки, а также меньшую вариабельность и относительное постоянство эффекта и, помимо того, беспиковый профиль концентрации, снижающий риск развития гипогликемии [58, 103–105]. Инсулин гларгин был первым аналогом инсулина длительного действия для однократного введения, который стал применяться в клинической практике, и к настоящему времени опыт его клинического применения насчитывает более 10 лет [54].

Предполагалось, что использование аналогов инсулина может быть связано с повышенным по сравнению с человеческим инсулином риском канцерогенеза вследствие увеличенной аффинности к инсулиновым рецепторам или рецепторам инсулиноподобного фактора роста [97]. Однако диаргининовые части в молекуле инсулина гларгин, которые повышают аффинитет к рецепторам инсулиноподобного фактора роста *in vitro*, отсутствуют в его метаболите M1, и было показано, что метаболическая и митогенная активность обоих метаболитов M1 и M2 сходна с таковой у человеческого инсулина [97, 106]. Действительно, крупные эпидемиологические исследования подтвердили, что при применении инсулина гларгин в терапевтических дозах не происходит увеличения риска развития злокачественных новообразований [107–109]. Весомые доказательства этого были также получены в исследовании ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention), в котором

приняли участие 12 537 пациентов с начальными стадиями СД2 или преддиабетом. В данном исследовании наряду с прочими вторичными конечными точками оценивалась также частота развития раковых заболеваний [110]. Исследование ORIGIN является наиболее длительным рандомизированным контролируемым исследованием инсулинотерапии со средним периодом наблюдения 6,2 года. По данным этого исследования, как в общей популяции пациентов, так и отдельно в группе инсулина гларгин в сравнении с контрольной группой, получавшей стандартное лечение, не было выявлено увеличения частоты встречаемости всех раковых патологий в целом, а также органоспецифических злокачественных новообразований в частности (в том числе рака груди, легких, толстого кишечника и меланомы).

У пациентов с СД1 применение инсулина гларгин отличается удобством однократного введения препарата и возможностью введения в любое удобное время суток (утром, перед ужином или перед сном) [111]. У пациентов с СД1 применение инсулина гларгин сопровождается как повышением безопасности терапии (снижение риска ночной гипогликемии), так и удобством применения в тех случаях, когда препарат используется для достижения целевых значений гликированного гемоглобина HbA_{1c} (7,0 % и ниже), которые достигаются у более чем 50 % пациентов [112].

Эффективность и безопасность терапии инсулином гларгин у пациентов с СД1 и СД2 была показана в ряде ключевых рандомизированных и контролируемых клинических исследований. Обзорные данные некоторых ключевых исследований приведены в прилагающейся **табл. 1**. Важно отметить, что инсулин гларгин можно успешно комбинировать с другими пероральными и парентеральными сахароснижающими препаратами для лечения СД2; например, использовать в комбинации с короткодействующими инсулинами или агонистами ре-

цепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП)-1 в качестве компонента базальной инсулинотерапии [54, 113, 114]. Это представляет собой новый вариант интенсификации терапии пациентов с СД2, которые не достигают целевых уровней гликемического контроля, несмотря на проведение терапии базальными инсулинами. В настоящее время лечение, как правило, усиливают путем добавления инсулинов короткого действия либо в виде смешанных инсулинов, либо в виде отдельно вводимых препаратов. Однако это повышает риск гипогликемии и увеличения веса, побочных эффектов, которые не наблюдаются при назначении агонистов рецепторов ГПП-1, использование которых ассоциируется с низким риском гипогликемии и минимальным влиянием на массу тела (вес пациента либо не меняется, либо снижается) [115–118].

Применение аналогов инсулина сопряжено с более высокой начальной стоимостью лечения по сравнению с НПХ-инсулином, и по данной причине велись дебаты относительно соотношения цены и качества, которое предполагает применение данного препарата в клинической практике [119]. Фармакокинетический анализ стоимости и эффективности показал, что начальные расходы, связанные с применением аналогов инсулина, компенсируются меньшей частотой развития гипогликемии при их использовании [120–122]. В других исследованиях было отмечено, что данная компенсация может быть не такой значимой [123]. Тогда, когда стоимость может иметь важное значение для выбора терапии, это является лишь одним из ряда других значимых факторов, которые следует анализировать при подборе наиболее подходящего режима терапии для пациентов с сахарным диабетом. Контроль уровня сахара в крови, переносимость терапии, побочные эффекты, приверженность пациента к лечению и качество жизни — все эти факторы имеют важное значение для выбора препарата. При использовании

аналогов инсулина отмечается более низкая частота развития эпизодов ночной и тяжелой гипогликемии [124], а также повышение приверженности пациентов к лечению и качества жизни в связи с меньшим количеством инъекций, требующихся в течение суток [125].

Выводы

Открытие инсулина подарило надежду пациентам с сахарным диабетом, значительно увеличив продолжительность их жизни и ее качество. Конечной целью инсулинотерапии является имитирование нормальной физиологической секреции инсулина, а именно физиологических пиков после еды и базальной секреции, и достижения в области модификации молекулы инсулина позволили разработать аналоги инсулина, которые могут обеспечить как базальные, так и постпрандиальные потребности в инсулине.

Структурные особенности, которые лежат в основе физиологических параметров инсулина гларгин, определяют его клиническую эффективность. По данным исследований, низкая растворимость при физиологическом pH является важной предпосылкой для создания базального аналога инсулина, однако этого недостаточно. Вместо этого к факторам, определяющим успешную продленную и продолжительную доставку аналога инсулина, вероятно, относятся сбалансированное количество межгексамерных контактов и умеренная стабильность кристаллической решетки.

В ряде крупных рандомизированных клинических исследований была показана эффективность и безопасность инсулина гларгин в качестве базального инсулина при лечении сахарного диабета, что отражено в рекомендациях Американской диабетической ассоциации и Европейского общества по изучению диабета (ADA/EASD). Инсулин гларгин продолжает с успехом подтверждать свою эффективность в условиях реальной клинической практики, принося большую пользу па-

циентам с сахарным диабетом. Важно отметить, что, поскольку инсулин гларгин может применяться совместно с другими инсулинами и неинсулиновыми сахароснижающими препаратами, он играет центральную роль в обеспечении индивидуального подхода к терапии, который признан наиболее приемлемым вариантом эффективного ведения пациентов с сахарным диабетом.

В заключение, разработка и введение в практику длительно действующих аналогов инсулина представляли собой важнейший шаг в терапии сахарного диабета, что восполнило клиническую потребность в базальном аналоге инсулина (прототип которого существовал уже почти полвека назад в виде НПХ-инсулина). Инсулин гларгин на сегодняшний день представляет собой референсный базальный инсулин, с которым сравнивают новые разрабатываемые аналоги инсулина длительного действия [70, 126, 127].

Благодарности

Авторы благодарны всем членам команды «Новые инсулины» бывшей компании «Хёхст АГ».

Они благодарят доктора Наоки Сакаи (Университет Любека) за содействие с рис. 3. Рольф Хильгенфилд благодарит за поддержку Китайскую академию наук через программу Visiting Professorship for Senior International Scientists (профессорская программа сотрудничества с приглашенными иностранными учеными старшего возраста) (грант № 2010T1S6). Редакционная поддержка этой статьи была оказана Александром Джонсом, кандидатом наук, из компании «Медикус Интернэшнл», Лондон, и была профинансирована компанией «Санофи».

Конфликт интересов

Дэвид Оуэнс получил оплату за прочитанные лекции и гонорар от компаний «Санофи» и «Рош Диагностикс». Герхард Сипк и Харальд Берштольд являются сотрудниками компании «Санофи». Рольф Хильгенфилд не заявляет о конфликте интересов.

Посвящение

Авторы хотели бы посвятить свою работу покойному профессору Гейгеру и покойному доктору Обермейеру, которые были пионерами в разработке человеческого инсулина и инсулиновых помп.

Содержание данной статьи отражает мнение авторов статьи, и решение о публикации данной работы было принято самими авторами. Авторами была подготовлена и переработана исходная рукопись, включая все ее промежуточные версии, и была одобрена итоговая версия для публикации.

Открытый доступ

Данная статья публикуется на условиях лицензии Creative Commons Attribution Noncommercial License, которая допускает любое некоммерческое использование, распространение и воспроизведение ее содержания в любых средствах массовой информации, с обязательным указанием исходного источника и авторов публикации.

Литература

1. Owens DR. Human insulin. UK, Europe, USA: MTP Press; 1986.
2. Bliss M. The discovery of insulin: the inside story // *Publ Am Inst Hist Pharm.* 1997; 16: 93–9.
3. Joslin EP. The treatment of diabetes mellitus // *Can Med Assoc J.* 1916; 6(8): 673–84.
4. Mazur A. Why were “starvation diets” promoted for diabetes in the pre-insulin period? // *Nutr J.* 2011; 10: 23. doi:10.1186/1475-2891-10-23.
5. Zajac J, Shrestha A, Patel P, Poretsky L. The main events in the history of diabetes mellitus. In: Poretsky L, editor. *Principles of diabetes mellitus.* New York: Springer Science // *Business Media;* 2010. p. 3–16.
6. Himsworth HP. Diabetes mellitus: Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types // *Lancet.* 1936; 227 (5864): 127–30.
7. Papaspyros NS. Introduction. In: Verlag GT, editor. *The history of diabetes mellitus.* Stuttgart: Thieme; 1964. p. 1–10.
8. von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation // *Arch Exp Path Pharmacol.* 1890; 26: 371–87.
9. Heñdon E. Sur la consommation du sucre chez la chien après l’extirpation du pancreas // *Arch Physiol Normal Pathol Vth Series.* 1893; 5: 154–63.
10. Minkowski O. Historical development of the theory of pancreatic diabetes by Oscar Minkowski, 1929: introduction and translation by Rachmiel Levine // *Diabetes.* 1989; 38 (1): 1–6.

11. Opie EL. The relation of diabetes mellitus to lesions of the Pancreas. Hyaline degeneration of the Islands of Langerhans // *J Exp Med.* 1901; 5(5): 527–40.
12. Opie EL. On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the Islands of Langerhans and to diabetes mellitus // *J Exp Med.* 1901; 5(4): 397–428.
13. Zülzer G. Ueber Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes // *Zeitschrift für die experimentelle Pathologie und Therapie.* 1908; 5(2): 307–18.
14. Paulesco NC. Action de l'extrait pancreatique injecté dans le sang, chez un animal diabétique // *CR Seanc Soc Biol (Paris).* 1921; 85: 555–9.
15. Scott EL. On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes // *Am J Physiol.* 1912; 29: 306–10.
16. Kleiner IS. The action of intravenous injections of pancreas emulsions in experimental diabetes // *J Biol Chem.* 1919; 40: 153–70.
17. Rennie J, Fraser T. The islets of Langerhans in relation to diabetes // *Biochem J.* 1907; 2(1–2): 7–19.
18. Kimball CP, Murlin JR. Aqueous extracts of pancreas III. Some precipitation reactions of insulin // *J Biol Chem.* 1923; 58: 337–46.
19. Lasker SP, McLachlan CS, Wang L, Ali SMK, Jelinek HF. Discovery, treatment and management of diabetes // *J Diabetol.* 2010; 1(1).
20. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy // *Clin Chem.* 2002; 48(12): 2270–88.
21. de Leiva A, Bragues E, de Leiva-Perez A. The discovery of insulin: continued controversies after ninety years. *Endocrinología y nutrición: organo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.* 2011; 58(9): 449–56. doi: 10.1016/j.endonu.2011.10.001.
22. Paulesco NC. Traitement du diabète. *La Presse Médicale;* 1924.
23. Paulesco NC. Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive // *Arch Int Physiol.* 1921; 17: 85–109.
24. Paulesco NC. Quelques réactions chimiques et physiques appliquées à l'extrait aqueux du pancréas pour le débarrasser des substances protéiques en excès // *Arch Int Physiol.* 1923; 21: 71–85.
25. Paulesco NC. Divers procédés pour introduire l'extrait pancréatique dans l'organisme d'un animal diabétique // *Arch Int Physiol.* 1923; 21: 215–38.
26. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas // *J Lab Clin Med.* 1922; 7: 251–66.
27. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus // *Can Med Assoc J.* 1922; 12(3): 141–6.
28. Barron M. The relation of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis // *Surg Gynecol Obstet.* 1920; 31: 437–48.
29. Banting FG, Best CH. Pancreatic extracts // *J Lab Clin Med.* 1922; 7: 464–72.
30. Chamoun D, Choi D, Tavares AB, Udoff LC, Levitas E, Resnick CE, et al. Regulation of granulosa cell-derived insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs): role for protein kinase-C in the pre- and posttranslational modulation of IGFBP-4 and IGFBP-5 // *Biol Reprod.* 2002; 67(3): 1003–12.
31. von Horn H, Hwa V, Rosenfeld RG, Hall K, Teh BT, Tally M, et al. Altered expression of low affinity insulin-like growth factor binding protein related proteins in hepatoblastoma // *Int J Mol Med.* 2002; 9(6): 645–9.
32. Garber AJ, Davidson JA, Krosnick A, Beaser RS, Anderson JH Jr. Impact of transfer from animal-source insulins to contact engineering // *Diabetologia.* 1992; 35 (Supplement): A193.
33. Markussen J, Damgaard U, Jorgensen KH, Sorensen E, Thim L. Human monocomponent insulin. Chemistry and characteristics // *Acta medica Scandinavica Supplementum.* 1983; 671: 99–105.
34. Thim L, Hansen MT, Sorensen AR. Secretion of human insulin by a transformed yeast cell // *FEBS Lett.* 1987; 212(2): 307–12 (pii: 0014-5793(87)81366-2).
35. Nicol DS, Smith LF. Amino-acid sequence of human insulin // *Nature.* 1960; 187: 483–5.
36. Mirsky IA, Jinks R, Perisutti G. The Isolation and Crystallization of Human Insulin // *J Clin Investig.* 1963; 42: 1869–72. doi: 10.1172/JCI104871.
37. Smith LF. Isolation of insulin from pancreatic extracts using carboxymethyl and diethylaminoethyl celluloses // *Biochimica et biophysica acta.* 1964; 82: 231–6.
38. Kimmel JR, Pollock HG. Studies of human insulin from non-diabetic and diabetic pancreas // *Diabetes.* 1967; 16 (10): 687–94.
39. Brunfeldt K, Deckert T, Thomsen J. Human crystalline insulin from non-diabetic and diabetic patients // *Acta endocrinologica.* 1969; 60(3): 543–9.
40. Shapcott D, O'Brien D. A method for the isolation of insulin from single human pancreas // *Diabetes.* 1970; 19(11): 831–6.
41. World Health Organization. WHO Technical Report Series 565. Geneva 1975.
42. Kreines K. The use of various insulins in insulin allergy // *Arch Intern Med (Chicago).* 1965; 116: 167–71.
43. Akre PR, Kirtley WR, Galloway JA. Comparative hypoglycemic response of diabetic subjects to human insulin or structurally similar insulins of animal source // *Diabetes.* 1964; 13: 135–43.
44. Orskov H, Christensen NJ. Plasma disappearance rate of injected human insulin in juvenile diabetic, maturity-onset diabetic and non-diabetic subjects // *Diabetes.* 1969; 18(10): 653–9.
45. Sonksen PH, Tompkins CV, Srivastava MC, Nabarro JD. A comparative study on the metabolism of human insulin and porcine proinsulin in man // *Clin Sci Mol Med.* 1973; 45(5): 633–54.
46. Deckert T, Andersen OO, Grundahl E, Kerp L. Isoimmunization of man by recrystallized human insulin // *Diabetologia.* 1972; 8(5): 358–61.
47. Sieber P, Kamber B, Hartmann A, Joehl A, Riniker B, Rittel W. Totalsynthese von Humaninsulin unter gezielter Bildung der Disulfidbindungen. Vorläufige Mitteilung // *Helvetica Chimica Acta.* 1974; 57(8): 2617–21.
48. Marki F, Albrecht W. Biological activity of synthetic human insulin // *Diabetologia.* 1977; 13(4): 293–5.
49. Obermeier R, Geiger R. A new semisynthesis of human insulin // *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie.* 1976; 357(6): 759–67.
50. Homandberg GA, Mattis JA, Laskowski M Jr. Synthesis of peptide bonds by proteinases. Addition of organic cosolvents shifts peptide bond equilibria toward synthesis // *Biochemistry.* 1978; 17(24): 5220–7.
51. Owens DR, Vora JP, Heding LG, Luzio S, Ryder RE, Atiea J, et al. Human, porcine and bovine ultralente insulin: subcutaneous administration in normal man // *Diabetic Med: J Br Diabet Assoc.* 1986; 3(4): 326–9.
52. Best CH. Prolongation of insulin action // *Ohio J Sci.* 1937; 37(6): 362–77.
53. Schlichtkrull J, Pingel M, Heding LG. Insulin preparations with prolonged effect. In: Hasselblatt A, Bruchhausen FV, editors. *Handbook of experimental pharmacology.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1975. p. 729–77.
54. Owens DR. Insulin preparations with prolonged effect // *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13 (Suppl 1): S5–14. doi:10.1089/dia.2011.0068/
55. Bauman L. Clinical experience with globin insulin // *Am J MedSci.* 1939; 198 (4): 475–81.
56. Reiner L, Searle DS, Lang EH. On the hypoglycemic activity of globin insulin // *J Pharmacol Exp Ther.* 1939; 67: 330–40.
57. Ueber F, Stoerring FK, Foellmer W. Erfolge mit einem neuartigen Depot Insulin ohne Protaminzusatz (Surfen-Insulin) // *Klin Woch.* 1938; 17: 443–6.
58. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro // *Diabetes.* 2000; 49(12): 2142–8.
59. Chikama T, Nakamura M, Nishida T. Up-regulation of integrin alpha5 by a C-terminus four-amino-acid sequence of substance P (phenylalanine-glycine-leucine-methionine-amide) synergistically with insulin-like growth factor-1 in SV-40 transformed human corneal epithelial cells // *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 255(3): 692–7.
60. Fujita-Yamaguchi Y, Hawke DH, Shively JE, Choi S. Partial amino acid sequence analyses of human placental insulin receptor // *Protein Seq Data Anal.* 1987; 1(1): 3–6.
61. Matsumoto S, Isogai A, Suzuki A. N-terminal amino acid sequence of an insect neurohormone, melanization and reddish coloration hormone (MRCH): heterogeneity and sequence homology with human insulin-like growth factor II // *FEBS Lett.* 1985; 189(1): 115–8.
62. Bell SC, Keyte JW. N-terminal amino acid sequence of human pregnancy-associated endometrial alpha 1-globulin, an endometrial insulin-like growth factor (IGF) binding protein-evidence for two small molecular weight IGF binding proteins // *Endocrinology.* 1988; 123(2): 1202–4.

63. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin // *J Biol Chem.* 1978; 253(8): 2769–76.
64. Krayenbuhl C, Rosenberg T. Crystalline protamine insulin // *Rep Steno Mem Hosp Nord Insulinlab.* 1946; 1: 60–73.
65. Hagedorn HC. Protamine insulinate: (section of therapeutics and pharmacology) // *Proc R Soc Med.* 1937; 30(6): 805–14.
66. Hallas-Moller K, Jersild M, Petersen K, Schlichtkrull J. The lente insulins, insulin-zinc suspensions // *Danish Med Bull.* 1954; 1(5): 132–42.
67. Whitehouse FW, Lowrie WL, Redfern E, Bryan JB. The lente insulin triad, with emphasis on the use of “lente combinations” // *Ann Intern Med.* 1961; 55: 894–902.
68. Galloway JA, Bressler R. Insulin treatment in diabetes // *Med Clin N Am.* 1978; 62(4): 663–80.
69. White JR Jr., Campbell RK, Hirsch I. Insulin analogues: new agents for improving glycemic control // *Postgrad Med.* 1997; 101(2): 58–60, 3–5, 70.
70. Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF, Prince MJ, QuY, Sinha VP, et al. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2012; 35(11): 2140–7. doi: 10.2337/dc12-0060.
71. Rosenstock J, Bergenstal RM, Blevins TC, Morrow LA, Prince MJ, Qu Y, et al. Better glycemic control and weight loss with the novel long-acting basal insulin LY2605541 compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a randomized, crossover study // *Diabetes Care.* 2013; 36(3): 522–8. doi: 10.2337/dc12-0067.
72. Sanger F, Tuppy H. The amino-acid sequence in the phenylalanyl chain of insulin. 2. The investigation of peptides from enzymic hydrolysates // *Biochem J.* 1951; 49(4): 481–90.
73. Sanger F, Tuppy H. The amino-acid sequence in the phenylalanyl chain of insulin. I. The identification of lower peptides from partial hydrolysates // *Biochem J.* 1951; 49(4): 463–81.74. Adams MJ, Blundell TL, Dodson EJ, Dodson GG, Vijayan M, Bakar EN, et al. Structure of rhombohedral 2 zinc insulin crystals // *Nature.* 1969; 224 (5218): 491–5.
75. Vajo Z, Duckworth WC. Genetically engineered insulin analogs: diabetes in the new millenium // *Pharmacol Rev.* 2000; 52(1): 1–9.
76. Brange J, Ribel U, Hansen JF, Dodson G, Hansen MT, Havelund S, et al. Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications // *Nature.* 1988; 333(6174): 679–82. doi: 10.1038/333679a0.
77. Markussen J, Diers I, Engesgaard A, Hansen MT, Hougaard P, Langkjaer L, et al. Soluble, prolonged-acting insulin derivatives. II. Degree of protraction and crystallizability of insulins substituted in positions A17, B8, B13, B27 and B30 // *Protein Eng.* 1987; 1(3): 215–23.
78. Markussen J, Diers I, Hougaard P, Langkjaer L, Norris K, Snel L, et al. Soluble, prolonged-acting insulin derivatives. III. Degree of protraction, crystallizability and chemical stability of insulins substituted in positions A21, B13, B23, B27 and B30 // *Protein Eng.* 1988; 2(2): 157–66.
79. Markussen J, Hougaard P, Ribel U, Sorensen AR, Sorensen E. Soluble, prolonged-acting insulin derivatives. I. Degree of protraction and crystallizability of insulins substituted in the termini of the B-chain // *Protein Eng.* 1987; 1(3): 205–13.
80. Geiger R. *Chemie des Insulins* // *Chemiker Zeitung.* 1976; 100: 111–29.
81. Jorgensen S, Vaag A, Langkjaer L, Hougaard P, Markussen J. NovoSol Basal: pharmacokinetics of a novel soluble long acting insulin analogue // *Bmj.* 1989; 299(6696): 415–9.
82. Zeuzem S, Stahl E, Jungmann E, Zoltbrocki M, Schoffling K, Caspary WF. In vitro activity of biosynthetic human diarginylinsulin // *Diabetologia.* 1990; 33(2): 65–71.
83. Monti LD, Poma R, Caumo A, Stefani I, Picardi A, Sandoli EP, et al. Intravenous infusion of diarginylinsulin, an insulin analogue: effects on glucose turnover and lipid levels in insulin-treated type II diabetic patients // *Metab: Clin Exp.* 1992; 41(5): 540–4.
84. Kemmler W, Peterson JD, Steiner DF. Studies on the conversion of proinsulin to insulin. I. Conversion in vitro with trypsin and carboxypeptidase B // *J Biol Chem.* 1971; 246(22): 6786–91.
85. Grau U. Inventor Hoechst Aktiengesellschaft, assignee. Pharmaceutical agent for the treatment of diabetes mellitus United States1984.
86. Rhodes CJ. Processing of the insulin molecule. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, editors. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text.* 3rd ed. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
87. Berchtold H, Hilgenfeld R. Binding of phenol to R6 insulin hexamers // *Biopolymers.* 1999; 51(2): 165–72. doi: 10.1002/(SICI)1097-0282(1999)51:2:165:AID-BIP67.3.CO;2-X.
88. Derewenda U, Derewenda Z, Dodson EJ, Dodson GG, Reynolds CD, Smith GD, et al. Phenol stabilizes more helix in anew symmetrical zinc insulin hexamer // *Nature.* 1989; 338(6216): 594–6. doi: 10.1038/338594a0.
89. Brange J, Skelbaek-Pedersen B, Lankjaer L, Damgaard U, Ego H, Havelund S, et al. Galenics of insulin preparations. In: Berger M, editor. *Subcutaneous insulin therapy.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1985.
90. Seipke G, Geisen K, Neubauer H-P, Pittius C, Rosskamp R, Schwabe D. New insulin preparations with prolonged action profiles: A21-modified arginine insulins [abstract] // *Diabetologia.* 1992; 35(Suppl. 1): A4.
91. Seipke G, Berchtold H, Geisen K, Hilgenfeld R, Rosskamp R. HOE 901: a new insulin with prolonged action [abstract] // *Eur J Endocrinol.* 1995; 132(Suppl. 1): 25.
92. Hilgenfeld R, Sicker T, Doerschug M, Obermeier R, Geisen K, Seipke G, et al. Controlling insulin bioavail-
- ability by crystal biosynthetic human insulin (rDNA E coli) in patients with diabetes mellitus // *Clin Ther.* 1991; 13(5): 627–36.
93. Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes // *Diabetes Care.* 2000; 23(2): 157–62.
94. HOE 901/2004 Study Investigators Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients // *Diabet Med: J Br Diabet Assoc.* 2003; 20(7): 545–51.
95. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J, Group, USIGTDI. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group // *Diabetes Care.* 2000; 23(8): 1137–42.
96. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurzahls R. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites // *DiabetesCare.* 2000; 23(6): 813–9.
97. Owens DR. Optimizing treatment strategies with insulin glargine in Type 2 diabetes // *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2012; 7(4): 377–93.
98. Bolli GB, Frick A, Schmidt R, Eisenblaetter T, Becker R. Plasma concentrations of insulin glargine and its metabolites after SC injection of glargine in subjects with type 1 diabetes. ADA 71st Scientific Sessions; June 24–28, 2011; SanDiego, CA. Abstract 71-OR2011.
99. Lucidi P, Portcellati F, Rossetti P, Candeloro P, Andreoli AM, Frick A et al. Metabolism of insulin glargine after subcutaneous injection of therapeutic dose in type 2 diabetes mellitus. ADA 71st Scientific Sessions; June 24–28, 2011; San Diego, CA. Abstract 1092-P2011.
100. Werner U, Schmidt R, Blair E, Renna SM, Tennagels N. The molecular mechanism of insulin glargine metabolism in vivo. ADA 72nd Scientific Sessions; June 8–12, 2012; Philadelphia, PA. Abstract 1645-P2012.
101. Porcellati F, Rossetti P, Ricci NB, Pampanelli S, Torlone E, Campos SH, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the long-acting insulin analog glargine after 1 week of use compared with its first administration in subjects with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* 2007; 30(5): 1261–3. doi: 10.2337/dc06-2208.
102. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care.* 2012; 35(6): 1364–79. doi: 10.2337/dc12-0413.
103. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-

- acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo // *Diabetes Care*. 2000; 23(5): 644–9.
104. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes // *Diabetes Care*. 2000; 23(5): 639–43.
105. Home P. Insulin glargine: the first clinically useful extended acting insulin in half a century? // *Expert Opin Investig Drugs*. 1999; 8(3): 307–14. doi: 10.1517/13543784.8.3.307.
106. Sommerfeld MR, Muller G, Tschank G, Seipke G, Habermann P, Kurrle R, et al. In vitro metabolic and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites // *PloS one*. 2010; 5(3): e9540. doi: 10.1371/journal.pone.0009540.
107. Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA, Abouelfath A, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Health care Insurance Database // *Diabetologia*. 2012; 55(3): 644–53. doi: 10.1007/
108. Owens DR. Glargine and cancer: can we now suggest closure? // *Diabetes Care*. 2012; 35(12): 2426–8. doi: 10.2337/dc12-1968.
109. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine // *Diabetologia*. 2009; 52(12): 2499–506. doi: 10.1007/s00125-009-1530-5.
110. Investigators OT, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // *N Engl J Med*. 2012; 367(4): 319–28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858.
111. Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. Optimal timing of injection of once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using insulin lispro at meal-times // *Diabet Med: J Br Diabet Assoc*. 2006; 23(1): 46–52. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01726.x.
112. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine StudyI. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2003; 26(11): 3080–6.
113. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month ‘proof-of-concept’ study // *Diabetes, Obes Metab*. 2011; 13(11): 1020–7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01459.x.
114. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. A52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with meal time insulin aspart in patients with type 2 diabetes // *Clin Ther*. 2008; 30(11): 1976–87. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.11.001.
115. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus // *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8(12): 728–42. doi: 10.1038/nrendo.2012.140.
116. Riddle M, Home P, Marre M, Niemoeller E, Ping L, Rosenstock J. Efficacy and safety of once-daily lixisenatide in Type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin ± metformin: Get Goal-L study // *Diabetes*. 2012; 61(Supplement 1): 983-P (A251).
117. Rosenstock J, Forst T, Aronson R, Sau-que-reyna L, Souhami E, Ping L et al. Efficacy and safety of once-daily lixisenatide added on to titrated glargine plus oral agents in Type 2 diabetes: Get Goal-Duo 1 Study // *Diabetes*. 2012; 61(Supplement 1): 62-OR (A18).
118. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A, Investigators EG- LAS. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (Get Goal-L-Asia) // *Diabetes, Obes Metab*. 2012; 14(10): 910–7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01618.x.
119. Petznick A. Insulin management of Type 2 diabetes mellitus // *Am Fam Physician*. 2011; 84: 183–90.
120. Brandle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness and cost-utility of insulin glargine compares with NPH insulin based on a 10-year simulation of long-term complications with the Diabetes Mellitus Model in patients with type 2 diabetes in Switzerland // *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007; 45: 203–20.
121. Pfohl M, Scha?dlich PK, Dippel FW, Koltermann KC. Health economic evaluation of insulin glargine vs NPH insulin in intensified conventional therapy for type 1 diabetes in Germany // *J Med Econ*. 2012; 15 (Suppl 2): 14–27.
122. Gordon J, Evans M, McEwan P, Bain S, Vora J. Evaluation of insulin use and value for money in Type 2 diabetes in the United Kingdom // *Diabetes Ther*. 2013; 4: 51–66.
123. Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus // *CMAJ*. 2009; 180: 400–7.
124. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis // *Diab Obes Metab*. 2009; 11: 372–8.
125. Wang L, Wei W, Miao R, et al. Real-world outcomes of US employees with type 2 diabetes mellitus treated with insulin glargine or neutral protamine Hagedorn insulin: a comparative retrospective database study // *BMJ Open*. 2013; 3: e002348.
126. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Munoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial // *Lancet*. 2012; 379(9825): 1498–507. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60205-0.
127. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial // *Lancet*. 2012; 379(9825): 1489–97. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60204-9.
128. Yang Y, Hua QX, Liu J, Shimizu EH, Choquette MH, Mackin RB, et al. Solution structure of proinsulin: connecting domain flexibility and prohormone processing // *J Biol Chem*. 2010; 285(11): 7847–51. doi: 10.1074/jbc.C109.084921.
129. Smith GD, Pangborn WA, Blessing RH. The structure of T6 human insulin at 1.0 Å resolution. *Acta Crystallogr DBiol Crystallogr*. 2003; 59: 474–82.
130. Takiya L, Dougherty T. Pharmacist’s guide to insulin preparations: a comprehensive review // Last accessed August 2012. <https://secure.pharmacytimes.com/lessons/200510-03.asp>.

№1 ПОТОМУ ЧТО ДОВЕРЯЮ



Первый выбор врача среди базальных инсулинов¹
Базальный аналог инсулина с опытом применения **более 10 лет**²⁻⁸
Инсулин **№1** в мире⁹

ЛАНТУС® СОЛОСТАР®
инсулин гларгин

Действует 24 часа. День за днем.

Лантус® — единственный беспиковый базальный аналог инсулина с доказанным 10-летним опытом применения²⁻⁸. Действует 24 часа¹⁰. Назначается один раз в сутки¹⁰. Лантус® — наиболее часто выписываемый инсулин среди всех базальных инсулинов¹. Обеспечивает стойкий контроль гликемии с низкой частотой развития гипогликемий²⁻⁹. Более 10 лет эффективного и безопасного применения. Лантус® — инсулин № 1, потому что доверяю²⁻⁸.

1. Daniels ATU 2013. 2. Gerstein H.C. et al. Diabet Med. 2006; 23: 736-742. 3. Rosenstock J. et al. Diabetes Care. 2006; 29: 554-559. 4. Archer P. et al. Lancet. 2012; 379: 2262-2269. 5. Yu-Järvinen H. et al. Diabetologia. 2006; 49: 442-451. 6. Riddle M.C. et al. Diabetes Care. 2003; 26: 3080-3086. 7. Schreiber S.A. et al. Diabetes Technol Ther. 2008; 10(2): 121-127. 8. DeVries J.H. et al. Diabetes. 2012; 61(Suppl. 1): A552-553. 9. Данные IMS MAT 01 2013. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Лантус® Солостар®, рег. удостовер. ЛОР-007047/09 от 19.02.2013.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛАНТУС® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛОР-007047/09 от 19.02.13. Торговое название препарата: Лантус® Солостар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Лекарственная форма и состав: прозрачный раствор для подкожного введения. 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 100 МЕ (3.6378 мг), что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного бесцветного стекла. Картриджи вмещают в однодозовую шприц-ручку SoloStar® 5 x 3 мл. Показания к применению: сахарный диабет, требующий лечения инсулином у взрослых, подростков и детей старше 2 лет. Способ применения и дозы: Лантус® Солостар® следует применять только подкожно 1 раз в сутки всегда в одно и то же время. Доза препарата и время суток для его введения подбираются индивидуально. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Лантус® Солостар® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными средствами. При замене схемы лечения инсулином средней продолжительности действия или длительной действия на схему лечения препаратом Лантус® Солостар® может потребоваться коррекция суточной дозы базального инсулина, а также возникнуть необходимость в изменении сопутствующей противодиабетической терапии. Лантус® Солостар® не следует вводить внутривенно, смешивать с другими препаратами инсулина или вводить. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгин или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет (отсутствие клинических данных по применению). **Способы введения:** Лантус® Солостар® не является препаратом выбора для лечения диабетического ketoacidosis. У пациентов с нарушением функции почек, с тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может уменьшаться. **Беременность и кормление грудью:** в настоящее время отсутствуют соответствующие статистические данные относительно использования препарата во время беременности. Назначение препарата Лантус® Солостар® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты. Побочное действие: гипогликемия, наиболее часто встречающееся нежелательное последствие инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекции может развиваться липодистрофия. Местные реакции в области введения включают покраснение, боль, зуд, крапивницу, отек или воспаление. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Предостережения:** передозировка инсулина может привести к тяжелой и иногда длительной гипогликемии, угрожающей жизни больного. Эпизоды умеренной гипогликемии обычно купируются путем приема внутрь быстрорастворимых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, требуют внутримышечного или подкожного введения глюкагона, а также внутривенного введения концентрированного раствора декстрозы (глюкозы). **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство — аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: A10AE04. Срок годности: 3 года. **Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.**

Алоглиптин в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Расширенный реферат статьи Seino Y., Yabe D. Alogliptin benzoate for the treatment of type 2 diabetes // Expert Opin Pharmacother, 2014, 15 (6), 851–63.

Реферат подготовлен Т.Б. Моргуновой

Сахарный диабет 2 типа остается глобальной проблемой, требующей огромных затрат. Достижение целевых показателей гликемического контроля на фоне приема многих сахароснижающих препаратов сопровождается риском развития нежелательных явлений, таких как гипогликемия, прибавка веса или дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ингибиторы ДПП-4) являются новым классом пероральных сахароснижающих средств, а алоглиптин — новый препарат в этом классе. В статье описаны фармакокинетические и фармакодинамические свойства алоглиптина, представлены результаты клинической оценки его эффективности при назначении пациентам с сахарным диабетом 2 типа как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Также приведены сведения о его переносимости и безопасности.

1. Введение

Количество пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа практически достигло масштабов эпидемии, и заболеваемость во всем мире продолжает расти [1, 2]. Микро- и макрососудистые осложнения СД 2 типа оказывают неблагоприятное воздействие на качество и продолжительность жизни пациентов [3, 4] и сопряжены со значительными затратами на здравоохранение [5–8].

В настоящее время, помимо модификации образа жизни, для снижения уровня глюкозы в крови используются разные классы сахароснижающих препаратов. В США и странах Европы в качестве препарата первой линии для лечения пациентов с СД 2 типа рекомендован метформин, что обусловлено его эффективностью и низкой стоимостью [9]. Однако СД — это прогрессирующее заболевание, и со временем большинству пациентов для достижения адекватного гликемического контроля потребуется назначение нескольких препаратов [10]. Возможно использование разных комбинаций сахароснижающих средств, и выбор в значительной степени будет определяться такими факторами, как предпочтения пациента, переносимость, кратность приема и стоимость препаратов [9, 11]. Так, применение ряда сахароснижающих средств сопряжено с риском развития нежелательных яв-

лений, в частности гипогликемии, прибавки веса, дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта и задержки жидкости, что может ограничить их использование в долгосрочной перспективе [9, 11]. Следует отметить, что применение ряда сахароснижающих препаратов ограничено при снижении функции почек [12]. Кроме того, патофизиологический процесс, лежащий в основе развития сахарного диабета, — нарушение секреции инсулина, и инсулинорезистентность может отличаться у пациентов [13–15]. Понимание особенностей заболевания у конкретного больного поможет выбрать оптимальную схему лечения сахарного диабета.

Одним из современных подходов к лечению сахарного диабета является применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), воздействующих через систему инкретинов [16–18]. Механизм действия ингибиторов ДПП-4 дополняет действие других сахароснижающих препаратов, что объясняет их широкое использование в комбинированной терапии [16, 17, 19]. Кроме того, переносимость препаратов этого класса, как правило, хорошая [20]. Они редко приводят к развитию гипогликемии, не влияют на вес и могут способствовать улучшению функции β -клеток поджелудочной железы [16, 17, 19, 21, 22]. Этот обзор посвящен препарату алоглипти-

ну, одному из ингибиторов ДПП-4, его фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам, а также эффективности и безопасности его применения у пациентов с СД 2 типа.

1.1. Алоглиптин

Алоглиптина бензоат является сильнодействующим и высокоселективным ингибитором ДПП-4. Впервые он был зарегистрирован в Японии в 2010 г. для лечения взрослых с СД 2 типа, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне диеты и физической нагрузки в качестве монотерапии или в сочетании с препаратом из класса ингибиторов α -глюкозидаз, тиазолидинионов, препаратов сульфонилмочевины или метформина. Позже, в 2013 г., препарат был зарегистрирован в США в монотерапии при неэффективности диеты и физических нагрузок, а также в Европе для применения в комбинированной терапии у пациентов с неадекватным ответом на терапию другими сахароснижающими препаратами, диетой и физическими нагрузками. В США и Европе одобрены к применению две фиксированные комбинации: алоглиптин с метформином и алоглиптин с пиоглитазоном; фиксированная комбинация алоглиптина и пиоглитазона также применяется в Японии.

2. Фармакодинамика и фармакокинетика

2.1. Механизм действия и фармакодинамика

У пациентов с СД 2 типа сахароснижающее действие глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) — инкретина, секретируемого в желудочно-кишечном тракте, снижено [23]. Эндогенный ГПП-1 инактивируется ферментом ДПП-4, и ингибирование ДПП-4 замедляет деградацию эндогенного ГПП-1, тем самым пролонгируя его действие [23]. Алоглиптина бензоат — нековалентный ингибитор ДПП-4, он является мощным, высокоселективным препаратом; его селективность в отношении фермента ДПП-4 более чем в 10 тыс. раз выше, чем к ДПП-2, ДПП-8 и ДПП-9 [24, 25].

В доклинических исследованиях было показано, что алоглиптин за счет подавления активности ДПП-4 повышает и пролонгирует действие ГПП-1. На животных моделях диабета установлено, что алоглиптин дозозависимо ингибирует активность ДПП на 28–82 % и повышает уровень ГПП-1 в плазме в 3,2–6,4 раза после двух дней применения, а также снижает уровень глюкагона на 23–26 % спустя 4 недели [26]. Это приводило к улучшению толерантности к глюкозе, повышению секреции инсулина в первую фазу после пероральной нагрузки глюкозой, снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и улучшению функции β-клеток [24, 26, 27]. Улучшение гликемического контроля зависело от степени ингибирования ДПП-4 [26]. Кроме того, алоглиптин улучшал толерантность к глюкозе у животных с резистентностью к производным сульфонилмочевины [28].

В исследованиях на животных установлено, что алоглиптин может оказывать антиатерогенное действие. На модели атеросклероза и инсулинорезистентности было показано, что применение алоглиптина приводит к уменьшению воспаления жировой ткани и сосудистой стенки, атеросклероза за счет подавления активации моноцитов и хемотаксиса [29]. Также на модели сахарного диабета было показано, что применение алоглиптина при-

водит к снижению экспрессии IL-6 и IL-1b в зоне атеросклеротических повреждений [30]. Кроме того, алоглиптин ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов мононуклеарами [30] и ослабляет внеклеточную киназо-опосредованную экспрессию металлопротеиназ-1 и 12, что может оказывать ингибирующее действие на воспаление, модулируемое макрофагами и ремоделирование тканей [31].

2.2. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

После перорального приема алоглиптин быстро всасывается, достигая пиковых концентраций в плазме в среднем через 1–2 часа [25, 32]. Увеличение пиковой концентрации в плазме и площади под кривой «концентрация-время» происходит в диапазоне доз от 25 до 100 мг [25]. Прием пищи не оказывает существенного влияния на биодоступность алоглиптина [33]. После всасывания алоглиптин хорошо распределяется в тканях, средний объем распределения составляет 60,9 литра [34].

Алоглиптин медленно выводится; период полувыведения составляет 12–21 час. Препарат выводится преимущественно с мочой в неизмененном виде [25, 32]. Средний клиренс составляет 165–254 мл/мин — это позволяет предположить, что препарат частично выводится за счет активной почечной экскреции [34]. Алоглиптин подвергается незначительному метаболизму с образованием двух метаболитов — М1, являющегося N-деметилованным, и М2, являющегося N-ацетилованным. Эти метаболиты составляют менее 2 и 6% от исходного вещества соответственно [25]. Возраст, расовая принадлежность и пол не оказывают значимого влияния на фармакокинетику препарата [35].

После однократного приема алоглиптина в дозе 25–800 мг у здоровых и применения препарата в течение 2 недель в дозах 25–400 мг/сут у пациентов с СД 2 типа в среднем ингибирование фермента ДПП-4 составляло 93–99 % [25, 32], и при применении любых доз препарата уровень ГПП-1 возрастал в 2–4 ра-

за [35]. Ингибирование ДПП-4 не зависело от возраста, расовой принадлежности или пола пациента [35]. Фармакокинетический профиль алоглиптина и тот факт, что активность фермента ДПП-4 ингибируется более чем на 80 % в течение 24 часов после приема препарата [25, 32], позволяет рекомендовать прием алоглиптина один раз в сутки.

2.3. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В исследованиях клинически значимых взаимодействий между алоглиптином и другими сахароснижающими препаратами, такими как метформин [33], глибенкламид [36] и пиоглитазон [36], выявлено не было. Также не было выявлено значимого взаимодействия с ингибиторами СУР, такими как флуконазол, кетоконазол и гемфиброзил [37], или другими лекарственными средствами, в том числе с дигоксином [38], циклоспорином [39], норэтиндроном и этинилэстрадиолом [40], аторвастатином [41], варфарином [42] или циметидином [33].

3. Эффективность

Применение алоглиптина как в монотерапии (табл. 1), так и при добавлении к другим сахароснижающим препаратам (табл. 2) приводит к клинически значимому улучшению гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа. По данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, стандартизованная разница средних (SMD) снижения уровня HbA_{1c} по сравнению с контрольной группой (с применением плацебо или препарата сравнения) составила –0,81 (95 % ДИ –1,11...–0,51) для алоглиптина 12,5 мг и –0,98 (95 % ДИ –1,30...–0,66) для алоглиптина 25 мг, в то время как отличия для глюкозы плазмы натощак (ГПН) составили –0,43 (95 % ДИ –0,6...–0,26) и –0,51 (95 % ДИ –0,68...–0,34) [43].

3.1. Монотерапия

По данным рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований у пациентов с СД 2 типа, не достигших целевых значений гликемии на диете и физических нагрузках и не получавших ранее са-

Таблица 1. Эффективность монотерапии алоглиптином у пациентов с СД 2 типа

Исследование* (длительность)	Терапия (мг в день)	N	HbA _{1c} среднее (%)		Ответившие по уровню HbA _{1c} (пациентов, %)		Глюкоза плазмы натощак, среднее (ммоль/л)	
			Исходно	Изменение среднего	Исходно	Изменение среднего	Исходно	Изменение среднего
Пациенты, США								
< 7,0 % < 6,5 %								
(26 недель); неудовлетворительный гликемический контроль на диете/физических нагрузках [45]	Алоглиптин 12,5	133	7,9 [§]	-0,56**	44,3 [‡]	17,3	NR	-0,57**
	Алоглиптин 25	131	7,9 [§]	-0,59**	47,4**	20,6	NR	-0,91**
	Плацебо	65	7,9 [§]	-0,02	23,4	10,9	NR	+0,63
(1 год); пожилые, неудовлетворительный гликемический контроль на диете/физических нагрузках/монотерапии [46]	Алоглиптин 25	222	7,50	-0,148 ^{§§}	49	22	8,21	-0,11
	Глипизид 5	219	7,45	-0,09	45	18	7,99	-0,22
Пациенты, Япония								
< 6,9 %								
(12 недель); неудовлетворительный гликемический контроль на диете/физических нагрузках [44]	Алоглиптин 6,25	79	7,85	-0,51 ^{z,¶¶}	29,1	NR	NR	-0,52 [‡]
	Алоглиптин 12,5	84	7,99	-0,70 ^{z,¶¶}	35,7 ^{‡,¶¶}	NR	NR	-0,81 ^{‡,¶¶}
	Алоглиптин 25	80	7,88	-0,76 ^{z,¶¶}	44,3 ^{‡,¶¶}	NR	NR	-0,97 ^{‡,¶¶}
	Алоглиптин 50	79	8,01	-0,82 ^{z,¶¶}	38,0 ^{‡,¶¶}	NR	NR	-1,25 ^{‡,¶¶}
	Воглибоза 0,6	83	7,99	-0,16	19,3	NR	NR	-0,17
Плацебо	75	7,85	+0,06	8,0	NR	NR	+0,31	
(3 месяца); впервые выявленный СД* [47]	Алоглиптин 12,5 — 25	25	10,51	-1,77	NR	NR	12,63	-2,21
	Низкокалорийная диета [†]	26	10,01	-1,62	NR	NR	12,24	-9,95

* Рандомизированные контролируемые исследования; все, кроме одного [47], были двойными слепыми.

[‡] Первичная конечная точка.[§] Средний уровень исходно для всей когорты пациентов.[†] Традиционная японская диета со строгим ограничением калорийности.[¶] p < 0,05.^{**} p < 0,001.^z p < 0,0001 по сравнению с плацебо.^{§§} Исследование не меньшей эффективности исследуемого препарата по сравнению с контролем.^{¶¶} p < 0,05 по сравнению с препаратом сравнения.HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; NR — не отмечено.

хароснижающей терапии, назначение алоглиптина в дозе 6,25–50 мг приводит к значимому снижению уровня HbA_{1c} по сравнению с плацебо через 12 [44] или 26 [45] недель лечения (табл. 1), при этом выраженное снижение уровня HbA_{1c} отмечено уже после 4 недель терапии [45]. При применении алоглиптина в дозе 25 мг разница HbA_{1c} по сравнению с группой плацебо составляла -0,57 и -0,76 % [44, 45]. Алоглиптин также приводит к значимому снижению уровня ГПН по сравнению с плацебо (табл. 1) [44, 45], причем отличия были значимыми уже через неделю после начала лечения [45].

В контролируемых исследованиях с применением препарата сравнения назначение алоглиптина через 12 недель приводило к значимому снижению уровней HbA_{1c} и ГПН по сравнению с терапией воглибозой у пациентов с СД 2 типа, не достигших целевых значений гликемии на диете и физических нагрузках (табл. 1) [44]. Терапия алоглиптином была не менее эффективной по сравнению с глипизидом в отношении снижения HbA_{1c} через год у пациентов пожилого возраста, не достигших целевых значений гликемического контроля на диете и физических нагрузках или монотерапии другими сахароснижающими препаратами (табл. 1) [46].

Наконец, в небольшом исследовании с участием пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом было показано, что алоглиптин в дозе 12–25 мг также эффективно снижает уровень HbA_{1c}, как и ранее доказавшая свою эффективность при СД 2 типа традиционная низкокалорийная японская диета (табл. 1) [47].

3.2. Комбинированная терапия

Пациентам, не достигшим целевых значений гликемии на предшествующей терапии, был добавлен алоглиптин к инсулину [48], метформину [49, 50], производным сульфонилмочевины [51, 52], пиоглитазону [53, 54] или воглибозе [55]. У этих пациентов улучшение показателей гликемического контроля было более выраженным по сравнению с плацебо (т.е. при продолжении монотерапии) (табл. 2). В целом, с учетом динамики на плацебо, при добавлении алоглиптина в дозе 25 мг снижение уровня HbA_{1c} составило от -0,4 до -1,0 %. В западной популяции пациентов при добавлении алоглиптина в дозе 25 мг уровень HbA_{1c} ≤ 7,0 % достигли 35–49 % больных, а HbA_{1c} ≤ 6,5 % — 17 % (табл. 2). Частота достижения целевых значений HbA_{1c} была значимо выше на фоне терапии алоглиптином по сравнению с плацебо. На рисунке представлены результаты одного из самых крупных 26-недель-

ных исследований, в котором алоглиптин 25 мг был добавлен к терапии метформинном [49]. По данным работ, выполненных в Японии, при использовании целевого уровня HbA_{1c} < 6,9 % доля ответивших пациентов на добавление алоглиптина 25 мг составила 9,6–49,5 %, при добавлении алоглиптина 12,5 мг доля пациентов, достигших целевого значения HbA_{1c}, составила 7,7–50,6 % (на обеих дозировках показатели были значимо выше по сравнению с плацебо). В этих же исследованиях только 10 % пациентов достигли уровня HbA_{1c} < 6,2 % при добавлении алоглиптина (табл. 2).

Помимо плацебо-контролируемых, были проведены исследования по комбинированной терапии с использованием препарата сравнения. В двухлетнем исследовании было показано, что пациентам, не достигшим адекватного гликемического контроля на монотерапии метформинном, сахароснижающий эффект при добавлении алоглиптина в дозе 12,5 или 25 мг был не хуже, чем при назначении глипизидом. Кроме того, большее число пациентов достигли целевого уровня HbA_{1c} ≤ 7,0 % на фоне терапии алоглиптином 25 мг по сравнению с глипизидом (табл. 2) [56].

У пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на терапии ингибитором α-глюкозидазы три раза в день, добавление ало-

Таблица 2. Эффективность алоглиптина в комбинации с другими сахароснижающими препаратами

Исследование* (длительность)	Терапия (мг в день)	N	HbA _{1c} , среднее (%)		Ответившие по уровню HbA _{1c} (пациентов, %)		Глюкоза плазмы натощак, среднее (ммоль/л)	
			Исходно	Изменение среднего	≤ 7,0 %	≤ 6,5 %	Исходно	Изменение среднего
США/Европа								
≤ 7,0 % ≤ 6,5 %								
26 недель [49]	Алоглиптин 12,5 + метформин	213	7,9	-0,6 ^{§§}	52 ^{§§}	20 ^z	9,3	-1,0 ^{§§}
	Алоглиптин 25 + метформин	210	7,9	-0,6 ^{§§}	44 ^{§§}	17 ^z	9,5	-1,0 ^{§§}
	Плацебо + метформин	104	8,0	-0,1	18	4	10,0	0,0
104 недели [§] [56]	Алоглиптин 12,5 + метформин	880	7,6	-0,68 ^{z,z,§}	45,6	NR	NR	-0,05 ^{§§§}
	Алоглиптин 25 + метформин	885	7,6	-0,68 ^{z,z,§}	48,5 ^z	NR	NR	-0,18 ^{§§§}
	Глипизид + метформин	874	7,6	-0,59	42,8	NR	NR	+0,30
26 недель [51]	Алоглиптин 12,5 + глибенкламид	203	8,08	-0,39 ^{§§}	29,6	9,4	NR	-0,26
	Алоглиптин 25 + глибенкламид	198	8,09	-0,53 ^{§§}	34,8 ^z	14,1	NR	-0,47
	Плацебо + глибенкламид	99	8,15	+0,01	18,2	7,1	NR	+0,12
26 недель [53]	Алоглиптин 12,5 + пиоглитазон ± метформин ± сульфонилмочевина	197	8,1	-0,66 ^{§§}	44,2 ^z	NR	9,4 ⁱ	-1,09 ^z
	Алоглиптин 25 + пиоглитазон ± метформин ± сульфонилмочевина	199	8,0	-0,80 ^{§§}	49,2 ^z	NR	9,4 ⁱ	-1,10 ^z
	Плацебо + пиоглитазон ± метформин ± сульфонилмочевина	97	8,0	-0,19	34,0	NR	9,5 ⁱ	-0,32
26 недель* [60]	Алоглиптин 12,5 + пиоглитазон	163	8,8 ⁱ	-1,56 ^{##}	53,4 ^{##}	26,4 ^{##}	10,6 [#]	-0,27 ^{###}
	Алоглиптин 25 + пиоглитазон	164	8,8 ⁱ	-1,71 ^{###,***}	62,8 ^{##,***}	27,4 ^{###}	10,6 [#]	-2,8 ^{#####}
	Алоглиптин 25	164	8,8 ⁱ	-0,96	24,4	11,6	10,6 [#]	-1,4
	Пиоглитазон	163	8,8 ⁱ	-1,15	33,7	16,6	10,6 [#]	-2,1
26 недель [48]	Алоглиптин 12,5 + инсулин ± метформин	131	9,3	-0,63	NR	NR	10,3	-0,1
	Алоглиптин 25 + инсулин ± метформин	129	9,3	-0,71	NR	NR	10,5	-0,6 ^z
	Плацебо + инсулин ± метформин	130	9,3	-0,31	NR	NR	10,9	+0,3
Япония								
12 недель [50]	Алоглиптин 12,5 + метформин	92	7,89	-0,55 ^z	< 6,9 %	28,3 ^z	NR	-1,05 ^z
	Алоглиптин 25 + метформин	96	8,02	-0,64 ^z	27,1 ^z	NR	NR	-1,28 ^z
	Плацебо + метформин	100	8,00	+0,21	2,0	NR	NR	-0,04
12 недель [52]	Алоглиптин 12,5 + глипепирид	105	8,54	-0,59	< 7,4 %	29,8 ^z	NR	-1,24 ^z
	Алоглиптин 25 + глипепирид	104	8,54	-0,65	34,6 ^z	7,7 ^z	NR	-0,88 ^z
	Плацебо + глипепирид	103	8,62	+0,35	3,9	0,0	NR	+0,33
12 недель [54]	Алоглиптин 12,5 + пиоглитазон	111	7,91	-0,91	< 6,9 %	49,5 ^z	NR	-0,83 ^z
	Алоглиптин 25 + пиоглитазон	113	7,89	-0,97	49,6 ^z	4,4 ^z	NR	-1,05 ^z
	Плацебо + пиоглитазон	115	7,92	-0,19	20,0	0,0	NR	-0,13
12 недель [55]	Алоглиптин 12,5 + voglibоза	76	8,02	-0,96	< 6,9 %	46,1 ^z	NR	-1,06 ^z
	Алоглиптин 25 + voglibоза	79	7,91	-0,91	50,6 ^z	10,1 ^z	NR	-1,03 ^z
	Плацебо + voglibоза	75	8,12	+0,04	12,2	0,0	NR	-0,31
3 месяца**[57]	Алоглиптин + ингибитор α-глюкозидаз t.i.d.	10	8,0	-1,1	< 7,0 %	80,0	—	—
	Алоглиптин + ингибитор α-глюкозидаз b.i.d.	11	8,1	-1,15 ^{***}	54,5	27,3	—	—
	Алоглиптин + ингибитор α-глюкозидаз o.d.	11	7,6	-0,7	63,6	36,4	—	—
	Алоглиптин	12	7,5	-0,3	50,0	0,0	—	—

* Рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования.
^z Первичная конечная точка.
[§] Исследование не меньшей эффективности исследуемого препарата по сравнению с контролем: алоглиптин расценивался как не хуже по сравнению с глипизидом при верхней границе одностороннего ДИ 98,75 % для динамики по сравнению с исходным < 0,3 %. Разница на алоглиптине 12,5 по сравнению с глипизидом составила -0,09 (98,75 % ДИ: -, 0,035) и для алоглиптина 25 мг -0,13 (98,75 % ДИ -, -0,006).
ⁱ Оценено по графику.
[#] Исходно среднее значение для всей когорты пациентов.
^{##} Пациенты не достигли адекватного гликемического контроля на ингибиторе α-глюкозидаз (акарбоза, voglibоза, miglitол) при приеме три раза в день. Динамика по сравнению с исходными значениями оценена по графику.
^{z,z} p < 0,05.
^{§§} p < 0,001.
^{||} p < 0,0001 по сравнению с плацебо (монотерапия).
^{##} p < 0,05 по сравнению с монотерапией пиоглитазоном.
^{***} По сравнению с монотерапией алоглиптином.
^{z,z} Исследование не меньшей эффективности исследуемого препарата по сравнению с контролем.
^{§§§} p < 0,001 по сравнению с глипизидом.
b.i.d. — два раза в день; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; NR — не указано; o.d. — один раз в день; t.i.d. — три раза в день.

глиптина к той же или меньшей дозировке ингибитора α-глюкозидазы приводило к значимому снижению уровня HbA_{1c} по сравнению с исходным через 3 месяца (табл. 2) [57]. У пациентов с ожирением, не достигших целевых значений гликемии на фоне инсулинотерапии (с метформином или без него), добавление алоглиптина без коррекции дозы инсулина привело к значимому по сравнению с добавле-

нием плацебо снижению уровня HbA_{1c} (табл. 2) [48]. В двух проведенных исследованиях оценивали тройную комбинацию пероральных сахароснижающих препаратов. При добавлении одновременно алоглиптина и пиоглитазона к монотерапии метформином через 26 недель было отмечено более выраженное улучшение гликемического контроля по сравнению с присоединением одного из

этих препаратов [58]. Кроме того, добавление алоглиптина к комбинации метформина и пиоглитазона сопровождалось более выраженным улучшением гликемии через 52 недели, чем титрование дозы пиоглитазона [59].
 Наконец, в исследовании по оценке эффективности комбинированной терапии в качестве стартовой у пациентов, ранее не получавших сахароснижающих препаратов и не

достигших адекватного гликемического контроля на диете / физических нагрузках, было показано, что одно-временное назначение алоглиптина 25 мг и пиоглитазона приводит к значимому снижению уровней HbA_{1c} и ГПН по сравнению с монотерапией каждым из препаратов (табл. 2) [60].

3.3. Устойчивость эффекта

В исследованиях продолжительностью 1–2 года было показано, что эффективность алоглиптина сохраняется на протяжении длительного времени. В ряде исследований по комбинированной терапии, помимо основного исследования продолжительностью 12–26 недель (см. раздел 3.2), была открытая продленная фаза до года [50, 52, 54, 55, 59]. Достигнутое исходно, на фоне назначения алоглиптина, улучшение гликемического контроля сохранялось; уровни HbA_{1c} и ГПН на протяжении всего исследования были значимо ниже по сравнению с исходными показателями. Динамика уровня HbA_{1c} через год после присоединения алоглиптина 25 мг в среднем составила от –0,58 до –0,89 % [50, 52, 54, 55]. В группе пациентов пожилого возраста было показано, что монотерапия алоглиптином через год лечения не уступает по эффективности глипизиду (см. раздел 3.1) [46]. Кроме того, в исследовании, сравнивающем эффективность алоглиптина и глипизида при добавлении к монотерапии метформинном, было отмечено, что сахароснижающее действие алоглиптина сохраняется на протяжении двух лет терапии и не уступает глипизиду (см. раздел 3.2) [56].

3.4. Отдельные группы пациентов

3.4.1. Пациенты пожилого возраста

В обобщенном анализе результатов шести рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований сравнивали показатели, полученные в группах пожилых (средний возраст 70 лет; n = 455) и более молодых пациентов (средний возраст 52 лет; n = 1911) [61]. Продолжительность исследований составляла 26 недель, за исключением одного — длительностью 12 недель, и во всех работах изучали монотерапию алоглиптином или комби-

нацию алоглиптина с метформинном, пиоглитазоном, глибенкламидом или инсулином. Снижение уровней HbA_{1c} и ГПН было сопоставимым в обеих возрастных группах. Динамика HbA_{1c} на фоне терапии алоглиптином 12,5 и 25 мг в среднем составила –0,7 и –0,8 % соответственно в старшей возрастной группе и –0,5 и –0,6 % соответственно в группе более молодого возраста [61].

По результатам исследования, проведенного в группе пациентов 65–90 лет (средний возраст 70 лет) с умеренной гипергликемией, было показано, что монотерапия алоглиптином 25 мг не уступает терапии глипизидом в отношении снижения уровня HbA_{1c} (табл. 1) [46].

3.5. Функция β-клеток поджелудочной железы

По данным клинических исследований, терапия алоглиптином, как правило, приводила к значимому снижению соотношения проинсулина к инсулину и увеличению НОМА-β по сравнению с плацебо [44, 45, 50, 54, 55, 58, 59]. Полученные результаты позволяют предположить, что алоглиптин способствует улучшению функции β-клеток поджелудочной железы. И напротив, алоглиптин не оказывал существенного влияния по сравнению с плацебо на НОМА-R, что свидетельствует об отсутствии влияния на резистентность к инсулину.

3.6. Влияние на липиды

ГПП-1 участвует в метаболизме липидов, поэтому терапия, основанная на инкретинах, может улучшать показатели липидного спектра и снижать постпрандиальный уровень липопротеинов, насыщенных триглицеридами [64–66]. В большинстве исследований [45, 46, 67], но не во всех [44], было отмечено снижение уровня триглицеридов на фоне терапии алоглиптином у пациентов с

сахарным диабетом. Так, по данным 16-недельного рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования, монотерапия алоглиптином в дозе 25 мг сопровождалась снижением уровня триглицеридов постпрандиально (возрастающая площадь под кривой «концентрация-время») на –3,5 ммоль/л•ч по сравнению с плацебо (p < 0,001) и уровня аполипопротеина В-48 хиломикроннов постпрандиально на –0,6 мг/л•ч (p = 0,028) [67]. Также отмечалось снижение уровня триглицеридов натощак. Комбинация алоглиптина и пиоглитазона не приводила к дальнейшему снижению уровня триглицеридов, однако сопровождалась повышением уровня липопротеинов высокой плотности по сравнению с монотерапией алоглиптином [67]. В исследованиях по комбинированной терапии добавление алоглиптина к терапии метформинном, пиоглитазоном, глибенкламидом или воглибозой не приводило к изменению уровня триглицеридов [50, 51, 54, 55, 68].

В целом алоглиптин не оказывает существенного влияния на другие показатели липидного спектра, однако его применение сопровождалось положительной динамикой общего холестерина и липопротеинов низкой плотности по сравнению с воглибозой [44, 55]. Кроме того, в исследовании с участием здоровых добровольцев было показано, что при приеме алоглиптина происходит не только снижение постпрандиального уровня липопротеинов, богатых триглицеридами, но и уменьшение эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с постпрандиальной липемией [69].

4. Безопасность и переносимость

4.1. Переносимость

По данным исследований продолжительностью до двух лет, алоглип-

Таблица 3. Нежелательные явления, возникшие после начала лечения в исследованиях II и III фаз с применением алоглиптина [70]

Нежелательное явление	Доля пациентов		
	Алоглиптин 12,5 или 25 мг (n = 6354)	Препарат сравнения (n = 2257)	Плацебо (n = 793)
Любые нежелательные явления	66,6	68,6	64,8
Смерть	0,1	0,2	0
Серьезные нежелательные явления	4,4	5,2	3,2
Нежелательные явления, приведшие к досрочному прекращению участия в исследовании	3,9	5,8	2,3

тин в целом характеризуется хорошим профилем безопасности как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами у пациентов с СД 2 типа [43–45, 47–56, 58–60], в том числе старшего возраста [46, 61]. Развитие нежелательных явлений не было дозозависимым [44, 70], и большинство побочных эффектов были легкой или умеренной интенсивности [70]. В проведенных плацебо-контролируемых исследованиях частота возникновения нежелательных явлений, а также число пациентов, досрочно выбывших из исследования из-за развития нежелательных явлений, была сопоставима в группе терапии алоглиптином и плацебо [44, 45]. По данным объединенного анализа, включавшего результаты 13 плацебо-контролируемых исследований с препаратом сравнения II и III фазы, частота возникновения нежелательных явлений в ходе лечения была сопоставима между группами как на монотерапии алоглиптином, так и на комбинации препаратов [70]. Частота серьезных нежелательных явлений и число пациентов, досрочно прекративших лечение вследствие развития побочного явления, на фоне терапии алоглиптином была несколько выше по сравнению с группой плацебо, однако ниже, чем в группах с использованием препарата сравнения (табл. 3) [70]. По результатам мета-анализа 10 двойных слепых контролируемых исследований не было выявлено отличий по числу пациентов, досрочно прекративших лечение из-за развития нежелательных явлений, в группах терапии алоглиптином и сравнения (включая плацебо или препараты сравнения) (отношение шансов [ОШ] = 0,83; 95 % ДИ 0,61–1,58 для алоглиптина 12,5 мг; ОШ = 0,98; 95 % ДИ 0,44–1,58 для алоглиптина 25 мг) [43]. В проведенном обобщенном анализе 13 исследований были выделены наиболее распространенные побочные эффекты при применении алоглиптина (возникали у ≥ 5 % пациентов, получавших алоглиптин 25 мг, или чаще, чем на терапии плацебо / препаратом сравнения): головная боль, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей (табл. 4) [70].

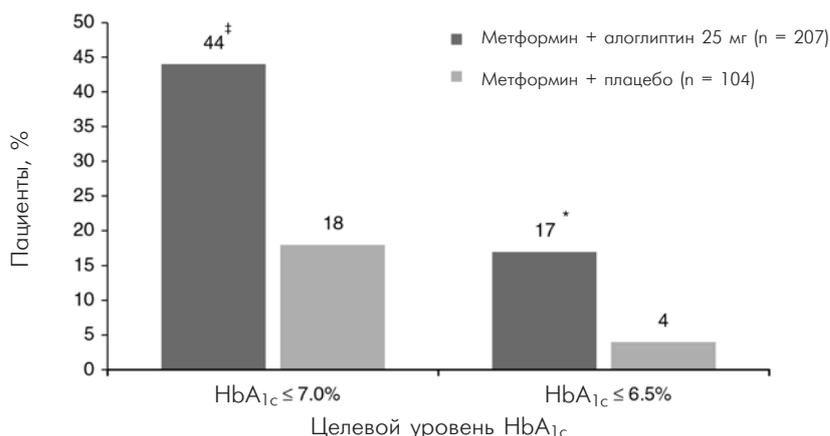


Рисунок. Эффект добавления алоглиптина пациентам, не достигшим целевых показателей гликемического контроля на монотерапии метформином [49]

* $p = 0,013$.

^z $p < 0,001$ по сравнению с плацебо.

Таблица 4. Наиболее часто встречающиеся нежелательные явления исследований II и III фаз с применением алоглиптина (> 3 % пациентов в любой из групп) [70]

Нежелательное явление	Доля пациентов		
	Алоглиптин 12,5 или 25 мг (n = 6354)	Препарат сравнения (n = 2257)	Плацебо (n = 793)
Головная боль	5,1	5,0	3,8
Инфекции верхних дыхательных путей	5,0	4,2	4,5
Назофарингит	5,3	4,4	4,4
Инфекции мочевых путей	4,2	4,1	4,4
Артериальная гипертензия	3,7	4,5	3,3
Диарея	3,7	5,4	4,0
Боль в спине	3,4	3,8	2,4
Грипп	2,7	3,8	2,1
Артралгия	2,7	3,2	2,5
Дислипидемия	2,0	3,9	1,5
Головокружение	2,4	3,0	2,4
Гипергликемия	1,0	1,9	4,0
Гипогликемия	0,4	3,5	0,0

По данным мета-анализа 10 исследований не было выявлено значимых отличий между группами, получавшими алоглиптин 12,5 или 25 мг, и контрольной (включая плацебо и препараты сравнения) по частоте возникновения отдельных нежелательных явлений, в том числе гипогликемии, головной боли, назофарингита, инфекций верхних дыхательных путей, поражений кожи / подкожной клетчатки, диареи или других явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, артралгий, периферических отеков, артериальной гипертензии, инфекций/инвазий, инфекций мочевыводящих путей, гриппа и бронхита [43].

4.1.1. Гипогликемии

При применении иДПП-4 стимуляция секреции инсулина происходит глюкозозависимо, поэтому риск гипогликемии на фоне терапии препаратами этого класса минимальный [71]. С учетом механизма действия, риск возникновения гипогликемии

на фоне терапии алоглиптином низкий [44, 45, 72], в том числе у пациентов старшего возраста [46, 61]. По данным 12-недельного исследования, монотерапия алоглиптином в дозе 12,5 и 25 мг не сопровождалась возникновением гипогликемий [44] и, по результатам 26-недельного исследования, приводила к возникновению гипогликемий легкой/средней тяжести только у 1,5–3,0 % больных [45].

В среднем частота гипогликемии в разных исследованиях с применением алоглиптина в монотерапии или комбинации с другими препаратами составляла 3,57 % (СО = 4,76) [72]. Чаще всего гипогликемии развивались при назначении алоглиптина в комбинации с производными сульфонилмочевины [51]. Добавление алоглиптина к инсулинотерапии не сопровождалось повышением риска гипогликемий [48]. В клинических исследованиях на фоне терапии алоглиптином тяжелые гипогликемии развивались крайне редко

и преимущественно у пациентов, получавших алоглиптин в составе тройной терапии с метформином и пиоглитазоном (3 больных) [58, 59]. Согласно результатам двухлетнего исследования, эпизоды гипогликемии возникали значительно реже на фоне терапии алоглиптином 12,5 или 25 мг по сравнению с глипизидом при добавлении к предшествующей монотерапии метформином (2,5, 1,4 и 23,2 % соответственно) [56].

По данным мета-анализа 10 исследований, существенных отличий по частоте возникновения гипогликемий между группами терапии алоглиптином и контрольной (терапия плацебо или препаратом сравнения) не отмечено: для алоглиптина 12,5 мг ОШ составило 0,87 (95 % ДИ 0,20–3,69), для алоглиптина 25 мг — 0,97 (95 % ДИ 0,23–4,01) [43]. Значимых отличий по частоте гипогликемий между пациентами молодого и пожилого возраста не было [61]. В одном из исследований с участием только пациентов старшего возраста частота гипогликемий, зафиксированных измерениями на глюкометре, на терапии алоглиптином была ниже по сравнению с терапией глипизидом (5,4 по сравнению с 26,0 %) [46].

4.1.2. Масса тела

Терапия алоглиптином в дозе 25 мг как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами не оказывает существенного влияния на вес [43, 45, 48–50, 53, 56, 58, 59], в том числе у пациентов старшего возраста [46, 61]. Динамика массы тела на фоне терапии алоглиптином 25 мг составляла от –0,7 до 1,1 кг [58, 59]. В отдельных работах была отмечена статистически значимая прибавка веса на терапии алоглиптином в отличие от снижения веса в группе сравнения ($p < 0,05$). Однако динамика абсолютных показателей веса были незначительной: 0,2–0,68 кг [44, 51, 54]. Напротив, в группе пациентов, получавших алоглиптин, произошло некоторое снижение массы тела в отличие от группы, получавшей глипизид, где вес увеличился: динамика составила у пациентов старшего возраста через год наблюдения 0,62 кг в группе алоглиптина 25 мг и 0,60 кг —

в группе глипизид ($p < 0,001$) [46]; и через два года лечения у взрослых –0,89 кг — в группе алоглиптина 25 мг и 0,95 кг — глипизид при добавлении к предшествующей терапии метформином ($p < 0,001$) [56]. По данным мета-анализа 10 исследований, значимых отличий динамики веса между терапией алоглиптином 25 мг и контрольной группой (с применением плацебо или препарата сравнения) не было [43]. Терапия алоглиптином 12,5 мг сопровождалась некоторой прибавкой веса (SMD по сравнению с контрольной группой 0,20, 95 % ДИ 0,06–0,33), однако исследования были неоднородными [43].

4.2. Кардиоваскулярная безопасность

Кардиоваскулярную безопасность терапии алоглиптином при СД 2 типа оценивали в объединенном анализе 11 клинических исследований II и III фаз [73]. В исследованиях продолжительностью 12–52 недели пациенты были рандомизированы в группу терапии алоглиптином 12,5 или 25 мг ($n = 4168$; 2023 пациенто-лет) или препаратом сравнения ($n = 1860$; 966 пациенто-лет). Препаратами сравнения служили метформин, производные сульфонилмочевины, пиоглитазон или инсулин ($n = 1169$; 793 пациенто-лет) или плацебо ($n = 691$; 263 пациенто-лет). Первичной конечной точкой была частота крупных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), представляющая комбинацию событий: смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) или нефатального инсульта. По результатам анализа, не было отличий по частоте развития первичной конечной точки между пациентами, получавшими алоглиптин (13 МАСЕ, 2023 пациенто-лет) или препарат сравнения (10 МАСЕ, 966 пациенто-лет): отношение рисков составило 0,635 (односторонний ДИ 97,5 % 0,0–1,406). Также не было значимых отличий между группами по частоте развития не крупных сердечно-сосудистых событий (таких как аритмии, стенокардия, сердечная недостаточность); 10 случаев зарегистрировано в группе алоглиптина и 3 — в группе сравнения ($p = 0,263$) [73].

Пациенты, включенные в данный анализ, относились к группе умеренного сердечно-сосудистого риска, и частота сердечно-сосудистых событий была достаточно низкой. Для получения дополнительной информации было проведено 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 [68]. Пациенты с СД 2 типа, перенесшие острый ИМ или нестабильную стенокардию в течение предшествовавших 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). Терапия алоглиптином была не хуже по сравнению с плацебо в отношении частоты возникновения крупных сердечно-сосудистых событий. Первичная конечная точка развилась у 305 пациентов в группе терапии алоглиптином (11,3 %) и у 316 пациентов (11,8 %) — в группе плацебо. Отношение рисков 0,96, а верхняя граница одностороннего ДИ составила 1,16, что соответствовало установленной границе $\leq 1,3$ для дизайнера с не меньшей эффективностью препарата по сравнению с контрольным. Динамика уровня HbA_{1c} по сравнению с исходным составила –0,33 % в группе терапии алоглиптином и +0,03 % — в группе плацебо ($p < 0,001$) [68].

Дополнительные данные были получены в недавно завершившемся двухлетнем исследовании, в котором к предшествующей терапии метформином пациентам добавляли алоглиптин или метформин [56]. МАСЕ развились у 0,7 % пациентов в группе терапии алоглиптином 12,5 мг, у 0,9 % — алоглиптином 25 мг и у 1,3 % — глипизидом [56]. В целом результаты обобщенного анализа исследований EXAMINE и двухлетнего исследования по сравнению с глипизидом свидетельству-

ют о кардиоваскулярной безопасности алоглиптина у пациентов с СД 2 типа.

5. Заключение

Алоглиптин является высокоселективным ингибитором ДПП-4. В клинических исследованиях продолжительностью до двух лет применение алоглиптина как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами привело к существенному улучшению гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа, в том числе в пожилом возрасте. Применение алоглиптина сопровождается низким риском гипогликемий и отсутствием прибавки веса. У пациентов из группы очень высокого кардиоваскулярного риска применение алоглиптина не сопряжено с повышением риска сердечно-сосудистых событий.

Литература

- Asian Association for the Study of Diabetes. Promoting research for better diabetes care in Asia: Kyoto Declaration on Diabetes // *J Diabetes Investig* 2013; 4: 222.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 6th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2013. Available from www.idf.org/diabetesatlas [Last accessed 13 December 2013].
- Schunk M, Reitmair P, Schipf S, et al. Health-related quality of life in subjects with and without type 2 diabetes: pooled analysis of five population-based surveys in Germany // *Diabet Med* 2012; 29: 646–53.
- Hotta N, Nakamura J, Iwamoto Y, et al. Causes of death in Japanese diabetics: a questionnaire survey of 18,385 diabetics over a 10-year period // *J Diabetes Investig* 2010; 1: 66–76.
- Hex N, Bartlett C, Wright D, et al. Estimating the current and future costs of type 1 and type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs // *Diabet Med* 2012; 29: 855–62.
- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care* 2013; 36: 1033–46.
- Lee CM, Colagiuri R, Magliano DJ, et al. The cost of diabetes in adults in Australia // *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 385–90.
- Barnett G. Economic and social impact of diabetes, what to do (abstract HE-02-3) // *J Diabetes Investig* 2012; 3(Suppl 1): 67.
- Bailey T. Options for combination therapy in type 2 diabetes: comparison of the ADA/EASD position statement and AACE/ACE algorithm // *Am J Med* 2013; 126: S10–20.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *JAMA* 1999; 281: 2005–12.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–79.
- Chow FCC, Chan S-P, Hwu C-M, et al. Challenges in achieving optimal glycemic control in type 2 diabetes patients with declining renal function: the Southeast Asia perspective // *J Diabetes Investig* 2012; 3: 481–9.
- Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes // *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66: S37–43.
- Fukushima M, Aoyama S, Taniguchi A, Seino Y. Clinical characteristics of Asian diabetics: in view of insulin secretory defect and insulin resistance (abstract CS-15-4) // *J Diabetes Investig* 2012; 3(Suppl 1): 54.
- Iwahashi H, Okauchi Y, Ryo M, et al. Insulin-secretion capacity in normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and diabetes in obese and non-obese Japanese patients // *J Diabetes Investig* 2012; 3: 271–5.
- Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: similarities and differences // *J Diabetes Investig* 2010; 1: 8–23.
- Seino Y, Yabe D. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagonlike peptide-1: incretin actions beyond the pancreas // *J Diabetes Investig* 2013; 4: 108–30.
- Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action // *Cell Metab* 2013; 17: 819–37.
- Cox ME, Rowell J, Corsino L, Green JB. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: safety, tolerability, and efficacy // *Drug Healthc Patient Saf* 2010; 2: 7–19.
- Gooen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 1061–72.
- Yabe D, Seino Y. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and prevention of bone fractures: effects beyond glycemic control // *J Diabetes Investig* 2012; 3: 347–8.
- Ahren B. DPP-4 inhibition and islet function // *J Diabetes Investig* 2012; 3: 3–10.
- Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment // *Endocr Rev* 2007; 28: 187–218.
- Feng J, Zhang Z, Wallace MB, et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV // *J Med Chem* 2007; 50: 2297–300.
- Christopher R, Covington P, Davenport M, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects // *Clin Ther* 2008; 30: 513–27.
- Moritoh Y, Takeuchi K, Asakawa T, et al. Chronic administration of alogliptin, a novel, potent, and highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improves glycemic control and beta-cell function in obese diabetic ob/ob mice // *Eur J Pharmacol* 2008; 588: 325–32.
- Lee B, Shi L, Kassel DB, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy profiles of alogliptin, a novel inhibitor of dipeptidyl peptidase-4, in rats, dogs, and monkeys // *Eur J Pharmacol* 2008; 589: 306–14.
- Asakawa T, Moritoh Y, Kataoka O, et al. A novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, alogliptin (SYR-322), is effective in diabetic rats with sulfonylurea-induced secondary failure // *Life Sci* 2009; 85: 122–6.
- Shah Z, Kampfrath T, Deiluiis JA, et al. Long-term dipeptidyl-peptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis // *Circulation* 2011; 124: 2338–49.
- Ta NN, Schuyler CA, Li Y, et al. DPP-4 (CD26) inhibitor alogliptin inhibits atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice // *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 58: 157–66.
- Ta NN, Li Y, Schuyler CA, et al. DPP-4 (CD26) inhibitor alogliptin inhibits TLR4-mediated ERK activation and ERK-dependent MMP-1 expression by U937 histiocytes // *Atherosclerosis* 2010; 213: 429–35.
- Covington P, Christopher R, Davenport M, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes // *Clin Ther* 2008; 30: 499–512.
- Karim A, Covington P, Christopher R, et al. Pharmacokinetics of alogliptin when administered with food, metformin, or cimetidine: a two-phase, crossover study in healthy subjects // *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 46–58.
- Karim A, Bridson W, Fleck P, et al. Disposition of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor [¹⁴C] alogliptin benzoate ([¹⁴C]SYR-322) after oral administration to healthy male subjects [abstract] // *AAPSJ* 2007; 9: T3552.
- Karim A, Fleck P, Harrell RE, et al. Effects of age, race and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of alogliptin, a novel and highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in healthy subjects [abstract PI-14] // *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(Suppl): S13.
- Karim A, Laurent A, Munsaka M, et al. Coadministration of pioglitazone or glyburide and alogliptin: pharmacokinetic drug interaction assessment in healthy participants // *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 1210–19.
- Karim A, Harris S, Fleck P, et al. Effect of fluconazole, ketoconazole, and gemfibrozil on the pharmacokinetics of alogliptin benzoate (SYR-322) in healthy subjects [abstract 105] // *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1207.
- Karim A, Fleck P, Harris S, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between multiple doses of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor alogliptin and digoxin in healthy subjects [abstract PI-13] // *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(Suppl): S12–13.
- Karim A, Chiselko P, Fleck P, et al. Lack of effect of cyclosporine on the singledose pharmacokinetics of alogliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in healthy male subjects [abstract PI-15] // *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(Suppl): S13.
- Karim A, Copa A, Fleck P, et al. Effect of alogliptin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of norethindrone and ethinyl estradiol (Ortho-Novum1/35) in healthy adult female subjects [abstract PI-16] // *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(Suppl): S14.

41. Karim S, Fleck P, Harris S, et al. Assessment of drug interaction between alogliptin, a highly selective dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, and atorvastatin in healthy subjects [abstract PI-17] // *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(Suppl): S14.
42. Karim A, Harris S, Fleck P, et al. Assessment of drug interactions between alogliptin benzoate (SYR-322), a highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and warfarin at steady state [abstract 106] // *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1207.
43. Berhan A, Berhan Y. Efficacy of alogliptin in type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies // *BMC Endocr Disord* 2013; 13: 9.
44. Seino Y, Fujita T, Hiroi S, et al. Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study // *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1781–92.
45. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Care* 2008; 31: 2315–17.
46. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study // *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 906–14.
47. Kutoh E, Ukai Y. Alogliptin as an initial therapy in patients with newly diagnosed, drug naïve type 2 diabetes: a randomized, control trial // *Endocrine* 2012; 41: 435–41.
48. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia // *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 1145–52.
49. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Int J Clin Pract* 2009; 63: 46–55.
50. Seino Y, Miyata Y, Hiroi S, et al. Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study // *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 927–36.
51. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy // *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 167–76.
52. Seino Y, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin added to sulfonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study // *J Diabetes Invest* 2012; 3: 517–25.
53. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2361–71.
54. Kaku K, Itayasu T, Hiroi S, et al. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study // *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 1028–35.
55. Seino Y, Fujita T, Hiroi S, et al. Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension // *Curr Med Res Opin* 2011; 27(Suppl 3): 21–9.
56. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared to glipizide over 2 years when used in combination with metformin [poster 66–LB]. 73rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association. 2013 Jun 21–5; Chicago, USA. Available from: <http://ada.appispr.org/epsSearch.cfm?compid=1>.
57. Masuda K, Aoki K, Kamiko K, et al. Glycemic control after addition of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes showing inadequate response to thrice-a-day treatment with alpha-glucosidase inhibitors // *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1111–18.
58. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes // *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1615–22.
59. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study // *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 1088–96.
60. Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J, et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care* 2010; 33: 2406–8.
61. Pratley RE, McCall T, Fleck PR, et al. Alogliptin use in elderly people: a pooled analysis from phase 2 and 3 studies // *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 2011–19.
62. Fujii Y, Abe M, Higuchi T, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis // *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 259–67.
63. Nakamura Y, Inagaki M, Shimizu T, et al. Long-term effects of alogliptin benzoate in hemodialysis patients with diabetes: a 2-year study // *Nephron Clin Pract* 2013; 123: 46–51.
64. Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes // *Diabetologia* 2006; 49: 2049–57.
65. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, et al. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 366–73.
66. Xiao C, Bandsma RH, Dash S, et al. Exenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, acutely inhibits intestinal lipoprotein production in healthy humans // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1513–19.
67. Eliasson B, Moller-Goede D, Eeg-Olofsson K, et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomized double-blind placebo-controlled study // *Diabetologia* 2012; 55: 915–25.
68. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–35.
69. Noda Y, Miyoshi T, Oe H, et al. Alogliptin ameliorates postprandial lipemia and postprandial endothelial dysfunction in non-diabetic subjects: a preliminary report // *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 8.
70. Vipidia: EPAR — Public assessment report. European Medicines Agency. 2013. Available from: www.ema.europa.eu [Last accessed 22 November 2013].
71. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, et al. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits // *Diabetes Care* 2010; 33: 428–33.
72. Capuano A, Sportiello L, Maiorino MI, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy—focus on alogliptin // *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 989–1001.
73. White WB, Pratley R, Fleck P, et al. Cardiovascular safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 668–73.
74. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of < 7 % in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 594–603.
75. Kim YG, Hahn S, Oh TJ, et al. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis // *Diabetologia* 2013; 56: 696–708.
76. Iwasaki M, Hoshian F, Tsuji T, et al. Predicting efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: association of glycated hemoglobin reduction with serum eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid levels // *J Diabetes Investig* 2012; 3: 464–7.
77. Senmaru T, Fukui M, Kobayashi K, et al. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor is effective in patients with type 2 diabetes with high serum eicosapentaenoic acid concentrations // *J Diabetes Investig* 2012; 3: 498–502.
78. Kubota A, Matsuba I, Saito T, et al. Secretory units of islets in transplantation index is a useful clinical marker to evaluate the efficacy of sitagliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus // *J Diabetes Investig* 2011; 2: 377–80.
79. Kubota A, Yabe D, Kanamori A, et al. Factors influencing durability of the glucose-lowering effect of sitagliptin combined with a sulfonylurea // *J Diabetes Investig* 2013. [Epub ahead of print].
80. Kozawa J, Kitamura T, Nishizawa H, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors are effective in Japanese type 2 diabetic patients with sustained endogenous insulin-secreting capacity, a higher body mass index and insulin resistance // *J Diabetes Investig* 2013; 4: 190–4.

НОВЫЙ

Випидия

алоглиптин



Высокая
кардио-
безопасность

Сахарный диабет 2 типа ВСЁ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Уникальный ингибитор ДПП-4, показавший высокую кардиологическую безопасность у пациентов с СД 2 типа, недавно перенёвших острый коронарный синдром¹
- Уникальный ингибитор ДПП-4, превосходящий препарат сульфонилмочевины (глипизид) по длительности удержания гликемического контроля²

¹ White W.B. et al N. Engl. J. Med. 2013; 369:1327-1335. ² Del Prato S. et al Poster presented at the 74th Scientific Session of the ADA 2013. Poster 66-LB

Сокращённая информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ. МНН: Алоглиптин. Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг, 25 мг. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Способ применения и дозы. Препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии или в дополнение к метформину, тиазолидиндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трехкомпонентной комбинации с метформин, тиазолидиндион или инсулином. Препарат Випидия может приниматься независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшать для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата

Випидия с метформин и тиазолидиндион. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформин и производным сульфонилмочевины не исследовались. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекции дозы препарата Випидия не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия составляет 12,5 мг один раз в сутки. Не требуется коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекция дозы препарата Випидия у пациентов старше 65 лет. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания: повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV по функциональной классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); тяжелая печеночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжелая почечная недостаточность; беременность, период грудного

вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. Побочное действие (частое): Головная боль, боль в эпигастральной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, ларингит. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью: Острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформин и тиазолидиндион. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1
тел.: +7 (495) 933 55 11
факс: +7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы:
ноябрь, 2014



Глибенкламид и производные сульфонилмочевины в свете положений доказательной медицины

Kreutz R., Borchard U., Füchtenbusch M., Fadeyev V. Sulphonylureas and particularly glibenclamide in the light of evidence based medicine

Введение

Проблема безопасности препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) обсуждается достаточно давно и с новой силой с тех пор, как появились новые классы сахароснижающих препаратов, в частности препаратов инкретинового ряда, которые по многим характеристикам стали рассматриваться как альтернатива ПСМ. Ключевым лимитирующим фактором широкого использования препаратов инкретинового ряда пока является их стоимость, в связи с чем их доля в упаковках среди других таблетированных сахароснижающих препаратов на российском фармацевтическом рынке на сегодняшний день не превышает 2–4 %, а среди таблетированных препаратов с большим отрывом доминируют метформин и ПСМ, при этом нужно понимать, что в ближайшее время эта ситуация вряд ли изменится. Очевидно, что в стоимость лечения какого-либо заболевания входит не только номинальная цена собственно лекарственного препарата, но и все последствия его использования, как положительные, так и отрицательные, включая затраты на лечение осложнений. На этом фоне конкуренция инновационного и дорогого препарата с препаратом достаточно новым и относительно дешёвым (чего, кстати, не скажешь обо всех оригинальных ПСМ) так или иначе будет упираться в доказательность и соотношение его эффективности, безопасности и цены.

Дискуссия о так называемом «втором препарате», т. е. препарате, который наиболее оптимально

добавлять к метформину — практически общепринятому базовому препарату, пришлась на период, когда несколько пошатнулась так называемая глюкозоцентрическая теория, согласно которой жесткая компенсация СД-2 по гликемическому компоненту вроде бы должна благоприятно отражаться на риске макрососудистых осложнений. Сразу в нескольких многоцентровых проспективных исследованиях, при этом с совершенно разным дизайном, это не подтвердилось. Кроме того, стало понятно, что для того, чтобы доказать кардиопротективные свойства сахароснижающего препарата (или, лучше сказать, его сахароснижающего эффекта), нужно достаточно много времени, скорее всего, не меньше 10 лет. Совершенно очевидно, что 10 лет — это очень большой срок для современной бурно развивающейся фармацевтической промышленности, которая создаёт всё новые молекулы, и это очень большой срок для бурно растущей заболеваемости сахарным диабетом, десятилетний прогноз для которой весьма печален. Таким образом, на сегодняшний день фармацевтический прогресс существенно опережает временные возможности доказательной оценки свойств новых сахароснижающих препаратов. Фармацевтический рынок не будет ждать 10 и более лет, прежде чем начать продвижение лекарственных препаратов.

Но и этим все проблемы, увы, не ограничиваются! Несмотря на то что на сегодняшний день в одной только базе данных PubMed можно найти около 7 тыс. одних

только двойных слепых исследований, посвященных лечению диабета, на проверку оказывается, что лобовых сравнений (head-to-head) различных сахароснижающих препаратов достаточно мало. Обычно выводы о преимуществах того или иного препарата делаются на основании косвенных ретроспективных данных или, по крайней мере, на основании непрямых проспективных сравнений.

Приведенная статья суммирует результаты прошедшего в рамках съезда Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) в Вене в октябре 2014 г. симпозиума, на котором выступали её авторы. К единому мнению их дискуссия не пришла, но, по крайней мере, все были солидарны в том, что все имеющиеся на сегодня сахароснижающие препараты имеют свою более или менее очерченную клиническую нишу и ни один из них не может претендовать на универсальность.

В этой статье обсуждается научная подоплека вопроса безопасности ПСМ в свете положений доказательной медицины. Вначале это будет обзор клинических исходов, в отношении которых доказано, что они связаны с сахарным диабетом. На втором этапе основное внимание будет уделено данным ретроспективных исследований, посвященных этой проблеме. На третьем этапе будут оценены данные по производным сульфонилмочевины и, в частности, глибенкламиду, полученные в ходе современных проспективных, рандомизированных, контролируемых клинических исследований.

Положение 1

Согласно результатам многочисленных рандомизированных, контролируемых клинических исследований ежегодная смертность среди пациентов с сахарным диабетом составляет 2,2 %.

Обоснование

Сахарный диабет 2 типа — это хроническое заболевание, которое вызывает многочисленные нарушения обмена веществ. Они, в свою очередь, в конечном итоге могут приводить к развитию различных осложнений (микро- и макрососудистых), сердечной недостаточности, инфекциям, онкологическим заболеваниям и смерти.

Положение 2

В рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях было показано, что в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности монотерапия производными сульфонилмочевины, в частности глибенкламидом, так же эффективна и безопасна, как и другие виды сахароснижающей терапии.

Обоснование

В недавно опубликованном Кокрановском обзоре Hemmingsen [13] и соавт. отобрали 72 клинических исследования, в которых участвовали 22 589 человек. Из них 9707 пациентам было назначено одно из производных сульфонилмочевины, а 12 805 пациентов (на другой терапии) составили группу контроля. На основании этих данных авторы провели мета-анализ сравнительной эффективности производных сульфонилмочевины. Они разделили группу производных сульфонилмочевины на три подгруппы: первое, второе и третье поколения производных сульфонилмочевины (ПСМ). В группу первого поколения ПСМ они включили ацетогексамид, карбутамид, хлорпропамид, толбутамид и толазамид; в группу второго поколения ПСМ были включены глибенкламид, глиборнурид, гликлазид немедленного высвобождения и глипизид немедленного высвобождения; в группу

Таблица 1. Ежегодная распространенность основных исходов СД2 по данным проспективных, рандомизированных, контролируемых клинических исследований

Исследование	Показатели/год						
	ОС	Смерть из-за ССЗ	ИМ (летальный/нелетальный)	Инсульт (летальный/нелетальный)	СН (летальная/нелетальная)	Рак	Инфекции
ACCORD [1]	1,28	0,64	1,26	0,36	0,77	0,36	НС
UKPDS 33 (ПСМ-ИНС) [2]	2,05	1,10	1,62	1,19	0,34	0,73	НС
UKPDS 34 (МЕТ) [3]	3,40	НС	3,04	1,04	0,23	0,32	НС
ADVANCE [4]	1,85	0,97	0,55	0,76	0,81	0,43	НС
VADT [5]	1,98	0,67	1,42	0,44	1,58	0,45	НС
ADOPT [6]	0,44	НС	0,31	0,54	0,23	0,74	НС
RECORD [7]	1,76	3,40	0,72	1,57	0,54	1,64	НС
PRO-ACTIVE [8]	3,93	0,84	2,33	1,15	2,86	1,34	НС
ORIGIN [9]	2,46	1,49	2,72	0,47	0,84	1,23	НС
SAVOR TIMI 53 [10]	2,30	2,30	1,57	0,86	1,49	1,99	3,37
EXAMINE [11]	4,04	3,00	4,46	0,76	НС	1,31	НС
ALECARDIO [12]	1,32	0,97	2,12	0,46	1,02	НС	НС
Всего	2,23	1,54	1,84	0,80	0,97	0,92	3,37

ОС — общая смертность; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; ИМ — инфаркт миокарда; СН — сердечная недостаточность; НС — не сообщается; ПСМ/ИНС — производные сульфонилмочевины / инсулин; МЕТ — метформин.

Таблица 2. Сравнение влияния монотерапии ПСМ второго поколения и других видов противодиабетической терапии на смертность от всех причин

Объект сравнения	Количество исследований	ПСМ, n/N	Сравнение, n/N	ОР (RR)	95 % ДИ	Достоверность
ПЛА	1	2/104	0/101	4,86	0,24–99,94	1,0
МЕТ	6	32/1,785	33/1,770	0,98	0,61–1,58	0,68
ТИАЗ	6	40/2,393	43/2,562	0,92	0,60–1,41	0,62
ИНС	4	122/675	184/964	0,96	0,79–1,18	0,64
ИНКР	2	9/685	7/818	1,39	0,52–3,68	0,63

ПЛА — плацебо; МЕТ — метформин; ТИАЗ — тиазолидиндионы; ИНС — инсулин; ИНКР — терапия на основе инкретинов.

Таблица 3. Сравнение влияния монотерапии ПСМ второго поколения и других видов противодиабетической терапии на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний

Объект сравнения	Количество исследований	ПСМ, n/N	Сравнение, n/N	ОР (RR)	95 % ДИ	Достоверность
МЕТ	6	9/1,758	6/1,770	1,47	0,54–4,01	0,52
ТИАЗ	7	12/2,393	9/2,562	1,30	0,55–3,07	0,62
ИНС	4	69/675	104/911	0,96	0,73–1,28	0,61
ИНКР	1	0/139	0/272	0,0	0,0–0,0	–

МЕТ — метформин; ТИАЗ — тиазолидиндионы; ИНС — инсулин; ИНКР — терапия на основе инкретинов.

Таблица 4. Сравнение влияния монотерапии ПСМ второго поколения и других видов противодиабетической терапии на нефатальные макрососудистые исходы

Объект сравнения	Количество исследований	ПСМ, n/N	Сравнение, n/N	ОР (RR)	95 % ДИ	Достоверность
МЕТ	3	50/1,503	76/1,515	0,67	0,48–0,93	0,02
ТИАЗ	6	116/2,291	134/2,309	0,91	0,62–1,33	0,09
ИНКР	1	14/139	17/272	1,61	0,82–3,17	0,17

МЕТ — метформин; ТИАЗ — тиазолидиндионы; ИНКР — терапия на основе инкретинов.

третьего поколения ПСМ вошли гликлазид модифицированного высвобождения, глимеширид и глипизид (гастроинтестинальная терапевтическая система — ГИТС).

В исследованиях, где производные сульфонилмочевины сравнивали с плацебо, применялся глибе-

нкламид. Основная часть данных по сравнению производных сульфонилмочевины с метформином была получена из исследования ADOPT, в котором применялся глибенкламид, а в качестве конечной точки преобладала «общая смертность» (62 из 65 событий).

Данные по еще двум исходам были также получены из исследований с применением глибенкламида (DeFronzo [14], Hermann [15]), а по еще одному исходу — в исследовании [16], где применялся гликлазид МВ. Сравнение общей смертности на фоне СМ и глитазонов было выполнено на основе семи исследований; среди 4955 пациентов с СД 2 типа было зафиксировано в общей сложности 83 летальных исхода: 43 — в группах глитазона и 40 — в группах второго поколения ПСМ. Опять же основная доля данных была получена из исследования ADOPT (65 событий среди 2905 участников). Во всех четырех исследованиях, где ПСМ сравнивались с инсулином, применялся глибенкламид. В одном исследовании сравнивали общую смертность при применении глибенкламида и агониста ГПП-1 [17], в другом — гликлазида и вилдаглиптина [18].

Положение 3

В отношении предупреждения нефатальных макрососудистых исходов глибенкламид достоверно более эффективен, чем метформин.

Обоснование

В том же самом Кохрановском обзоре показано, что в отношении предупреждения макрососудистых исходов глибенкламид демонстрирует положительный результат. Все исследования, включенные в мета-анализ, проводились с применением глибенкламида. При сравнении с метформинном было показано достоверное превосходство глибенкламида на 33 %; при сравнении с глитазонами преимущество глибенкламида составило 9 % и не было достоверным.

Положение 4

Проспективно и ретроспективно была доказана ошибочность гипотезы о возможном неблагоприятном воздействии глибенкламида на пациентов с уже существующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Таблица 5. Перечень ретроспективных исследований, в ходе которых изучалось влияние предшествующей сахароснижающей терапии на исходы различных сердечно-сосудистых событий

Автор, год публикации	Размер когорты	Описание когорты	Сравнение между препаратами
Horsdal, 2009 [22]	3930	Пациенты с диабетом 2 типа, направленные в стационар по поводу впервые возникшего инфаркта миокарда	Толбутамид Глибенкламид Глипизид Глимегирид Гликлазид
Zeller, 2010 [23]	1310	Пациенты с диабетом 2 типа, направленные в стационар по поводу впервые возникшего инфаркта миокарда	Применяющие ПСМ Не применяющие ПСМ
Andersson, 2011 [24]	3477	Пациенты с диабетом 2 типа, направленные в стационар по поводу впервые возникшей сердечной недостаточности	Толбутамид Глибенкламид Глипизид Глимегирид Гликлазид
Nagendran, 2012 [25]	3456	Пациенты с диабетом 2 типа и острым коронарным синдромом	Применяющие ПСМ Не применяющие ПСМ
Juurlink, 2012 [26]	2674	Пациенты с диабетом 2 типа в возрасте 66 лет и старше, госпитализированные по поводу острого инфаркта миокарда или для проведения чрезкожной коронарной ангиопластики	Глибенкламид Гликлазид

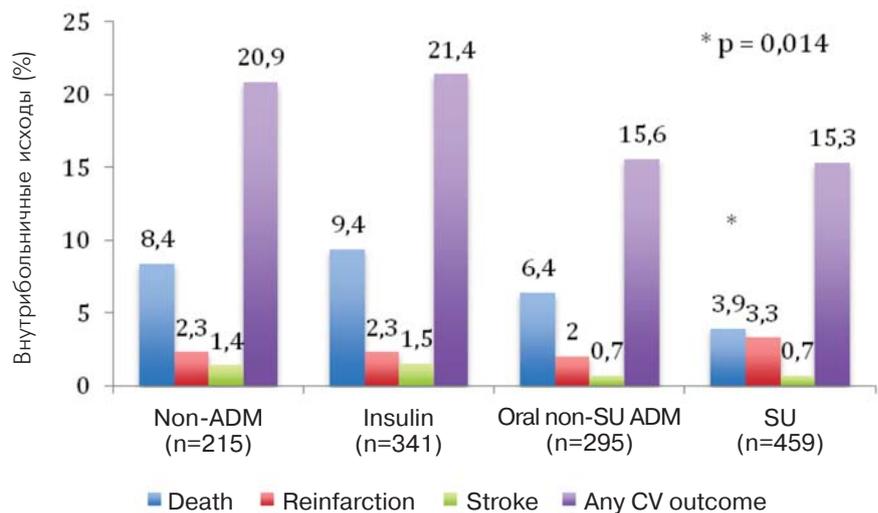


Рисунок. Внутрибольничные исходы в зависимости от сахароснижающей терапии у пациентов, поступивших по поводу инфаркта миокарда: ADM = ПДТ — противодиабетическая терапия; SU = ПСМ — производные сульфонилмочевины; Non-ADM — отсутствие ПДТ; Insulin — инсулин; Oral non-SU ADM — пероральные противодиабетические препараты, но не ПСМ; Death — смерть; Reinfarction — повторный инфаркт миокарда; Stroke — инсульт; Any CV outcome — любой исход, вызванный сердечно-сосудистым заболеванием

Обоснование

В 1990-х гг. в двух клинических исследованиях [19, 20] сообщалось о негативном влиянии глибенкламида на уже существующие ишемические изменения миокарда, и было сделано предположение о возможном влиянии данного факта на исход лечения у пациентов.

Данные проспективных клинических исследований

Исследование UKPDS 33 было проведено непосредственно из-за наличия «...опасений, что произ-

водные сульфонилмочевины могут повышать смертность из-за сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа...». По результатам исследования UKPDS 33 были сделаны выводы о том, что «интенсивный контроль уровня гликемии значительно снижал риск возникновения микрососудистых осложнений как при приеме производных сульфонилмочевины, так и при применении инсулина» и что никакие из конкретных препаратов (хлорпропамид, глибенкламид, ин-

сулин) не оказывали нежелательного влияния на сердечно-сосудистые исходы». Эти положения были подтверждены в ходе 20-летнего периода катамнестического наблюдения в рамках данного исследования. В ходе исследования UKPDS 80 [21] была показана значимо меньшая частота всех связанных с диабетом исходов (–9 %), связанной с диабетом смертности (–17 %), общей смертности (–13 %) и смертности от ИМ (–15 %) при применении ПСМ по сравнению с инсулином. Меньшая частота исходов (–9 %) на фоне ПСМ не была значимой в сравнении с инсулином, но подобные различия не были значимыми и в исследовании UKPDS 34, где в качестве базисной терапии применялся метформин.

Двадцатилетний период наблюдения в рамках исследования UKPDS привел к другому, редко упоминаемому результату. Из 4209 пациентов, рандомизированно распределенных в различные группы терапии, за период наблюдения умерли 1852 человека (44,0 %); в группе традиционной терапии — 47,2 %, в группе терапии метформином — 44,4 %, а в группе, получавшей производные сульфонилмочевины или инсулин, только 42,6 %. Таким образом, в отношении общей смертности: 20 лет контроля уровня сахара крови привели к абсолютному снижению риска на 2,8 % в пользу метформина и к уменьшению риска на 4,6 % в пользу производных сульфонилмочевины/инсулина. Если смотреть в целом, то имеется много обескураживающей информации по различным видам сахароснижающей терапии, однако в основном полученные данные все-таки поддерживают применение производных сульфонилмочевины или инсулина, нежели указывают на то, что производные сульфонилмочевины могут быть опасны.

Данные ретроспективных когортных исследований

В нескольких ретроспективных когортных исследованиях изучался вопрос о потенциальной опасности применения производных

Таблица 6. Исходы после сердечно-сосудистых событий в зависимости от предшествующего лечения (ретроспективные исследования)

Автор	Исходы	Препараты сравнения	ОР (HR)	95 % ДИ
Nagendran	30-дневная смертность	ПСМ vs не-ПСМ	1,00	0,76–1,33
	Комбинированная конечная точка «30-дневная смертность + СН»		1,06	0,89–1,26
Juurlink	Двухгодичная комбинированная конечная точка «смертность + повторная госпитализация по поводу острого ИМ или СН»	ГЛИБ vs ГЛИК	1,01	0,86–1,18
Andersson	30-дневная смертность	ГЛИБ vs	1,12	0,93–1,34
		ГЛИМ	1,10	0,92–1,33
		ГЛИП	1,14	0,93–1,38
		ГЛИК	1,00	Ссылка
Horsdal	30-дневная смертность	ТОЛБ	1,04	0,85–1,26
		ГЛИБ	0,98	0,80–1,20
		ГЛИМ	0,90	0,71–1,14
		ГЛИП	0,94	0,74–1,19
	Годичная смертность	ГЛИК	0,84	0,60–1,18
		ТОЛБ	1,00	Ссылка
		ГЛИБ	0,97	0,82–1,16
		ГЛИМ	0,87	0,71–1,06
		ГЛИП	0,99	0,82–1,20
		ГЛИК	0,79	0,59–1,05
		ТОЛБ	1,00	Ссылка

сульфонилмочевины у пациентов с имеющимися заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Исследователи изучали базы данных пациентов с СД 2 типа, направленных в стационар по поводу инфаркта миокарда или сердечной недостаточности. Отбирались только пациенты, находившиеся на момент госпитализации на сахароснижающей монотерапии.

Используя данные французского регистра ACS, Zeller сообщил о статистически достоверно более низком риске внутрибольничной смертности у пациентов, находившихся в момент возникновения острого инфаркта миокарда на активной терапии ПСМ (3,9 %; $p = 0,014$), по сравнению с пациентами, получавшими другие противодиабетические препараты (не ПСМ) (6,4 %), инсулин (9,4 %) или не получавшими противодиабетическую терапию (8,4 %) (рисунки).

О сходных результатах сообщает Nagendran, который сравнил 30-дневную смертность и исходы «смертность / сердечная недостаточность» у пациентов, получавших и не получавших ПСМ на момент развития острого коронарного синдрома. Автор сообщает о скорректированном отношении рисков, равном 1,00 (95 % ДИ 0,76–1,33) для смертности и 1,06 (95 % ДИ 0,89–1,26) для исходов

«смертность / сердечная недостаточность».

В аналогичной группе пациентов (применение ПСМ на момент поступления в стационар по поводу инфаркта миокарда) Horsdal изучал вопрос, имеются ли различия во влиянии на исходы между конкретными препаратами ПСМ. С помощью датской базы здоровья автор не выявил различий между препаратами ПСМ ни в показателях 30-дневной смертности, ни в показателях годичной смертности.

Juurlink изучал исходы у пациентов, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда или для проведения чрезкожной коронарной ангиопластики. Он применял непараметрический метод отбора подобного по коэффициенту склонности, чтобы обеспечить сходство групп пациентов, находящихся на терапии глибенкламидом и гликлазидом. Основным результатом явился комбинированный показатель, включавший в себя смертность, госпитализацию по поводу инфаркта миокарда или сердечной недостаточности. Во время двухлетнего периода исследования сравнивалась группа из 1690 пациентов, получавших глибурид, с группой из 984 пациентов, принимавших гликлазид на момент госпитализации по поводу

острого инфаркта миокарда или для проведения чрезкожной коронарной ангиопластики. Авторы не выявили различий в рисках среди пациентов, получавших глибурид (скорректированное отношение рисков 1,01; 95 % ДИ 0,86–1,18).

Andersson изучал безопасность различных ПСМ при сердечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа через 30 дней после выписки из стационара; пациенты получали противодиабетическую монотерапию глимепиридом (n = 1097), глибенкламидом (n = 1031), глипизидом (n = 557), гликлазидом (n = 251) или толбутамидом (n = 541). Анализ показал сходное отношение рисков (ОР) в отношении смертности при лечении глимепиридом (1,10; 95 % ДИ 0,92–1,33), глибенкламидом (1,12; 95 % ДИ 0,93–1,34), глипизидом (1,14; 95 % ДИ 0,93–1,38), толбутамидом (1,04; 95 % ДИ 0,85–1,26) и гликлазидом (ссылка).

Положение 5

Качественные (рандомизированные, контролируемые) клинические исследования по изучению летальности на фоне сахароснижающей терапии производными СМ были выполнены преимущественно с применением глибенкламида.

Обоснование

Авторы наиболее «свежего» Кокрановского обзора, касающегося эффективности и безопасности монотерапии производными сульфонилмочевины, утверждают, что из-за недостаточного количества клинических исследований влияние ПСМ третьего поколения на общую и сердечно-сосудистую

смертность, а также любые макрораскулярные исходы не может быть оценено.

Заключение

1. Глибенкламид является единственным препаратом сульфонилмочевины, доказавшим свою эффективность в предупреждении основных сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности.

2. Данные по этим конечным точкам для других препаратов СМ либо отсутствуют, либо являются предварительными.

3. В предупреждении общей и сердечно-сосудистой смертности глибенкламид является столь же эффективным, как и ряд других сахароснижающих препаратов, в том числе метформин.

4. Глибенкламид значительно более эффективен по сравнению с метформином и глитазонами в предупреждении несмертельных макрососудистых осложнений.

5. Даже у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца глибенкламид продемонстрировал свою эффективность и высокий профиль безопасности.

6. Ни один другой препарат сульфонилмочевины не получил столь убедительных доказательств эффективности и высокого профиля безопасности, как глибенкламид.

Литература

1. ACCORD Study Group // NEJM. 2008; 358: 2545–59.
2. UKPDS Group // Lancet. 1998; 352: 837–853.
3. UKPDS Group // Lancet. 1998; 352: 854–65.
4. ADVANCE Collaborative Group // NEJM. 2008; 358: 2560–72.

5. VADT Investigators // NEJM. 2009; 360: 129–39.
6. ADOPT Study Group // NEJM. 2006; 355: 2427–43.
7. RECORD Study Group // NEJM. 2007; 357: 28–38.
8. PROactive Investigators // Lancet. 2005; 366: 1279–89.
9. ORIGIN Trial Investigators // NEJM. 2012; 367: 319–28.
10. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators // NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
11. EXAMINE Investigators // NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.
12. Lincoff AM et al. // JAMA. DOI: 10.1001/jama.2014.3321.
13. Hemmingsen B., Schroll J.B., Lund S.S. et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD009008. DOI: 10.1002/14651858.CD009008.pub2.
14. DeFronzo R.A., Goodman A.M., and the Multicenter Metformin Study Group // NEJM. 1995; 333: 541–9.
15. Hermann L.S., Bitzen P.O., Kjellstrom T. et al. // Diabete & Metabolisme. 1991; 17: 201–8.
16. Lawrence J.M., Reid J., Taylor G.J., et al. // Diabetes Care. 2004; 27: 41–6.
17. Kaku K., Rasmussen M.F., Nishida T. et al. // Journal of Diabetes Investigation. 2011; 2(6): 441–7. DOI: 10.1111/j.2040-1124.2011.00128.x.
18. Foley J.E., Sreenan S. [Erratum appears in Horm Metab Res. 2009 Dec;41(12):909] // Hormone & Metabolic Research. 2009; 41(12): 905–9.
19. Tomai F., Crea F., Gaspardone A., et al. // Circulation. 1994; 90: 700–705.
20. Klepzig H., Kober G., Matter C., et al. // Eur Heart J. 1999 Mar; 20(6): 439–46.
21. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. // NEJM. 2008; 359: 1577–1589.
22. Horsdal H.A.T., Johnsen S.P., Sondergaard F. et al. // Diabetes Metab Res Rev. 2009; 25: 515–522.
23. Zeller M., Danchin N., Simon D. et al. // J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 4993–5002.
24. Andersson C., Gislason G.H., Jorgensen C.H. et al. // Diab Res Clin Pract. 2011; 94: 119–125.
25. Nagendran J., Oudit G.Y., Bakal J.A. et al. // Diab Obes Metabol. 2013; 15: 1022–1028.
26. Juurlink D.N., Gomes T., Shah B.R. et al. // Diabet Med. 2012; 29: 1524–1528.

Влияние избыточного потребления йода на развитие патологии щитовидной железы

Расширенный реферат статьи Sun X., Shan Z., Teng W. Effects of increased iodine intake on thyroid disorders // *Endocrinol Metab* (Seoul), 2014 Sep, 29 (3), 240–7.

Реферат подготовлен Ю.А. Мануйловой

Йод — необходимый для синтеза тиреоидных гормонов микроэлемент. Его недостаток является наиболее частой предотвратимой причиной снижения когнитивных способностей. Всеобщее йодирование соли (ВЙС), проводимое во многих странах в течение более 25 лет, экономически выгодный и устойчивый путь ликвидации йододефицитных заболеваний. В настоящее время все больше внимания уделяется изучению связи между ВЙС и чрезмерным потреблением йода, которое может приводить к гипотиреозу и аутоиммунному тиреоидиту, особенно у пациентов с имеющимися заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ), у пожилых и новорожденных. ВЙС было введено в Китае в 1996 г. Данный обзор рассматривает последствия чрезмерного потребления йода во всем мире и в Китае в частности.

Введение

Йод является не только основным компонентом тиреоидных гормонов, но и стимулятором роста тиреоцитов. Существует большое количество исследований, показывающих, что как недостаток, так и чрезмерное потребление йода может приводить к патологии ЩЖ. Более 25 лет ВЙС проводится во многих странах с целью предотвращения заболеваний, вызванных дефицитом йода. Однако существует опасность переизбытка йода при проведении ВЙС. Этот обзор рассматривает влияние избыточного потребления йода на возникновение патологии ЩЖ в Китае и других странах мира. До 1970 г. Китай относился к йододефицитному региону с населением в 370 млн человек. В 1979 г. была введена программа по дополнительному обеспечению йодом [1]. Национальное обследование в 1995 г., когда йодирование соли составляло 16,2 мг/кг, выявило медиану йодурии (ЙУ) 164,8 мкг/л, что соответствовало адекватному потреблению йода, но в то же время распространенность зоба была высокой 20,4 % [2].

С 1996 г. начала проводиться обязательная программа ВЙС; рекомендованный стандарт концен-

трации йода в соли промышленного производства был 50 мг/кг [3]. ВЙС привело к повышению медианы йодурии (МЙУ) у школьников в 1997 г. до 330 мкг/л и в 1999 г. до 306 мкг/л при наличии более высокой концентрации йода в соли, чем рекомендовано стандартами. По этой причине в 2002 г. национальные стандарты йодирования соли были пересмотрены с целью снижения концентрации с 50 до 35 ± 15 мг/кг при промышленном производстве, что способствовало снижению поступления йода. В 2012 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила Китай как регион с избыточным потреблением йода [4], и в том же году китайская программа ВЙС была вновь пересмотрена с двумя ключевыми изменениями: во-первых, при промышленном производстве концентрация йода в соли была снижена с 20 до 30 мг/кг; во-вторых, правительство каждого региона было уполномочено установить местный стандарт йодирования соли ± 30 % от рекомендуемого уровня [3]. Таким образом, в китайской популяции наблюдается чрезмерное потребление йода в течение 6 лет и избыточное потребление йода в течение 11 лет с момента введения ВЙС.

Оценка потребления йода

Йодный статус популяции

Оценка йодного статуса в популяции старше 12 лет основывается на ЙУ школьников [5].

Йодный статус беременных и лактирующих женщин

В 2007 г. ВОЗ определила и нижний (250 мкг/с), и верхний (500 мкг/с) пределы потребления йода беременными и лактирующими женщинами. При оценке йодного статуса беременных и лактирующих женщин, основанной на ЙУ, выделяются следующие группы: с недостаточным, адекватным, избыточным и чрезмерным потреблением йода. ЙУ < 150 мкг/л во время беременности классифицируется как недостаток йода (у остальной популяции йододефицит устанавливается при ЙУ < 100 мкг/л) [6].

Гипертиреозидизм

После начала ВЙС в регионах со средним и тяжелым йодным дефицитом частота тиреотоксикоза значительно увеличилась. Ретроспективное исследование распространенности тиреотоксикоза в Зимбабве, представленное ВОЗ и Международному совету по кон-

тролю йододефицитных заболеваний, показало сходную частоту тиреотоксикоза (от 2,8 на 100 тыс. до 7,4 на 100 тыс. населения в год) [8] с таковой в Заире [9], что связано с избыточным потреблением йода. Другое мультицентровое ретроспективное исследование, включавшее более 400 тыс. участников, было проведено в 19 регионах в 1998 г. и показало, что случаи клинического и субклинического тиреотоксикоза увеличились до 36 и 64 % соответственно параллельно увеличению концентрации йода в соли с 10 до 20 мг/кг [10]. Например, в Ольборге (Дания), регионе с умеренным йодным дефицитом (МЙУ 53 мкг/л), после введения ВЙС (концентрация йода в соли 13 мг/кг) распространенность тиреотоксикоза ежегодно возрастала [11].

После начала йодирования хлеба в Тасмании частота тиреотоксикоза увеличилась с 0,018 до 0,059 %, и у 54 % пациентов выявлялись положительные стимулирующие антитела к щитовидной железе [12, 13]. Другое исследование, включавшее 494 участника, было проведено Solomon и коллегами [14]. Оно изучало связь между дополнительным приемом йода и частотой болезни Грейвса в течение 20 лет. Отмечено уменьшение ее распространенности за 10 лет: с 60–80 % в 1963 г. до 13–20 % в 1973 г.; затем — вновь увеличение до 50,6 % в 1987 г., что связано с дополнительным потреблением йода в течение сходного периода [14]. Однако в двух последующих исследованиях популяции Китая этой связи отмечено не было [15, 16].

Гипотиреозидизм

В 1997 г. Szabolcs с коллегами [17] исследовал влияние различных уровней йода на распространенность патологии щитовидной железы в Северной Венгрии (МЙУ 72 мкг/г креатинина), Словакии (МЙУ 100 мкг/г креатинина) и Восточной Венгрии (МЙУ 513 мкг/г креатинина). Было выявлено, что распространенность манифестного гипотиреоза увеличивалась параллельно увеличению потре-

нию йода и составляла 0,8, 1,5 и 7,6 %. Субклинический гипотиреоз выявлялся в 4,2, 10,4 и 23,9 %. Чаще всего в основе гипотиреоза лежал аутоиммунный тиреоидит [17]. В 1998 г. в Дании Laurberg с коллегами [18] показал, что в популяции пожилых жителей региона с высоким уровнем йодурии (МЙУ 150 мкг/л) отмечался более высокий сывороточный ТТГ, чем в регионе с низкой МЙУ (МЙУ 38 мкг/л). Два города в Дании были отнесены к регионам со средним и низким дефицитом йода: Ольборг (МЙУ 45 мкг/л) и Копенгаген (МЙУ 61 мкг/л). Несмотря на сходную МЙУ у жителей этих городов, распространенность манифестного гипотиреоза отличалась: 26,5 на 100 тыс. и 40,1 на 100 тыс. населения в год соответственно [19]. В течение 6 лет после введения ВЙС в Дании частота гипотиреоза увеличилась с 38,3 на 100 тыс. до 47,2 на 100 тыс. населения в год преимущественно в молодой и средней возрастной группе с умеренным йодным дефицитом [20]. В 1998 г. Reinhardt с коллегами [21] отметил, что при приеме 250 мкг йода ежедневно пациентами с тиреоидитом Хашимото (при этом МЙУ увеличилась с 72 мкг/г до 268 мкг/г креатинина) патология щитовидной железы выявлялась значимо чаще, чем в контрольной группе.

Для оценки влияния различных уровней потребления йода была изучена распространенность йодиндуцированной патологии щитовидной железы (ЙИПЩЖ) в трех регионах Китая, отличавшихся по содержанию йода в питании (МЙУ 88, 214 и 634 мкг/л). Согласно критериям ВОЗ, эти регионы относились к регионам с легким дефицитом, избыточным и чрезмерным потреблением йода соответственно. Исходно был рандомизирован 3761 доброволец, и из них 3018 субъектов (80,2 %) включены в 5-летнее исследование. Кроме потребления йода, другие факторы, такие как возраст, пол, социально-экономический статус и оказываемая медпомощь, были сходны. Распространенность манифестного гипотиреоза составляла 0,3, 0,9

и 2 % соответственно, а общая заболеваемость — 0,2, 0,5 и 0,3 %. Субклинический гипотиреоз выявлялся в 0,9, 2,9 и 6,1 %, и общая заболеваемость была 0,2, 2,6 и 2,9 % [22]. Другое популяционное поперечное исследование в двух регионах Китая с различным потреблением йода, включавшее 3813 субъектов в Ронгксине (МЙУ 261 мкг/л) и Ченгшане (МЙУ 145 мкг/л), показало большую распространенность субклинического гипотиреоза среди жителей Ронгксина, чем Ченгшана [23].

Аутоиммунный тиреоидит

Накапливаются данные о связи возникновения аутоиммунного тиреоидита с потреблением йода. Анализ 3500 заключений тонкоигольных аспирационных биопсий в Польше между 1985 и 1999 г. показал, что частота цитологически подтвержденного хронического тиреоидита возросла с 1,5 в 1992 г. до 5,7 % в 1999 г. из-за введения программы ВЙС в 1997 г. [24]. Kahali с коллегами [25] провел двойное слепое исследование, оценивающее эффективность и переносимость низкой дозы йода у взрослых с эутиреоидным диффузным эндемическим зобом. Были рандомизированы 62 участника или в группу, принимавшую йод (0,2 мг/с), или в группу, принимавшую плацебо, в течение 12 месяцев. К концу исследования патология ЩЖ или антителеносительство выявлялись примерно у 10 % пациентов [25]. Сходные результаты были получены в детской популяции Греции и Шри-Ланки. После введения ВЙС распространенность аутоиммунного тиреоидита у детей в Греции возросла в 3 раза по сравнению с таковой 7-летней давности [26]. Положительные АТ ТГ у молодых женщин в Шри-Ланке определялись в 14,3 % (возраст 11 лет) и 69,7 % (возраст 16 лет) [27].

При изучении китайской популяции распространенность АИТ в трех регионах составляла 0,5, 1,7 и 2,8 %, и общая заболеваемость была 0,2, 1 и 1,3 % [22]. Начиная с 2002 г. оценивалось наличие свя-

зи между чрезмерным потреблением йода в послеродовом периоде и возникновением послеродового тиреоидита (ПТ). Среди 488 беременных женщин манифестный ПТ выявлялся в 7,2 % (35/488), субклинический — в 4,7 % (23/488). При сравнении частоты ПТ в 3 подгруппах, разделенных в соответствии с уровнем йодурии, распространенность ПТ в группе с высоким потреблением йода была значимо выше, чем в других группах. Среди беременных женщин с высоким потреблением йода отмечался более высокий риск развития ПТ, чем среди женщин с низким потреблением йода (отношение рисков (ОР) 2,92; 95 % ДИ 1,31–6,5) [29].

Зоб

Йод-индуцированный зоб был впервые описан в Хоккайдо, Япония, в 1966 г. Среди местного населения при имевшейся ЙУ 8–24 мг/с частота зоба составляла 6–12 % [28]. В 1987 г. Li с коллегами [29] выявил распространенность зоба у детей, живущих в китайской провинции Шэньси с высоким уровнем йода в воде (содержание йода 462,55 мкг/л), порядка 65 %, тогда как в контрольном регионе (содержание йода в воде 54 мкг/л) — только 15,4 %. Циммерманн с коллегами [30] отметил, что хроническое потребление детьми йода больше 500 мкг/с может способствовать увеличению объема щитовидной железы.

Узлы щитовидной железы

Не так давно в Китае были получены данные, оспаривающие утверждение, что йодирование соли может увеличивать риск узлообразования в ЩЖ. В проведенном исследовании распространенность солитарного узлового зоба составляла 8,8, 8,3 и 4,1 % в городах Паньшань (МЙУ 88 мкг/л), Чжанью (МЙУ 214 мкг/л) и Хуангхуа (МЙУ 634 мкг/л) соответственно, а распространенность многоузлового зоба — 3,8, 1,9 и 6,7 %. В изучаемых трех регионах общая заболеваемость одноузловым зобом была 4, 5,7 и 5,6 % и многоуз-

ловым зобом — 0,4, 1,2 и 1 % соответственно. Частота солитарного узлового и многоузлового зоба была сходна между мужчинами и женщинами [31]. В 2010 г. в Хаунгхау, Китай, проведено поперечное исследование, по результатам которого выявлен повышенный риск узлообразования в ЩЖ у пациентов с низкой концентрацией ЙУ (ОР 1,25, 95 % ДИ 1,07–1,45) по сравнению с пациентами, имевшими избыточную или чрезмерную концентрацию ЙУ [32].

Рак щитовидной железы

Рак ЩЖ является наиболее часто встречающейся эндокринной опухолью; ежегодная заболеваемость раком ЩЖ составляет 4–10 на 100 тыс. населения в год. Согласно ряду данных, увеличение частоты рака ЩЖ связано с избыточным потреблением йода. После введения программы ВЙС было отмечено увеличение частоты рака ЩЖ с 3,07 до 7,8 на 100 тыс. населения в год в Австралии в 1963 г. [33]. Однако в некоторых случаях общая заболеваемость раком ЩЖ не изменилась [34], но отмечено изменение типа рака после начала ВЙС. Harach и Williams [35] проанализировали случаи рака за 31-летний период. Частота рака ЩЖ увеличилась с 0,78 до 0,84 на 100 тыс. населения в год на фоне проведения ВЙС. Авторы предположили, что высокое потребление йода может приводить к увеличению частоты папиллярной карциномы [35]. ВЙС было начато в 1936 г. в Швеции и усовершенствовано в 1966 г., после чего отмечена высокая распространенность папиллярного рака в регионах с высоким уровнем потребления йода [36]. Исследование, анализирующее частоту рака ЩЖ до и после введения ВЙС, было проведено в Шеньяне, городе на севере Китая. Обследовались пациенты с патологией ЩЖ, которым проводилось оперативное вмешательство с 1 января 1992 по 31 декабря 2009 г. Распространенность папиллярного и медулярного рака увеличилась, в то время как фолликулярного рака снизилась, а недиффе-

ренцированного рака ЩЖ не изменилась после начала ВЙС. Выявляемость папиллярного рака ЩЖ или с узловым зобом, или с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом также возросла после введения ВЙС [37].

Медиана ЙУ у корейских пациентов (n = 540, 2012) составляла 267,6 мкг/л и была значимо выше в группе пожилых пациентов (383,9 мкг/л), чем в группе молодых (191,8 мкг/л). Как и во всем мире, в течение последних 10 лет в Южной Корее отмечается увеличение выявляемости рака ЩЖ: с 1,9 в 1996 до 27,0 в 2010 г. у мужчин и с 10,6 до 111,3 у женщин. Соотношение папиллярного рака увеличилось с 74,2 и 75,4 % в 1996 г. до 97,9 и 98,3 % в 2010 г. для мужчин и женщин соответственно. Рак ЩЖ является ведущим раком у женщин с 2003 г. и одним из 5 наиболее часто встречающихся видов рака у мужчин в Кванджу и Чхонан, Южная Корея [38].

Мета-анализ показал связь высокой концентрации ТТГ с повышенным риском рака ЩЖ [39]. В 2010 г. началось новое популяционное поперечное исследование в 10 центрах, включая 15 177 пациентов в Китае. Шесть из 10 центров относились к региону с адекватным потреблением йода и 4 центра — к региону с избыточным потреблением йода. Медиана ТТГ составляла 2,38 МЕ/л (референс 0,71–6,25). В Китае с 1999 по 2010 г. отмечено повышение уровня ТТГ в популяции: медиана ТТГ в 1999, 2007 и 2010 гг. составляла 1,22, 1,52 и 2,38 МЕ/л соответственно. Также увеличился референс уровня ТТГ с 0,3–4,8 МЕ/л до 0,71–6,25 МЕ/л. Предположительно эти изменения связаны с увеличением потребления йода. Также выявлено параллельное увеличение распространенности карциномы ЩЖ и ТТГ. ОР возникновения карциномы щитовидной железы при уровнях сывороточного ТТГ от 1,9 до 4,8 МЕ/л и более 4,8 МЕ/л по сравнению с уровнем сывороточного ТТГ 1,0–1,9 МЕ/л было 1,57 (95 % ДИ 1,03–2,4) и 5,7 (95 % ДИ 2,31–14,14) соответственно [40].

Чрезмерное потребление йода во время беременности

Верхний предел допустимого потребления йода у беременных четко не определен. Чрезмерное потребление йода во время беременности наблюдается в Сомали [41], Японии и других странах. ЩЖ плода не способна ускользнуть от эффекта Вольфа-Чайкофа до примерно 36-й недели беременности [42]. Более того, чрезмерное потребление йода матерью потенциально может приводить к врожденному гипотиреозу [43, 44]. Исследование беременных женщин Rebalgiato продемонстрировало повышение уровня ТТГ > 3 МЕ/л у женщин, дополнительно получивших более 200 мкг йода ежедневно, по сравнению с теми, кто получал менее 100 мкг/с (ОР 2,5; 95 % ДИ 1,2–5,4). У беременных женщин из регионов с самой высокой медианой ЙУ и самым высоким дополнительным потреблением йода отмечены наименьшие уровни сывороточного свободного тироксина [45]. В настоящее время существует недостаточно исследований, оценивающих влияние на беременность чрезмерного потребления йода.

Заключение

Йод необходим для продукции тиреоидных гормонов. Хотя дополнительный прием йода способствует предотвращению возникновения и лечению йододефицитных заболеваний, потребление йода должно оставаться в безопасном диапазоне. Большинство случаев чрезмерного потребления йода не приводят к видимым фатальным последствиям, но могут нанести вред. Избыточное или чрезмерное поступление йода — потенциально возможный фактор риска возникновения гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита, особенно в популяции пациентов с имеющимися заболеваниями ЩЖ, пожилых и новорожденных. Уровень ТТГ увеличивается в популяции Китая в результате чрезмерного потребления йода, что должно детально изучаться.

Литература

- Ma T, Guo J, Wang F. The epidemiology of iodine deficiency diseases in China // *Am J Clin Nutr* 1993; 57(2 Suppl): 264S–6S.
- Delange F, Burgi H, Chen ZP, Dunn JT. World status of monitoring iodine deficiency disorders control programs // *Thyroid* 2002; 12: 915–24.
- Ministry of Health of the People's Republic of China. National guideline for food safety iodine concentration in table salt [Internet]. Beijing: Ministry of Health of the People's Republic of China; c2011 [cited 2013 Aug 8]. Available from: <http://wenku.baidu.com/view/7db4f3de6f1aff00bed51ea.html>.
- Zimmermann MB, Andersson M. Update on iodine status worldwide // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 382–7.
- International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders; UNICEF; World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2001.
- WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation // *Public Health Nutr* 2007; 10: 1606–11.
- Roti E, Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism // *Thyroid* 2001; 11: 493–500.
- Todd CH, Allain T, Gomo ZA, Hasler JA, Ndiweni M, Oken E. Increase in thyrotoxicosis associated with iodine supplements in Zimbabwe // *Lancet* 1995; 346: 1563–4.
- Bourdoux PP, Ermans AM, Mukalay wa Mukalay A, Filetti S, Vigneri R. Iodine-induced thyrotoxicosis in Kivu, Zaire // *Lancet* 1996; 347: 552–3.
- Mostbeck A, Galvan G, Bauer P, Eber O, Atefie K, Dam K, Feichtinger H, Fritzsche H, Haydl H, Kohn H, König B, Koriska K, Kroiss A, Lind P, Markt B, Maschek W, Peshl H, Ramschak-Schwarzer S, Riccabona G, Stockhammer M, Zechmann W. The incidence of hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 before and after an increase in salt iodization in 1990 // *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 367–74.
- Bulow Pedersen I, Laurberg P, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB. Increase in incidence of hyperthyroidism predominantly occurs in young people after iodine fortification of salt in Denmark // *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3830–4.
- Connolly RJ, Vidor GI, Stewart JC. Increase in thyrotoxicosis in endemic goitre area after iodation of bread // *Lancet* 1970; 1: 500–2.
- Adams DD, Kennedy TH, Stewart JC, Utiger RD, Vidor GI. Hyperthyroidism in Tasmania following iodide supplementation: measurements of thyroid-stimulating autoantibodies and thyrotropin // *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 221–8.
- Solomon BL, Evald JE, Burman KD, Wartofsky L. Remission rates with antithyroid drug therapy: continuing influence of iodine intake? // *Ann Intern Med* 1987; 107: 510–2.
- Jin Y, Teng W, Fan B, Zhang Y, Yin C. Thyroid autoimmunity in members from multiplex families with Graves' disease and effect of iodine intake on its incidence // *Chin J Endocrinol Metab* 2001; 17: 79–83.
- Hou X, Li Y, Li J, Wang W, Fan C, Wang H, Zhang H, Shan Z, Teng W. Development of thyroid dysfunction and autoantibodies in Graves' multiplex families: an eight-year follow-up study in Chinese Han pedigrees // *Thyroid* 2011; 21: 1353–8.
- Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgo M, Takats KI, Goth M, Kovacs L, Kressinszky K, Hnilica P, Szilagyi G. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake // *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 87–92.
- Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark // *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 765–9.
- 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: 4462–9.
- Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB. An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study // *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3122–7.
- Reinhardt W, Luster M, Rudorff KH, Heckmann C, Petrasch S, Lederbogen S, Haase R, Saller B, Reiners C, Reinwein D, Mann K. Effect of small doses of iodine on thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis residing in an area of mild iodine deficiency // *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 23–8.
- Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, Jin Y, Yu X, Fan C, Chong W, Yang F, Dai H, Yu Y, Li J, Chen Y, Zhao D, Shi X, Hu F, Mao J, Gu X, Yang R, Tong Y, Wang W, Gao T, Li C. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China // *N Engl J Med* 2006; 354: 2783–93.
- Teng X, Shan Z, Chen Y, Lai Y, Yu J, Shan L, Bai X, Li Y, Li N, Li Z, Wang S, Xing Q, Xue H, Zhu L, Hou X, Fan C, Teng W. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels // *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 943–50.

24. Slowinska-Klencka D, Klencki M, Sporny S, Lewinski A. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in an area of endemic goitre: influence of restored sufficient iodine supplementation on the clinical significance of cytological results // *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 19–26.
25. Kahaly G, Dienes HP, Beyer J, Hommel G. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of low dose iodide in endemic goiter // *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4049–53.
26. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K, Tsatsoulis A. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece // *Thyroid* 2003; 13: 485–9.
27. Premawardhana LD, Parkes AB, Smyth PP, Wijayarathne CN, Jayasinghe A, de Silva DG, Lazarus JH. Increased prevalence of thyroglobulin antibodies in Sri Lankan schoolgirls: is iodine the cause? // *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 185–8.
28. Suzuki H, Higuchi T, Sawa K, Ohtaki S, Horiuchi Y. “Endemic coast goitre” in Hokkaido, Japan // *Acta Endocrinol (Copenh)* 1965; 50: 161–76.
29. Li M, Liu DR, Qu CY, Zhang PY, Qian QD, Zhang CD, Jia QZ, Wang HX, Eastman CJ, Boyages SC, Jupp JJ, Maberly GF. Endemic goitre in central China caused by excessive iodine intake // *Lancet* 1987; 2: 257–9.
30. Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, Fujieda K, Molinari L. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes // *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 840–4.
31. Yu X, Fan C, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, Jin Y, Chong W, Yang F, Dai H, Yu Y, Li J, Chen Y, Zhao D, Shi X, Hu F, Mao J, Gu X, Yang R, Tong Y, Wang W, Gao T, Li C, Teng W. A five-year follow-up study of goiter and thyroid nodules in three regions with different iodine intakes in China // *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 243–50.
32. Chen Z, Xu W, Huang Y, Jin X, Deng J, Zhu S, Liu H, Zhang S, Yu Y. Associations of noniodized salt and thyroid nodule among the Chinese population: a large cross-sectional study // *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 684–92.
33. Bacher-Stier C, Riccabona G, Totsch M, Kemmler G, Oberaigner W, Moncayo R. Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter country // *Thyroid* 1997; 7: 733–41.
34. Sehested T, Knudsen N, Perrild H, Johansen C. Iodine intake and incidence of thyroid cancer in Denmark // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 229–33.
35. Harach HR, Williams ED. Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of Salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis // *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 701–6.
36. Pettersson B, Coleman MP, Ron E, Adami HO. Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type // *Int J Cancer* 1996; 65: 13–9.
37. Dong W, Zhang H, Zhang P, Li X, He L, Wang Z, Liu Y. The changing incidence of thyroid carcinoma in Shenyang, China before and after universal salt iodization // *Med Sci Monit* 2013; 19: 49–53.
38. Kweon SS, Shin MH, Chung IJ, Kim YJ, Choi JS. Thyroid cancer is the most common cancer in women, based on the data from population-based cancer registries, South Korea // *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 1039–46.
39. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis // *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2682–92.
40. Shi L, Li Y, Guan H, Li C, Shi L, Shan Z, Teng W. Usefulness of serum thyrotropin for risk prediction of differentiated thyroid cancers does not apply to microcarcinomas: results of 1,870 Chinese patients with thyroid nodules // *Endocr J* 2012; 59: 973–80.
41. Kassim IA, Ruth LJ, Creeke PI, Gnat D, Abdalla F, Seal AJ. Excessive iodine intake during pregnancy in Somali refugees // *Matern Child Nutr* 2012; 8: 49–56.
42. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment // *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 116–30.
43. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE, Pino S, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion // *J Pediatr* 2012; 161: 760–2.
44. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, Nakamura K, Kotani T, Hishinuma A. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake // *Thyroid* 2004; 14: 1077–83.
45. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Alvarez-Pedrerol M, Bolumar F, Vioque J, Basterrechea M, Blarduni E, Ramon R, Guxens M, Foradada CM, Ballester F, Ibarluzea J, Sunyer J. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy // *Epidemiology* 2010; 21: 62–9.

Альдостерон и сердце: до сих пор не изученная взаимосвязь?

Расширенный реферат статьи Catena C., Colussi G., Nait F., et al. Aldosterone and the heart: still an unresolved issue? // Front Endocrinol (Lausanne), 2014 Oct, 14, 5, 168.

Реферат подготовлен А.С. Погореловой

Известно, что в миокардиоцитах экспрессируются рецепторы минералокортикоидных гормонов, и данные, полученные при исследованиях на животных, свидетельствуют о том, что активация этих рецепторов приводит к повреждению сердца вне зависимости от уровня артериального давления. В последние годы на многие вопросы, связанные с эффектами альдостерона на сердце, были получены убедительные ответы. Клинические исследования были сфокусированы на различных состояниях, включая систолическую и диастолическую сердечную недостаточность, аритмию, гипертоническую болезнь и первичный гиперальдостеронизм. Однако по некоторым вопросам необходимо прояснение для лучшего понимания роли блокады альдостероновых рецепторов в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В этой статье представлен обзор последних исследований, изучавших влияние альдостерона на структуру и функцию левого желудочка при гипертонической болезни и первичном гиперальдостеронизме.

Введение

Альдостерон — гормон, секретлируемый клубочковой зоной коры надпочечников и участвующий в регуляции артериального давления, оказывая свои основные эффекты на дистальный отдел нефрона. В этой области альдостерон повышает реабсорбцию натрия и воды, приводя к увеличению объема внеклеточной жидкости. Новые экспериментальные и клинические факты, обнаруженные за последнее десятилетие, показывают, что помимо воздействия на почку и регуляцию объема жидкости в организме и электролитный баланс, альдостерон влияет на множество клеток, где он регулирует различные механизмы преобразования сигнала и клеточного ответа, наиболее существенные из которых могут приводить к воспалению тканей, гипертрофии и фиброзу.

Экспрессия минералокортикоидных рецепторов (МКР) была обнаружена в человеческих кардиомиоцитах и сердечных фибробластах [1]. Известно также, что длительное воздействие повышенного уровня альдостерона приводит к повреждению миокарда в независимости от изменений артериального давления [2]. Продолжительная инфузия альдостерона

с физиологическим раствором у грызунов вызывает воспалительный процесс в миокарде [3], который впоследствии приводит к фиброзу ткани [4]. Важным является то, что фиброз миокарда у этих животных с хронической инфузией альдостерона предотвращается двусторонней адреналэктомией или введением блокаторов МКР [5].

Прошло более десятилетия с тех пор, как были опубликованы два ключевых клинических исследования, которые изучали эффекты антагонистов альдостерона у пациентов с поздней стадией сердечной недостаточности, сообщивших о существенном снижении смертности при использовании этих препаратов в качестве первой линии лечения: в исследовании RALES участвовали пациенты с III–IV классом сердечной недостаточности по классификации NYHA, которых лечили спиронолактоном [6]; в исследовании EPHESUS — пациенты с инфарктом миокарда, осложненным тяжелой левожелудочковой недостаточностью, которых лечили эпреленоном — антагонистом МКР без перекрестного реагирования с рецепторами андрогенов и прогестерона [7]. Впоследствии доказательства положительных эффектов ан-

тагонистов альдостерона были получены в исследовании EPHESUS-HF у пациентов с ранними стадиями сердечной недостаточности [8]. В этом исследовании пациенты с недостаточностью кровообращения II класса по NYHA и фракцией выброса левого желудочка 35 и менее процентов получали до 50 мг в день эпреленона в дополнение к стандартному лечению. Исследование было прервано через два года наблюдения, потому что комбинированный сердечно-сосудистый исход (кардиоваскулярная смерть и госпитализация по поводу недостаточности кровообращения) на 37 % реже встречался в группе пациентов, получавших эпреленон, чем в группе плацебо. Эти исследования систолической сердечной недостаточности свидетельствуют о том, что блокада эффектов альдостерона положительно влияет на сердце. Последние исследования на животных показали, что кардиотоксические эффекты альдостерона опосредуются окислительной активацией мультимольной кальциевым каналом Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II, что приводит к разрушению сердца и повышенной смертности после инфаркта миокарда [9].

В течение последних двух десятилетий были получены соответствующие разъяснения на некоторые вопросы, связанные с кардиальными эффектами альдостерона. Многочисленные исследования взаимосвязи между альдостероном и сердечно-сосудистой системой были посвящены многим вопросам, начиная с систолической сердечной недостаточности, заканчивая другими клиническими состояниями, такими как диастолическая сердечная недостаточность, аритмия, гипертоническая болезнь и первичный гиперальдостеронизм. Дополнительного изучения требует потенциальная роль блокады альдостероновых рецепторов в профилактике и лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний. В этом обзоре суммируются результаты последних доклинических исследований на животных и человеке, изучавших влияние циркулирующего альдостерона и активацию МКР на структуру и функцию сердца при артериальной гипертензии.

Альдостерон и сердце: исследования на животных

Как было сказано выше, выявлена высокая аффинность МКР в кардиомиоцитах и фибробластах [1]. Их активация может привести к разрушению миокарда с помощью механизмов, независимых от повышения артериального давления [2]. Эксперименты Landmark продемонстрировали, что длительная инфузия альдостерона вызывает фиброз миокарда у крыс, получавших пищу с повышенным содержанием соли [4]. В серии более поздних экспериментов, проведенных Rocha et al., было доказано, что воспаление периваскулярной ткани является предиктором альдостерон-индуцированного фиброза миокарда [3] и что эффективная профилактика как воспаления, так и фиброза ткани может быть осуществлена с помощью удаления надпочечников или применения антагонистов альдостерона [5]. Было показано,

что повышение альдостерона вызывает изменения миокарда и соответствующее нарушение функции сердца с помощью различных механизмов, включая активацию оксидативного стресса [10, 11]. Доказательством этих данных является тот факт, что уменьшение фиброза миокарда при применении антагонистов альдостерона [12] сопровождается снижением оксидативного стресса в кардиомиоцитах [13], а также результаты более поздних исследований, полученных в экспериментах на генетически модифицированных моделях.

Изменения, происходящие в желудочках сердца, изучались на мышцах с инактивацией МКР кардиомиоцитов [МКР(MLCcre)] после экспериментального инфаркта миокарда [14]. Структура и функция сердца у этих мышечей оценивались спустя 8 недель после лигирования коронарной артерии. В результате выявлено, что желудочковая дилатация и систолическая дисфункция выражены в значительно меньшей степени по сравнению с контрольной группой. Сохранение объема желудочков и систолической функции у мышечей с инактивированными МКР было обусловлено пониженным образованием реактивных форм кислорода и лучшим кровоснабжением зоны инфаркта. В другом исследовании, проводившемся на трансгенных животных моделях [*mRen2*]²⁷ крысы с хроническим повышением тканевого ангиотензина II и циркулирующего альдостерона [15], блокада МКР приводила к улучшению функции сердца. Этих трансгенных животных, имеющих повышенное артериальное давление и нарушение диастолического расслабления сердца, сопровождающегося гипертрофией желудочков и фиброзом, в течение трех недель лечили либо гипотензивными, либо не влияющими на артериальное давление дозами спиронолактона, сравнивая с группой плацебо. При неинвазивном обследовании животных было обнаружено, что спиронолактон в обеих дозах улучшал диастолическую функ-

цию левого желудочка. Тем временем в группе плацебо выявлено повышение образования реактивных форм кислорода и уровня биохимических маркеров фиброза, отсутствующее в группе лечения антагонистами альдостерона в обеих дозах.

Таким образом, имеющиеся данные исследований животных, получавших антагонисты альдостерона или моделей с генетически измененными МКР, свидетельствуют о способности альдостерона вызывать систолическую и диастолическую дисфункцию сердца с помощью механизмов, опосредованных активацией оксидативного стресса. Помимо влияния на структуру и функцию миокарда, альдостерон вызывает электрофизиологическую реорганизацию кардиоцитов, что вызвано изменениями в транспортных системах сарколеммы и могло бы объяснить аритмогенный эффект гормона [16, 17].

Помимо прямого действия на миокард, неблагоприятные эффекты альдостерона на сердце могут быть обусловлены воздействием гормона на артериальные сосуды, в особенности на коронарные артерии. Выраженная гипертрофия [18] и фиброз [19] аорты были выявлены у животных моделей с гипертензией и высоким уровнем циркулирующего альдостерона. Было доказано, что введение эплеренона корректирует эти нарушения [20]. Наиболее важно, что экспрессия МКР обнаружена в гладкомышечных и эндотелиальных клетках человеческих коронарных артерий [21], что может свидетельствовать о роли альдостерона в регуляции коронарного кровотока. Подтверждением этой теории являются результаты недавних исследований, сообщивших об участии альдостерона и МКР в регуляции сосудистого тонуса. Во-первых, усиление сосудистой реакции в ответ на действие различных вазоконстрикторов было отмечено у трансгенных мышечей с повышенной экспрессией МКР в эндотелиальных клетках [22]. Во-вторых, альдостерон снижает деятель-

ность активируемых кальцием калиевых каналов большой проводимости (BKCa) в гладкомышечных клетках коронарных артерий [23] и участвует в регуляции функционального коронарного резерва. В-третьих, исследования эндотелий-зависимой регуляции коронарного кровообращения на генетически модифицированных моделях животных с повышенной экспрессией МКР показали, что вызванная ацетилхолином коронарная вазодилатация существенно снижена [24]. Большое значение имеет тот факт, что у этих мышей нарушенная эндотелий-зависимая коронарная вазодилатация предотвращалась введением антагонистов альдостерона или антиоксидантами, что еще раз подтверждает, что повышенное образование реактивных форм кислорода опосредует эффекты альдостерона и активации МКР на сердце и сосуды.

Альдостерон и изменения левого желудочка при гипертонической болезни

Имеющиеся клинические данные свидетельствуют о роли гипертрофии левого желудочка в повышении кардиоваскулярного риска у пациентов с артериальной гипертензией [25], а также о том, что антигипертензивные препараты, приводящие к регрессу гипертрофии, снижают этот риск [26]. По этой причине важно понимать, могут ли альдостерон и опосредованные МКР механизмы вызывать желудочковую гипертрофию и сопутствующие изменения функции сердца при гипертонической болезни. В результате многих клинических исследований была обнаружена специфическая способность блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) уменьшать вызванную гипертензией гипертрофию левого желудочка [27, 28]. Однако у большого числа пациентов с артериальной гипертензией и желудочковой гипертрофией, принимающих ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокато-

ры ангиотензиновых рецепторов, уменьшения массы желудочков в результате лечения не происходит. Этот факт, хотя бы частично, можно объяснить «ускользанием» продукции альдостерона от ингибирующего влияния этих препаратов [29], что было подтверждено в исследовании, где отмечалось снижение массы желудочков при применении блокаторов РАС только у пациентов с длительным низким уровнем альдостерона плазмы [30]. С данным наблюдением согласуются результаты двух исследований [31, 32], которые проводились на пациентах с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. Они показали, что добавление антагонистов МКР к ингибиторам РАС привело к существенному снижению массы желудочков, несмотря на отсутствие значимых изменений артериального давления.

Для сравнения эффективности эналаприла, эплеренона или комбинации этих двух препаратов для лечения вызванной гипертензией гипертрофии левого желудочка было проведено исследование «4-E» [33]. Через 9 месяцев наблюдения снижение массы желудочка было сопоставимо у пациентов в группах лечения эплереноном и эналаприлом, а комбинация двух препаратов оказала более существенный эффект в отношении уменьшения массы левого желудочка, чем каждый из них в отдельности. В другом исследовании с участием пациентов с артериальной гипертензией и диастолической дисфункцией левого желудочка было продемонстрировано достоверное восстановление диастолической функции при лечении малыми дозами спиронолактона (25 мг/сут) в отличие от плацебо [34]. В конечном итоге в исследовании с участием пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией к лечению был добавлен спиронолактон в дозе 25–50 мг/сут [35]. В результате выявлено, что применение спиронолактона привело к значительному снижению артериального давления и массы левого желу-

дочка. Степень выраженности последнего была выше у пациентов с изначально повышенным уровнем альдостерона плазмы.

Имеющиеся данные были в основном получены с использованием антагонистов МКР и в значительной мере свидетельствуют о роли альдостерона как определяющего фактора в развитии гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции при гипертонической болезни и важности их применения в лечении этих состояний. Также важно заметить, что положительные эффекты антагонистов МКР на структуру и функцию левого желудочка могут иметь место не только у пациентов с повышением уровня альдостерона плазмы, но также у пациентов без признаков избытка альдостерона [36].

Альдостерон и изменения левого желудочка при первичном гиперальдостеронизме

Первичный гиперальдостеронизм является эндокринным расстройством, сопровождающимся артериальной гипертензией, гипокалиемией, метаболическим алкалозом, подавлением активности ренина плазмы и неадекватным повышением секреции альдостерона, вызванным аденомой надпочечника или двусторонней гиперплазией надпочечников. Ранние описания клинических случаев первичного гиперальдостеронизма свидетельствовали о низкой распространенности сердечно-сосудистых осложнений [37], что в основном объяснялось подавлением уровня циркулирующего ангиотензина II в результате увеличения объема внеклеточной жидкости [38]. Более современные обзоры четко указывают, что длительное воздействие повышенного уровня циркулирующего альдостерона приводит к значительному повреждению сердца вне зависимости от уровня артериального давления [40]. Первичный гиперальдостеронизм является уникальным клиническим состоянием, позволяющим изучить

действие альдостерона на органы-мишени, так как при этом эффекты альдостерона изолированы от влияния ренин-ангиотензиновой системы.

Хорошо известно, что артериальная гипертензия приводит к развитию патологии сердца, в том числе при первичном гиперальдостеронизме. Действительно, большинство ультразвуковых исследований сердца, выполненных у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, выявили значительно большую массу левого желудочка, чем при других причинах артериальной гипертензии [40, 41]. При первичном гиперальдостеронизме увеличенные распространенности неадекватно повышенной массы левого желудочка выявлялось даже при отсутствии его гипертрофии [42]. Это означает, что длительное воздействие высокого уровня альдостерона увеличивает массу желудочка сверх того, что требуется для компенсации сердечной нагрузки вследствие артериальной гипертензии. Систолическая функция левого желудочка при первичном гиперальдостеронизме в основном не отличается от таковой при других заболеваниях, сопровождающихся артериальной гипертензией, часто обнаруживается аномальный паттерн наполнения левого желудочка, свидетельствующий о диастолической дисфункции [43, 44]. Патологическое наполнение сопровождается аномальными паттернами левого желудочка при ультразвуковой денситометрии [43], что свидетельствует о фиброзе тканей.

В дополнение к данным перекрестных исследований, значительная информация об эффектах альдостерона на сердце у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом может быть получена из исследований, проводившихся после лечения этого эндокринного расстройства. Большинство этих работ были краткосрочными эхографическими исследованиями на пациентах после односторонней адреналэктомии, продемонстрировавшими нормализацию массы

левого желудочка и диастолического наполнения [43, 44]. По данным первого длительного проспективного исследования, эхографическое исследование пациентов после операции или лечения спиролактоном показало сравнительное уменьшение массы левого желудочка, хотя эти изменения происходили быстрее в группе пациентов после адреналэктомии [45]. Важно, что выраженность изменений массы желудочка в результате обоих видов лечения была напрямую связана с уровнями альдостерона плазмы до лечения [41]. Позже, в других исследованиях, ретроспективно проанализировавших долгосрочные кардиальные исходы хирургического и медикаментозного лечения первичного гиперальдостеронизма, были получены противоречивые результаты [46–48]. Действительно, в то время, как было выявлено, что после адреналэктомии почти одинаково быстро уменьшалась масса левого желудочка, результаты лечения антагонистами МКР были неоднозначными. Помимо других факторов, различие в полученных данных могут быть объяснены разной длительностью периода наблюдения, так как уменьшение массы левого желудочка может потребовать больше времени при лечении антагонистами МКР, чем в случае операции. Таким образом, влияние медикаментозной терапии первичного гиперальдостеронизма на массу левого желудочка остается дискуссионным, и этот вопрос требует дальнейшего изучения с помощью кумулятивного мета-анализа, позволяющего повысить статистическую мощность каждого из исследований в отдельности.

В недавнем исследовании проводилось сравнение пациентов с альдостерон-продуцирующей аденомой в результате соматических мутаций в KСНJ5 калиевом канале с пациентами без таких мутаций [49]. Несмотря на то что уровни артериального давления и потребность в антигипертензивных препаратах были сопоставимы у пациентов с KСНJ5 мутацией и без

таковой, в первой группе были значительно выше уровни альдостерона плазмы и масса левого желудочка. Однако удаление аденомы вызывало значительное и сопоставимое уменьшение массы желудочка у пациентов в обеих группах. Данное наблюдение означает, что различия в механизмах развития аденомы надпочечника могут повлиять на степень кардиальных изменений при первичном гиперальдостеронизме, но не на потенциальный эффект от лечения.

Итак, существуют веские доказательства роли альдостерона в развитии гипертрофии миокарда, выраженной в большей степени, чем в развитии артериальной гипертензии. Как было показано во многих работах [50–53], среди пациентов с первичным гиперальдостеронизмом выше распространенность ишемической и цереброваскулярной болезней, застойной сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, чем среди соответствующей группы пациентов с гипертонической болезнью. В связи со значимостью гипертрофии желудочков в оценке сердечно-сосудистого риска, ее обратное развитие может привести к существенному предотвращению сердечно-сосудистых событий даже у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. Этот вопрос должен в дальнейшем быть изучен в надлежащим образом спланированных исследованиях.

Заключение

Достоверные экспериментальные и клинические данные показывают, что альдостерон независимо от эффектов на артериальное давление может вызвать деструкцию миокардиоцитов, включая их гипертрофию и фиброз. Основную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных повышением уровня альдостерона и активацией МКР, вероятно, играет повышенное образование реактивных форм кислорода. В обоих случаях, как при гипертонической болезни, так и при первичном гиперальдостеро-

низме, альдостерон способствует развитию и прогрессированию гипертрофии левого желудочка и, следовательно, повышению риска сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, основой улучшения кардиоваскулярных исходов при артериальной гипертензии является способность антагонистов МКР уменьшать массу левого желудочка.

Несмотря на то что в последние годы был достигнут значительный прогресс в изучении влияния альдостерона на сердце, остается множество вопросов, на которые необходимо получить исчерпывающие ответы. Потребуется дополнительное исследование для уточнения потенциальной эффективности блокады альдостероновых рецепторов при кардиоваскулярных заболеваниях.

Литература

- Lombes M, Alfaidy N, Eugene E, Lessana A, Farman A, Bonvalet JP. Prerequisite for cardiac aldosterone action: mineralocorticoid receptor and 11-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart // *Circulation*, 1995, 92, 175–182.
- Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage // *Clinical Science*, 2007, 113, 267–268.
- Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EA, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart // *American Journal of Physiology — Heart and Circulation Physiology*, 2002, 283, H1802–810.
- Brilla CG, Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1992, 120, 893–901.
- Martinez DV, Rocha R, Matsumura M, Oestricher E, Ochoa-Maya M, Roubansathisuk W, et al. Cardiac damage prevention by eplerenone: comparison with low sodium diet or potassium loading // *Hypertension*, 2002, 39, 614–618.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *New England Journal of Medicine*, 1999, 341, 709–717.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *New England Journal of Medicine*, 2003, 348, 1309–1321.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms // *New England Journal of Medicine*, 2011, 364, 11–21.
- He BJ, Joiner ML, Singh MV, Lukzak ED, Swaminathan PD, Koval OM, et al. Oxidation of CaMKII determines the cardiotoxic effects of aldosterone // *Natural Medicine*, 2011, 17, 1610–1618.
- Mohammed SF, Ohatani T, Korinek J, Lam CS, Larsen K, Simari RD, et al. Mineralocorticoid accelerates transition to heart failure with preserved ejection fraction via “nongenomic” effects // *Circulation*, 2010, 122, 378–379.
- Ohtani T, Ohta M, Yamamoto K, Mano T, Sakata Y, Nishio M, et al. Elevated cardiac tissue level of aldosterone and mineralocorticoid receptor in diastolic heart failure: beneficial effects of mineralocorticoid receptor blocker // *American Journal of Physiology — Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 2007, 292, R954–964.
- Kobayashi N, Yoshida K, Nakano S, Ohno T, Honda T, Tsubokou Y, et al. Cardioprotective mechanisms of eplerenone on cardiac performance and remodeling in failing rat hearts // *Hypertension*, 2006, 47, 671–679.
- Stas S, Whaley-Connell A, Habibi J, Appesh L, Hayden MR, Karuparthi PR, et al. Mineralocorticoid receptor blockade attenuates chronic overexpression of the renin-angiotensin-aldosterone system stimulation of NADPH oxidase and cardiac remodeling // *Endocrinology*, 2007, 148, 3773–3780.
- Fraccarollo D, Berger S, Galuppo P, Kneitz S, Hein L, Schutz G, et al. Deletion of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor ameliorates adverse remodeling after myocardial infarction // *Circulation*, 2011, 123, 400–408.
- Habibi J, De Marco VG, Ma L, Pulakat L, Rainey WE, Whaley-Connell AT, et al. Mineralocorticoid receptor blockade improve diastolic function independent of blood pressure reduction in a transgenic model of RAAS overexpression // *American Journal of Physiology — Heart and Circulation Physiology*, 2002, 300, H1484–1491.
- Mihailidou AS, Bundgaard H, Mardini M, Hansen PS, Kjeldsen K, Rasmussen HH. Hyperaldosteronemia in rabbits inhibits the sarcolemmal Na(+) — K(+) pump // *Circulation Research*, 2000, 86, 37–42.
- Muto T, Ueda N, Opthof T, Ohkusa T, Nagata K, Suzuki S, et al. Aldosterone modulates I(f) current through gene expression in cultured neonatal rat ventricular myocytes // *American Journal of Physiology*, 2007, 293, H2710–2718.
- Lacolley P, Labat C, Pujol A, Delcayre C, Benetos A, Safar M. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt treated rats: effects of eplerenone // *Circulation*, 2002, 106, 2848–2853.
- Neves MF, Amiri F, Virdis A, Diep QN, Schiffrin EL. CIHR Multidisciplinary Research Group on Hypertension. Role of aldosterone in angiotensin II-induced cardiac and aortic inflammation, fibrosis, and hypertrophy // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2005, 83, 999–1006.
- Cachofeiro V, Miana M, de Las Heras N, Martin-Fernandez B, Ballesteros S, Fernandez Tresguerres J, et al. Aldosterone and the vascular system // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2008, 109, 331–335.
- Jaffe IZ, Mendelsohn ME. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cell // *Circulation Research*, 2005, 96, 643–650.
- Nguyen Dinh Cat A, Griol Charhbili V, Loufrani L, Labat C, Benjamin L, Farman N, et al. The endothelial mineralocorticoid receptor regulates vasoconstrictor tone and blood pressure // *The FASEB Journal*, 2010, 24, 2454–2463.
- Benard L, Milliez P, Ambroisine ML, Messaoudi S, Samuel JL, Delcayre C. Effects of aldosterone on coronary function // *Pharmacological Reports*, 2009, 61, 58–66.
- Favre J, Gao J, Zhang AD, Remy-Jouet I, Ouvrard-Pascaud A, Dautreux B, et al. Coronary endothelial dysfunction after cardiomyocyte — specific mineralocorticoid receptor overexpression // *American Journal of Physiology — Heart and Circulation Physiology*, 2011, 300, H2035–2043.
- Frohlich ED. Left ventricular hypertrophy: an independent risk factor // *Cardiovascular Clinics*, 1990, 20, 85–94.
- Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment in hypertension // *JAMA*, 2004, 292, 2350–2356.
- Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertension: a metaanalysis of randomized double-blind studies // *JAMA*, 1996, 275, 1507–1513.
- Cuspidi C, Negri F, Zanchetti A. Angiotensin II receptor blockers and cardiovascular protection: focus on left ventricular hypertrophy regression and atrial fibrillation prevention // *Journal of Vascular Health and Risk Management*, 2008, 4, 67–73.
- Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression // *Journal of Endocrinology*, 1981, 91, 457–465.

30. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy // *Journal of Internal Medicine Research*, 2001, 29, 13–21.
31. Sato A, Hayashi M, Saruta T. Relative long-term effects of spironolactone in conjunction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular mass and diastolic function in patients with essential hypertension // *Hypertension Research*, 2002, 25, 837–842.
32. Taniguchi I, Kawai M, Date T, Yoshida S, Seki S, Taniguchi M, et al. Effects of spironolactone during an angiotensin II receptor blocker treatment on the left ventricular mass reduction in hypertensive patients with concentric left ventricular hypertrophy // *Circulation Journal*, 2006, 70, 995–1000.
33. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study // *Circulation*, 2003, 108, 1831–1838.
34. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure // *Circulation*, 2004, 110, 558–565.
35. Gaddam K, Corros C, Pimenta E, Ahmed M, Denney T, Aban I, et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study // *Hypertension*, 2010, 55, 1137–1142.
36. Sechi LA, Colussi GL, Catena C. Hyperaldosteronism and left ventricular hypertrophy // *Hypertension*, 2010, 56, e26.
37. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases // *American Journal of Surgery*, 1964, 107, 159–172.
38. Laragh JH. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles // *American Journal of Medicine*, 1973, 55, 261–274.
39. Sechi LA, Colussi GL, Di Fabio A, Catena C. Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment // *American Journal of Hypertension*, 2010, 23, 1253–1260.
40. Catena C, Colussi G, Marzano L, Sechi LA. Aldosterone and the heart: from basic research to clinical evidence // *Hormone and Metabolic Research*, 2012, 44, 181–187.
41. Catena C, Colussi GL, Marzano L, Sechi LA. Predictive factors of left ventricular mass changes after treatment of primary aldosteronism // *Hormone and Metabolic Research*, 2012, 44, 188–193.
42. Muesan ML, Salvetti M, Pains A, Agabiti-Rosei C, Monteduro C, Galbassini G, et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism // *Hypertension*, 2008, 52, 529–534.
43. Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, Sacchetto A, Cesari M, Bertini A, et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism // *Hypertension*, 2002, 40, 23–27.
44. Catena C, Colussi GL, Di Fabio A, Valeri M, Marzano L, Uzzau A, et al. Mineralocorticoid antagonists versus surgery in primary aldosteronism // *Hormone and Metabolic Research*, 2010, 42, 440–445.
45. Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism // *Hypertension*, 2007, 50, 911–918.
46. Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, Maiolino G, Cicala MV, Bisogni V, et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism // *Hypertension*, 2013, 62, 62–69.
47. Giacchetti G, Ronconi V, Turchi F, Agostinelli L, Mantero F, Rilli S, et al. Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study // *Journal of Hypertension*, 2007, 25, 177–186.
48. Bernini G, Bacca A, Carli V, Carrara D, Materazzi G, Berti P, et al. Cardiovascular changes in patients with primary aldosteronism after surgical or medical treatment // *Journal of Endocrinological Investigation*, 2012, 35, 274–280.
49. Rossi GP, Cesari M, Letizia C, Seccia TM, Cicala MV, Zinnamosca L, et al. KCNJ5 gene somatic mutations affect remodelling but do not preclude cure of high blood pressure and regression of left ventricular hypertrophy in primary aldosteronism // *Journal of Hypertension*, 2014, 32, 1514–1522.
50. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // *Journal of American College Cardiology Foundation*, 2005, 45, 1243–1248.
51. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment // *Archives of Internal Medicine*, 2008, 168, 80–85.
52. Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, et al. Participants of the German Conn's Registry. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009, 94, 1125–1130.
53. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, Viola A, Tizzani D, Iannaccone A, et al. Long-term cardio- and cerebro-vascular events in patients with primary aldosteronism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013, 98, 4826–4833.

Несахарный диабет: диагностика и терапия новыми препаратами

Расширенный реферат статьи Saifan C., Nasr R., Mehta S., et al. Diabetes insipidus: a challenging diagnosis with new drug therapies // ISRN Nephrol., 2013 Mar, 24, ID 797620.

Реферат подготовлен Ю.П. Сыч

Введение

Несахарный диабет (НД) — редкое заболевание, впервые описанное в XVIII веке [1]. Он может быть вызван недостаточной секрецией гипофизом аргинина вазопрессина (АВП) (синоним — антидиуретический гормон) (центральный НД) или нечувствительностью почечных канальцев к действию АВП (нефрогенный НД). Это приводит к полиурии, полидипсии, гипостенурии с последующей дегидратацией и развитием гипонатриемии [2].

Этиология

Примерно 50 % случаев центрального НД являются идиопатическими [3]. Развитию заболевания обычно предшествует 2–3-недельный период неадекватного антидиуреза. При идиопатическом НД следует тщательно исключить опухолевые поражения головного мозга, чаще всего метастазы рака легкого, молочной железы и кроветворной системы [5, 6]. Другая частая причина этого заболевания — травмы головы [7, 8]. Описано несколько ауто-сомно рецессивных и X-сцепленных мутаций, приводящих к развитию СД. Гестационный НД обычно проходит самостоятельно в течение нескольких недель после родов и вызван относительным дефицитом АВП в плазме [9]. Другие, более редкие причины НД включают в себя системные инфильтративные заболевания (гистиоцитоз X, саркоидоз), нейрогенную анорексию, вирусные менингиты, токсоплазмоз, системную красную волчанку, синдром Вегенера и сосудистые аномалии (табл. 1).



Рисунок. Последствия развития несахарного диабета

Большинство случаев врожденного нефрогенного НД имеют X-сцепленное наследование [10]. К нарушению концентрационной способности почек также приводит гиперкальциемия или выраженная гипокалиемия, ряд заболеваний почек и прием некоторых лекарственных средств (в частности, лития) (табл. 2).

Эпидемиология

Нормальная физиология вазопрессина

Аргинин вазопрессин — антидиуретический гормон — секретируется в гипоталамусе и затем транспортируется в задний отдел гипофиза (нейрогипофиз) [11]. Секреция этого гормона усиливается при рвоте, острой гипогликемии, дефиците глюкокортикоидов, курении, но самым мощным стимулом является даже незначительное (не более 1 %) повышение осмоляльности плазмы [12, 13].

Антидиуретическое действие вазопрессина обусловлено реабсорбцией воды в собирательных

канальцах и толстом колоне восходящей петли Генле, что приводит к увеличению объема плазмы и снижению ее осмоляльности [14, 15]. АВП также вызывает сокращение гладких мышц сосудов [13] и стимулирует высвобождение фактора Виллебранда [16].

Рецепторы вазопрессина

Существует несколько типов рецепторов к вазопрессину. Рецепторы 1 типа (V1) расположены в эндотелиальных клетках и отвечают за прессорный эффект путем активации Ca⁺⁺ каналов, а рецепторы 2 типа (V2) отвечают за реабсорбцию воды посредством активации циклического аденозина монофосфата (цАМФ) в почках и открытия аквапориновых каналов [17, 18].

Патофизиология

Вне зависимости от причины развития НД его последствия одинаковы, и все они приводят к потере воды, обезвоживанию организма и развитию гипернатриемии (рисунок).

Центральный несахарный диабет

При центральном НД вазопрессин секретируется либо в недостаточном количестве, либо в форме с недостаточной функциональной активностью. Он может быть наследственным, врожденным и приобретенным. Наследственные формы включают в себя аутосомно-доминантное заболевание с мутацией гена АВП-нейрофизина II [19]. Мутации гена WFS 1, ответственные за развитие синдрома Вольфрама, могут тоже вызывать НД [20]. Дефицит вазопрессина может развиваться во время беременности за счет усиления его распада N-терминальной аминоксипептидазой плаценты [21].

Нефрогенный несахарный диабет

Нефрогенный НД обусловлен дефектами вазопрессиновых рецепторов V2R и водно-белковых каналов аквапорина-2 [22, 23]. Они могут быть следствием приема лития [24], электролитных нарушений (гипокалиемии или гиперкальциемии) [25, 26] или хронической двусторонней обструкции мочеточников [27].

Клинические проявления

Заболевание может развиваться в любом возрасте. Мужчины и женщины болеют примерно с одинаковой частотой [28]. Основными симптомами являются полиурия и жажда. Объем потребляемой жидкости может варьировать от 2 до 20 литров в сутки [29]. В более легких случаях отмечается постоянный энурез. Если у пациентов нет свободного доступа к питьевой воде, например у новорожденных или пожилых людей, может развиваться обезвоживание и гипернатриемия [30]. Тяжелое обезвоживание приводит к нарушениям сознания, гиперрефлексии и судорогам, спаданию стенок вен твердой мозговой оболочки и синусов с риском внутричерепных кровоизлияний. Гестационный НД может провоцировать развитие маловодия, преэклампсии и нарушениям функции печени [31].

Диагностика несахарного диабета

Полиурия у взрослых определяется по объему выделяемой мочи, превышающей 3 литра в сутки. Поли-

урия может быть вызвана другими причинами, например первичной полидипсией, осмотическим диурезом, гипертрофией предстательной железы. Ранняя диагностика НД и исключение других форм полидипсии крайне важны, потому что это позволяет предотвратить тяжелые электролитные нарушения и нежелательные последствия. Лабораторная диагностика должна включать в себя определение гликемии, осмоляльности плазмы, уровни бикарбонатов и электролитов, общий анализ мочи и определение ее осмоляльности. Высокий уровень сахара в крови и повышенная осмолярная экскреция (определяется как суточный объем мочи, помноженный на осмоляльность мочи; в норме менее 1000 мОсм/сут) свидетельствует об осмотическом диурезе вследствие гипергликемии.

Если скорость осмолярной экскреции ниже 1000 мОсм/сут, следует рассматривать два состояния: первичную полидипсию (в этом случае также снижено содержание натрия в крови до < 140 мэкв/л) и собственно несахарный диабет (при нем натрий сыворотки выше 140 мэкв/л, а осмоляльность мочи — менее 100 мОсм/кг). Тест с депривацией воды (проба с сухоядением) позволяет дифференцировать разные типы полиурии. При нормальном физиологическом ответе на ограничение жидкости усиливается секреция антидиуретического гормона, повышается осмоляльность плазмы и мочи [32–34].

Проба проводится следующим образом. Пациент перестает пить. Через 2–3 часа от начала пробы каждый час поводят сбор порций мочи для измерения ее объема и осмоляльности, параллельно каждые 2 часа определяют уровень натрия и осмоляльность плазмы. Тест проводится до достижения одной из следующих конечных точек:

- 1) повышение осмоляльности мочи выше 600 мОсмоль/кг; это соответствует нормальному физиологическому ответу и интактной секреции антидиуретического гормона. Осмоляльность мочи остается стабильной в двух последующих пробах, а осмоляльность плазмы нарастает. Концентрация натрия в плазме также

Таблица 1. Причины развития центрального несахарного диабета

Хирургические вмешательства:	
трансфронтальные/трансфеноидальные	
Травмы головы	
Опухоли	первичные краниофарингеома опухоли гипоталамуса (глиома) аденомы гипофиза дисгерминома менингиома гематологические: лимфома, лейкозы метастатические опухоли молочной железы, легких
Инфекции	туберкулезный менингит вирусный менингит абсцесс головного мозга токсоплазмоз
Гранулемы	саркоидоз гистиоцитоз
Воспалительные заболевания	системная красная волчанка склеродермия болезнь Вегенера
Сосудистые аневризмы	
Гипоксическая энцефалопатия	
Синдром Шиена	
Химические интоксикации	змеиный яд тетродотоксин
Генетические факторы	

Таблица 2. Причины нефрогенного несахарного диабета

Лекарственные препараты	литий офлоксацин демеклоциклин амфотерицин В аминогликозиды цисплатин цидофовир фоскарнет ифосфамид диданозин
Обструктивные	
Сосудистые	серповидно-клеточная аномалия эритроцитоз острый тубулярный некроз
Метаболические	тяжелая гиперкальциемия тяжелая гипокалиемия
Инфильтративные заболевания	амилоидоз синдром Шегрена
Гранулемы	саркома саркоидоз
Генетические факторы	

увеличивается до уровня свыше 145 мэкв/л, или осмоляльность плазмы достигает 295–300 мОсмоль/кг. После повышения осмоляльности плазмы и уровня натрия вводится десмопрессин (4 мкг подкожно или внутривенно или 10 мкг интраназально). После его введения продолжают измерение объема и осмоляльности мочи, а также осмоляльности плазмы. Различные варианты реакции на введение десмопрессина позволяют диф-

Таблица 3. Варианты реакции на введение десмопрессина для определения типа полиурии

	Проба с депривацией воды Осмоляльность мочи	Тест с десмопрессином Осмоляльность мочи	Тест с десмопрессином Осмоляльность плазмы	Тест с десмопрессином Объем мочи
Первичная полидипсия	↑↑	Нет ответа	Нет ответа	Нет ответа
Центральный несахарный диабет	↑↑	↑↑	↓↓	↓↓
Частичный центральный несахарный диабет	↑↑	↑↑	↓↓	↓↓
Нефрогенный несахарный диабет	↑↑	↔	↔	↔

ференцировать разные типы полиурии [32, 35–37] (см. табл. 3);
2) при классическом варианте центрального НД на фоне пробы с депривацией воды осмоляльность мочи увеличивается и обычно превышает 300 мОсмоль/кг. Введение десмопрессина еще больше увеличивает осмоляльность мочи, более чем на 100 % при полном варианте НД и на 15–50 % при частичном НД.

При нефрогенном НД депривация воды увеличивает осмоляльность мочи незначительно, до уровня < 300 мОсмоль/кг. Десмопрессин также не оказывает существенного влияния на этот параметр. При первичной полидипсии проба с сухоядением приводит к повышению осмоляльности мочи, но введение десмопрессина не дает дальнейших изменений, поскольку эндогенная секреция АВП остается интактной.

Дифференциальный диагноз

Несахарный диабет следует дифференцировать с другими формами полиурии (см. рамку).

Причины полиурии

- (i) психогенная полидипсия
- (ii) сахарный диабет
- (iii) синдром Кушинга
- (iv) препараты: кортикостероиды, лития, демеклоциклин, литий, фосарнет, метициллин
- (v) гиперкальциемия
- (vi) гипокалиемия
- (vii) ночная полиурия при болезни Паркинсона

Лечение

Легкие формы НД могут не требовать специального лечения и быть компенсированы достаточным употреблением воды и устранением провоцирующих факторов (например, снижением дозы глюкокортикоидов).

Центральный НД

Десмопрессин (1-деамино-8-аргинин вазопрессин) — препарат выбора для длительной терапии НД [38]. Представляет собой системный, длительно действующий аналог вазопрессина с минимальной пресорной активностью, но примерно в два раза большей антидиуретической активностью, чем у эндогенного аргинина вазопрессина. Десмопрессин может также применяться при гестационном и послеродовом НД, поскольку в отличие от эндогенного вазопрессина от устойчив к деградации в организме.

Препарат сначала назначается вечером для устранения никтурии, затем добавляется дневной прием. Десмопрессин вводится интраназально, парентерально или внутрь. Для пациентов с синуситом предпочтителен пероральный прием. Недавно выпущена форма для рассасывания под языком, которая обладает лучшей биодоступностью и может применяться у детей. Начальная доза десмопрессина обычно составляет 0,05 мг два раза в сутки, и при необходимости она может быть увеличена до 0,4 мг каждые 8 часов. Раствор для дозированного интраназального применения (100 мкг/мл) может быть начат в дозе 0,05–0,1 мл каждые 12–24 часов. Дальнейшая доза уста-

навливается индивидуально в зависимости от степени полиурии, в основном ориентируясь на устранение никтурии. Побочными эффектами десмопрессина являются водная интоксикация, гипонатриемия, депрессия с риском суицида, возбуждение и эритромегалия.

Карбамазепин. Этот противосудорожный препарат повышает чувствительность почек к действию АДГ [39].

Хлорпропамид. Обычно применяется при легком течении центрального НД. Он потенцирует антидиуретическое действие циркулирующего аргинина вазопрессина и примерно на 50 % уменьшает образование мочи. Однако у этого препарата много побочных эффектов, в том числе гипо/гипергликемия, гипонатриемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гиперкальциемия, гипокалиемия, метаболический алкалоз и миопатия.

Инганамид. Недорогая альтернатива хлорпропамиду при легких формах центрального НД. Препарат повышает осмоляльность мочи и снижает осмоляльность сыворотки [40].

Нефрогенный НД. Неотложная терапия нефрогенного НД включает в себя восстановление адекватного уровня натрия в крови и восполнение дефицита свободной воды. По возможности необходимо устранить причинные факторы. Индуцированный литием НД можно контролировать простым увеличением объема потребляемой жидкости при условии сохранения механизма формирования жажды. При необходимости можно использовать амилорид в дозе 2,5–10 мг/дл. Амилорид препятствует поступлению лития в клетки почечных канальцев, подавляя активность эпителиальных натриевых каналов. Тиазиды вызывают гиповолемию и усиливают реабсорбцию воды в проксимальных канальцах почек, таким образом уменьшая полиурию. Нестероидные противовоспалительные средства способны нивелировать негативные эффекты простагландинов в отношении концентрационной функции почек и тоже могут применяться в лечении нефрогенного НД.

Прогноз

Центральный НД, развившийся после хирургических вмешательств на гипофизе, обычно обратим в течение нескольких дней или недель, но при выраженных структурных повреждениях гипофиза он может оказаться постоянным. Клиническое течение хронического центрального НД имеет больше социальное, чем истинно медицинское значение, внося неудобства в повседневную жизнь пациента. Существующие методы лекарственной терапии позволяют хорошо контролировать симптомы заболевания, но пациенты должны находиться под наблюдением во избежание побочных эффектов, таких как водная интоксикация или гипернатриемия.

Литература

- Lindholm J. Diabetes insipidus: historical aspects // Pituitary, 2004, vol. 7, no. 1, pp. 33–38.
- Verbalis J.G. Diabetes insipidus // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2003, vol. 4, no. 2, pp. 177–185.
- Maghnie M., Cosi G., Genovese E. et al. Central diabetes insipidus in children and young adults // The New England Journal of Medicine, 2000, vol. 343, no. 14, pp. 998–1007.
- Kristof R.A., Rother M., Neuloh G., and Klingm Euler D. Incidence, clinical manifestations, and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective observational study: clinical article // Journal of Neurosurgery, 2009, vol. 111, no. 3, pp. 555–562.
- Yap H.Y., Tashima C.K., Blumenschein G.R., and Eckles N. Diabetes insipidus and breast cancer // Archives of Internal Medicine, 1979, vol. 139, no. 9, pp. 1009–1011.
- Rosenzweig A.I. and Kendall J.W. Diabetes insipidus as a complication of acute leukemia // Archives of Internal Medicine, 1966, vol. 117, no. 3, pp. 397–400.
- Hadjizacharia P., Beale E.O., Inaba K., Chan L.S., and Demetriades D. Acute diabetes insipidus in severe head injury: a prospective study // Journal of the American College of Surgeons, 2008, vol. 207, no. 4, pp. 477–484.
- Boughey J.C., Yost M.J., and Bynoe R.P. Diabetes insipidus in the head-injured patient // The American Surgeon, 2004, vol. 70, no. 6, pp. 500–503.
- Durr J.A. Diabetes insipidus in pregnancy // American Journal of Kidney Diseases, 1987, vol. 9, no. 4, pp. 276–283.
- Arthus M.F., Lonergan M., Crumley M.J. et al. Report of 33 novel AVPR2 mutations and analysis of 117 families with X-linked nephrogenic diabetes insipidus // Journal of the American Society of Nephrology, 2000, vol. 11, no. 6, pp. 1044–1054.
- Barrett K.E. Ganong's Review of Medical Physiology, McGraw-Hill, New York, NY, USA, 23rd edition, 2009.
- Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., and Reed Larsen P. Williams Textbook of Endocrinology, Saunders, 11th edition, 2008.
- Kasper D.L., Ed, Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill, New York, NY, USA, 17th edition, 2008.
- Grantham J.J. and Burg M.B. Effect of vasopressin and cyclic AMP on permeability of isolated collecting tubules // The American Journal of Physiology, 1966, vol. 211, no. 1, pp. 255–259.
- Fejes-Toth G. and Naray-Fejes-Toth A. Isolated principal and intercalated cells: hormone responsiveness and Na⁺-K⁺-ATPase activity // American Journal of Physiology, 1989, vol. 256, no. 4, pp. F742–F750.
- Kaufmann J.E., Oksche A., Wollheim C.B., Geunther G., Rosenthal W., and Vischer U.M. Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP // Journal of Clinical Investigation, 2000, vol. 106, no. 1, pp. 107–116.
- Morel A., O'Carroll A.M., Brownstein M.J., and Lolait S.J. Molecular cloning and expression of a rat V1a arginine vasopressin receptor // Nature, 1992, vol. 356, no. 6369, pp. 523–526.
- Sugimoto T., Saito M., Mochizuki S., Watanabe Y., Hashimoto S., and Kawashima H. Molecular cloning and functional expression of a cDNA encoding the human V(1b) vasopressin receptor // Journal of Biological Chemistry, 1994, vol. 269, no. 43, pp. 27088–27092.
- Christensen J.H., Siggaard C., and Rittig S. Autosomal dominant familial neurohypophyseal diabetes insipidus // APMIS. Supplementum, 2003, vol. 111, no. 109, pp. 92–95.
- Najjar S.S., Saikaly M.G., Zaytoun G.M., and Abdelnoor A. Association of diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness. The Wolfram or DIDMOAD syndrome // Archives of Disease in Childhood, 1985, vol. 60, no. 9, pp. 823–828.
- Aleksandrov N., Audibert F., Bedard M.J., Mahone M., Goffinet F., and Kadoch I.J. Gestational diabetes insipidus: a review of an underdiagnosed condition // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2010, vol. 32, no. 3, pp. 225–231.
- Bichet D.G. Vasopressin receptor mutations in nephrogenic diabetes insipidus // Seminars in Nephrology, 2008, vol. 28, no. 3, pp. 245–251.
- Nedvetsky P.I., Tamma G., Beulshausen S., Valenti G., Rosenthal W., and Klusmann E. Regulation of aquaporin-2 trafficking // Handbook of Experimental Pharmacology, 2009, no. 190, pp. 133–157.
- Marples D., Christensen S., Christensen E.I., Ottosen P.D., and Nielsen S. Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla // Journal of Clinical Investigation, 1995, vol. 95, no. 4, pp. 1838–1845.
- Marples D., Frokir J., Dørup J., Knepper M. A., and Nielsen S. Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex // Journal of Clinical Investigation, 1996, vol. 97, no. 8, pp. 1960–1968.
- Sands J.M., Flores F.X., Kato A. et al. Vasopressin-elicited water and urea permeabilities are altered in IMCD in hypercalcemic rats // American Journal of Physiology, 1998, vol. 274, no. 5, pp. F978–F985.
- Li C., Wang W., Kwon T.H. et al. Downregulation of AQP1, -2, and -3 after ureteral obstruction is associated with a long-term urine-concentrating defect // American Journal of Physiology, 2001, vol. 281, no. 1, pp. F163–F171.
- Moses A.M. Clinical and laboratory observations in the adult with diabetes insipidus and related syndromes // in Diabetes Insipidus in Man. Frontiers of Hormone Research, P. Czernichow and A. G. Robinson, Eds., vol. 13, p. 156, S Karger, Basel, Switzerland, 1985.
- Robertson G.L. Diagnosis of diabetes insipidus // in Diabetes Insipidus in Man. Frontiers of Hormone Research, P. Czernichow and A. G. Robinson, Eds., vol. 13, p. 176, S Karger, Basel, Switzerland, 1985.
- Baylis P.H. Diabetes insipidus // Medicine, 1997, vol. 25, pp. 9–11.
- Ananthakrishnan S. Diabetes insipidus in pregnancy: etiology, evaluation, and management // Endocrine Practice, 2009, vol. 15, no. 4, pp. 377–382.
- Rose B.D. and Post T.W. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, McGraw-Hill, New York, NY, USA, 5th edition, 2001.
- Miller M., Dalakos T., Moses A.M., Fellerman H., and Streeten D.H. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion // Annals of Internal Medicine, 1970, vol. 73, no. 5, pp. 721–729.
- Zerbe R.L. and Robertson G.L. A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria // The New England Journal of Medicine, 1981, vol. 305, no. 26, pp. 1539–1546.
- Robertson G.L. Diseases of the posterior pituitary // in Endocrinology and Metabolism, D. Felig, J. D. Baxter, A. E. Broadus, and L. A. Frohman, Eds., pp. 251–277, McGraw-Hill, New York, NY, USA, 1981.
- Miller M., Dalakos T., Moses A.M., Fellerman H., and Streeten D.H. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion // Annals of Internal Medicine, 1970, vol. 73, no. 5, pp. 721–729.
- Zerbe R.L. and Robertson G.L. A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria // The New England Journal of Medicine, 1981, vol. 305, no. 26, pp. 1539–1546.
- Lam K.S.L., Wat M.S., Choi K.L., Ip T.P., Pang R.W.C., and Kumana C.R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, long-term efficacy and safety of oral 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in adult patients with central diabetes insipidus // British Journal of Clinical Pharmacology, 1996, vol. 42, no. 3, pp. 379–385.
- Lane R.M. SSRIs and hyponatraemia // The British Journal of Clinical Practice, 1997, vol. 51, no. 3, pp. 144–146.
- Cook J.D., Caplan Y.H., LoDico C.P., and Bush D.M. The characterization of human urine for specimen validity determination in workplace drug testing: a review // Journal of Analytical Toxicology, 2000, vol. 24, no. 7, pp. 579–588.

Тестостерон и сахарный диабет 2 типа у мужчин: современные представления и клиническое значение

Расширенный реферат статьи Beatrice A.M., Dutta D., Kumar M., Shivaprasad K.S., Sinha A., Ray S., Chowdhury S. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2014, 7, 481–486.

Реферат подготовлен И.В. Полубояриновой

Взаимосвязь между продукцией тестостерона и сахарным диабетом является важным вопросом, учитывая тот факт, что диабет приобретает характер быстро растущей эпидемии, а ассоциированная с ним заболеваемость более тяжелая, чем сама болезнь. Ряд исследований продемонстрировали растущую распространенность гипогонадизма у пациентов с сахарным диабетом, однако является ли это причиной или результатом, по-прежнему остается областью активного изучения. За последние несколько десятилетий был отмечен рост назначений препаратов тестостерона, несмотря на то, что взаимосвязь между терапией тестостероном и сердечно-сосудистыми эффектами все еще неубедительна. Работы, проведенные по этой теме, дали противоречивые результаты, и до сих пор существует недостаток долгосрочных наблюдательных исследований в этой области. В статье кратко рассматриваются предполагаемые механизмы, наблюдательные исследования, а также данные интервенционных исследований в отношении нежелательных эффектов терапии тестостероном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих сердечно-сосудистые риски.

Введение

Распространенность сахарного диабета быстро растет: 328 млн человек во всем мире имеют сахарный диабет, и ожидается рост этого показателя до 592 млн к 2035 г. [1, 2]. Сердечно-сосудистые события являются наиболее важной причиной смертности у пациентов с сахарным диабетом. В ряде эпидемиологических исследований была показана связь ожирения, метаболического синдрома и нарушенного уровня глюкозы крови с низким уровнем тестостерона и плохим качеством жизни при сахарном диабете (СД) 2 типа [1–5]. Эта ассоциация, вероятно, клинически значима, поскольку есть сообщения о том, что низкий уровень общего тестостерона у мужчин ассоциирован с повышенным кардиометаболическим риском, включая повышенную распространенность дислипидемии [3] и атеросклероза [4], а также общее увеличение смертности [5]. В этой статье рассматриваются современные литературные данные о лежащих в основе механизмах, а также наблюдательных исследованиях и интервенционных данных, оценивающих взаимосвязь между сывороточными

уровнями тестостерона и параметрами сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа.

Низкий уровень тестостерона и сахарный диабет

Мета-анализ, проведенный Ding и соавт. в 2006 г. [6], показал, что мужчины с сахарным диабетом имели значительно более низкие уровни тестостерона по сравнению с мужчинами без диабета. Средняя разница между двумя группами составила $-76,6$ нг/дл (95 % ДИ $-99,4...-53,6$ нг/дл). Также было обнаружено, что мужчины с более высокими концентрациями общего тестостерона ($449,6-605,2$ нг/дл) имели на 42 % ниже риск СД 2 типа, чем те, у кого концентрация была более низкой ($213,2-446,7$ нг/дл).

Другой мета-анализ Corona и соавт. [7] также показал, что мужчины с более низким исходным уровнем общего тестостерона имели повышенную заболеваемость сахарным диабетом по сравнению с контрольной группой. В третьем национальном исследовании состояния здоровья и питания населения в США (Third National Health and Nutrition

Examination Survey) [8] исследователи изучили когорту из 1413 взрослых мужчин, 101 из которых имели диабет, и обнаружили, что мужчины с низким уровнем свободного тестостерона были в четыре раза больше подвержены риску заболевания диабетом по сравнению с мужчинами с высоким уровнем свободного тестостерона, даже после поправки на возраст, этническую принадлежность и ожирение.

В перекрестном исследовании 1292 мужчин, проведенном Brand и соавт. [9], было показано, что мужчины с СД имели не только более низкий тестостерон, но также и более низкие уровни глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), по сравнению с мужчинами без диабета. В другом перекрестном исследовании Grossmann и соавт. у 574 мужчин с СД 2 типа и 69 мужчин с СД 1 типа [10] оказалось, что дефицит тестостерона чаще встречается у мужчин с СД независимо от его типа.

В исследовании *Hypogonadism in Males* с участием 1849 мужчин (1451 без диабета и 398 с СД) было показано, что уровни тестостерона также зависят от наличия ожирения

у участников исследования, поскольку была обнаружена отрицательная корреляция между тестостероном и индексом массы тела независимо от наличия или отсутствия диабета у испытуемых. Однако мужчины с СД имели более высокий показатель распространенности низкого свободного тестостерона во всех категориях индекса массы тела [11].

Потенциальные механизмы

Роль глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ)

Несколько проспективных исследований показали, что низкий уровень ГСПГ является более сильным предиктором диабета и метаболического синдрома, чем низкий уровень тестостерона [12–14]. Ding и соавт. [15] продемонстрировали, что низкий уровень ГСПГ связан с повышенным риском развития СД 2 типа у мужчин и женщин. Высокие уровни ГСПГ ассоциированы с более низким риском развития диабета. Подобные результаты были получены также в работе Perugi и соавт. [16]. Lakshman и соавт. [14] показали, что даже после корректировки по свободному или общему тестостерону ГСПГ оставался сильным предиктором возникновения диабета. Многие исследования продемонстрировали, что отрицательная связь между тестостероном и инсулинорезистентностью / метаболическим синдромом не зависит от уровня ГСПГ [10, 17, 18]. Однако взаимосвязь между ГСПГ, тестостероном и инсулинорезистентностью является сложной и не до конца выяснена. Вполне вероятно, что важный вклад вносит ряд других неизвестных факторов.

Роль висцерального ожирения

Согласно прогнозам, висцеральное ожирение является важным фактором риска развития инсулинорезистентности и СД 2 типа. Низкие уровни свободного тестостерона обратно пропорциональны степени ожирения у тучных пациентов [19, 20]. Было высказано предположение, что увеличение висцеральной жировой ткани у мужчин с гипогонадизмом ведет к дальнейшему снижению концентрации тестостерона

посредством повышения конверсии ароматазой в эстрадиол, который, в свою очередь, имеет непосредственное ингибирующее действие на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. Висцеральная жировая ткань продуцирует воспалительные цитокины, адипокины, биохимические модуляторы и другие провоспалительные факторы, включая интерлейкин-6, интерлейкин-1 β , ингибитор активатора плазминогена — 1, фактор некроза опухоли (ФНО) — α , ангиотензиноген, сосудистый эндотелиальный фактор роста и сывороточный амилоид А, которые способствуют системному и периферическому сосудистому воспалению и дисфункции [21]. Высвобождение свободных жирных кислот является одним из механизмов, посредством которого висцеральное ожирение и воспалительная реакция модулируют чувствительность к инсулину. За счет активации свободными жирными кислотами сигнальных путей ядерного фактора- κ B увеличивается синтез ФНО- α . Дальнейшая активация липолиза с помощью ФНО- α и увеличение синтеза интерлейкина-6 и белка хемоаттрактанта макрофагов-1 приводит к привлечению еще большего числа макрофагов и модулирует чувствительность к инсулину. Повышенная продукция ФНО- α также увеличивает экспрессию молекул адгезии как в эндотелиальных, так и в гладкомышечных клетках сосудов. ФНО- α также способствует нарушению регуляции модулируемой инсулином эндотелин-1-опосредованной вазоконстрикции и опосредованной оксидом азота вазодилатации, таким образом содействуя сужению сосудов.

Роль лептина

Как было показано ранее, низкие уровни общего и свободного тестостерона и ГСПГ были отмечены у мужчин с ожирением, метаболическим синдромом и СД 2 типа. Является ли это причиной или следствием, до сих пор не ясно, притом что и индуцированное гипогонадизмом ожирение, и андрогенодефицит, вызванный ожирением, очевидно, вносят вклад в двунаправленное влияние на патологический механизм болезни [22, 23]. Предполагается,

что висцеральное ожирение вызывает эти изменения за счет увеличения провоспалительных цитокинов [22, 23].

Гипотеза «гипогонадизм — ожирение — адипоцитокины» объясняет, почему организм не может увеличить выработку тестостерона за счет повышенной секреции гонадотропинов для стимуляции яичек в ответ на низкие уровни тестостерона [24]. Эстрадиол, ФНО- α и интерлейкин-6 подавляют продукцию в гипоталамусе гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), что вызывает уменьшение высвобождения лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов гипофиза, таким образом приводя к снижению стимуляции гонад. Это, в свою очередь, приводит к снижению высвобождению тестостерона, вызывая состояние гипогонадотропного гипогонадизма. Лептин, играющий важную роль в регулировании массы тела и потреблении пищи, также стимулирует гипоталамические ГнРГ-синтезирующие нейроны, что при нормальных условиях индуцирует высвобождение лютеинизирующего гормона. Лептин, вероятно, вызывает эти изменения путем воздействия на рецептор лептина, экспрессируемый на кисспептиновых нейронах, поскольку на ГнРГ-синтезирующих нейронах рецепторы лептина не обнаружены [25]. При ожирении, несмотря на повышенную выработку лептина адипоцитами, в гипоталамо-гипофизарной оси возникает лептинорезистентность [26]. Кроме того, лептин непосредственно подавляет стимулирующее действие гонадотропинов на клетки Лейдига яичек, снижая продукцию тестостерона; поэтому повышенные уровни лептина при ожирении могут дополнительно уменьшить количество андрогенов.

В исследовании с участием 60 мужчин, средний возраст которых составлял 60,5 лет, уровень тестостерона коррелировал с чувствительностью к инсулину, измеренной гиперинсулинемическим эуликемическим клэмп-методом, что свидетельствует о взаимосвязи между сниженным тестостероном и нарушенной митохондриальной функцией [18]. Кроме того, было пока-

зано, что увеличение резистентности к инсулину, оцененное с помощью теста толерантности к глюкозе и гипогликемического клэмпа, ассоциировано с уменьшением секреции тестостерона клетками Лейдига [27].

*Роль полиморфизма
андрогенового рецептора
при метаболическом синдроме*

В перекрестном исследовании [28] была показана обратная зависимость уровня тестостерона с ожирением и лептином при положительной связи с полиморфизмом длины САG-повтора андрогенного рецептора (AR САG). Связь AR САG с ожирением и лептином была независима от уровней тестостерона, эстрадиола и гонадотропинов, а также возраста. Менее чувствительный рецептор, ассоциированный с более длинной последовательностью повторов AR САG, вероятно, приводит к более высоким уровням тестостерона и лютеинизирующего гормона. Мужчины с менее транскрипционно активными рецепторами андрогенов (AR) достигали более высоких уровней тестостерона, которые имели потенциал для компенсации клинических эффектов полиморфизма рецептора. Тем не менее в условиях низких уровней тестостерона, наблюдаемых у пациентов с СД, этот полиморфизм становится клинически значимым. Более высокие уровни тестостерона, наблюдаемые у мужчин с менее чувствительными рецепторами, не являются истинно компенсаторными, так как они могут иметь эффекты через другие, чем классический, механизмы AR. Будущие исследования с новыми селективными модуляторами AR могут помочь отделить эффекты стимуляции AR от общего воздействия тестостерона. Были проведены экспериментальные исследования на мышцах, чтобы изучить роль AR в инсулинорезистентности. По мере увеличения возраста было отмечено постепенное снижение чувствительности к инсулину и развитие нарушения толерантности к глюкозе у нокаутных по AR мышцей (AR^{ly}). Было показано, что у старых AR^{ly} мышцей ускоряется набор веса, гиперинсулинемия и ги-

пергликемия, а также проявляется повышенное содержание триглицеридов в скелетных мышцах и печени, что было связано с потерей AR у этих мышц. У AR-нокаутных мышцей продемонстрировано еще и увеличение уровня лептина в сыворотке крови, при этом потеря веса не стимулируется экзогенным введением лептина, указывая на лептинорезистентность в качестве возможного патологического механизма. При экзогенном введении дигидротестостерона эти AR нокаутные мышцей не показали каких-либо улучшений имеющихся метаболических нарушений или инсулинорезистентности [29].

Различные объяснения были предложены для пониженной чувствительности к инсулину у AR нокаутных мышцей. У таких мышцей было обнаружено снижение экспрессии рецепторов- α , активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR- α) в скелетных мышцах, уменьшение печеночного метаболизма липидов и последующие изменения в экспрессии генов, которые стимулируют дифференцировку адипоцитов и накопление липидов. В другом исследовании было показано, что PPAR- α нулевые мышцей имеют нарушения окисления липидов в печени, которые приводят к повышению уровня циркулирующих свободных жирных кислот и стеатозу печени. Альтернативное объяснение состоит в том, что нарушенное высвобождение адипокинов у AR нокаутных мышцей может привести к инсулинорезистентности в скелетных мышцах и печени. Другим возможным механизмом является лептинорезистентность, приводящая к эктопическому отложению триглицеридов в скелетных мышцах и печени, что, в свою очередь, ведет к инсулинорезистентности и адипогенному СД 2 типа [30].

**Заместительная
терапия тестостероном**

Несколько интервенционных исследований отметили улучшение в отношении висцерального ожирения, инсулинорезистентности, гликемического контроля и липидного профиля после кратковременного курса терапии тестостероном [31, 32].

В исследовании TIMES2 (заместительная терапия тестостероном у мужчин с гипогонадизмом и метаболическим синдромом или СД 2 типа) [32] после трансдермальной терапии тестостероном исследователи отметили улучшение некоторых сердечно-сосудистых факторов риска, включая инсулинорезистентность, уровень холестерина, липопротеинов, композиционный состав тела, а также сексуальной функции. В исследовании с участием 581 мужчины с СД и средним временем наблюдения $5,8 \pm 1,3$ лет Muraleedharan и соавт. [33] обнаружили, что пациенты в группе с низким уровнем тестостерона имели высокий уровень смертности 41/238 (17,2 %) по сравнению с 31/343 (9 %) в группе нормального уровня тестостерона. Также было показано, что терапия тестостероном может улучшить выживаемость в этой группе. В двойном слепом, плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании [31] 30 пациентов с СД 2 типа и гипогонадизмом получали терапию тестостероном, что привело к снижению индекса НОМА, уровней гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы натощак. Противоположные результаты были отмечены в другом исследовании [34] с участием 22 мужчин в возрасте 25–50 лет с СД 2 типа и гипогонадизмом, в котором экзогенное введение тестостерона не оказало влияния на индекс НОМА и маркеры гликемического контроля. Rebuffe-Scrive и соавт. [35] продемонстрировали уменьшение отношения окружностей талии/бедер и активности абдоминальной липопротеинлипазы на фоне средних доз тестостерона у умеренно тучных мужчин среднего возраста. Таким образом, эффекты терапии тестостероном противоречивы в различных исследованиях, и требуется дальнейшее изучение для прояснения ситуации. По всей видимости, заместительная терапия тестостероном имеет лучший эффект у мужчин с ожирением при исходно более низком уровне тестостерона, когда в процессе лечения тестостерон поддерживается на средне-нормальном уровне в течение длительного времени.

Соотношение риска и пользы терапии тестостероном

В ряде исследований, проведенных в недавнем прошлом для оценки соотношения риска и пользы терапии тестостероном, были получены противоречивые результаты. Ретроспективное исследование национальной когорты [34], изучавшее мужчин с гипогонадизмом, перенесших коронароангиографию, выявило повышенный риск при оценке кумулятивного процента по Каплану-Майеру: события возникали у 25,7 % в течение трех лет в группе терапии тестостероном по сравнению с 19,9 % в группе без лечения. Еще одно исследование [36] также отметило существенное увеличение риска инфаркта миокарда после начала терапии тестостероном. Большинство возможных объяснений, полученных в отношении такого роста сердечно-сосудистых событий после терапии тестостероном, включало в себя увеличение плотности рецепторов тромбоспандина А2 и агрегации тромбоцитов, роль дигидротестостерона в повышении активации моноцитов в эндотелии через пролиферацию гладких мышц, а также экспрессии васкулярной молекулы клеточной адгезии — 1 (VCAM-1) [37]. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения или опровержения этих весьма вероятных механизмов.

Calof и соавт. [38] провели мета-анализ рандомизированных клинических исследований для определения риска возникновения нежелательных явлений, связанных с заместительной терапией тестостероном у мужчин старше 45 лет. Они обнаружили, что частота всех событий в отношении предстательной железы была значительно выше у мужчин, получавших тестостерон, чем в группе плацебо, кроме того, в группе терапии тестостероном был отмечен более высокий уровень гематокрита. Не было выявлено различий между группами по частоте сердечно-сосудистых событий, апноэ во сне или смерти. Похожий мета-анализ был проведен Fernández-Balsells и соавт. [39], который не показал значимого влияния на смер-

ность, предстательную железу или сердечно-сосудистые исходы в группе пациентов, получавших терапию тестостероном, хотя было отмечено значительное повышение уровня гемоглобина и гематокрита и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в этой группе.

Исследование Mathur и соавт. [40], в котором участвовали 13 мужчин в течение 12 месяцев (семь получали терапию тестостероном и шесть — плацебо), показало, что тестостерон повышает время индуцированной нагрузкой ишемии, а также снижает индекс массы тела и уровень триглицеридов. Mathur и соавт. [40], помимо этого, продемонстрировали снижение толщины интима-медиа в сонной артерии, хотя изменения в абсолютном выражении были небольшими и техника исследования в высокой степени зависела от специалиста. Концепция тестостерона как привлекательной возможности для лечения сердечной недостаточности поддерживается проведенным Saminiti и соавт. двойным слепым плацебо-контролируемым рандомизированным исследованием, включавшим 70 пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью, у которых исследователи обнаружили, что внутримышечное введение тестостерона сверх оптимальной терапии улучшает функциональную переносимость физических нагрузок, мышечную силу, метаболизм глюкозы и барорефлекторную чувствительность [41].

В соответствии с современным уровнем знаний считается, что заместительная терапия тестостероном является безопасной, и, возможно, полезной у мужчин, ни имевших ранее атеросклеротических сосудистых заболеваний. Преимущества должны быть соотнесены с рисками у мужчин с предшествующей историей атеросклеротических сосудистых заболеваний.

Выводы

В настоящее время доказано при отсутствии обоснованных сомнений, что дефицит тестостерона у пациентов с СД 2 типа ассоциирован с повышенной частотой возникнове-

ния метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых событий. Установлена польза терапии тестостероном в этой когорте пациентов. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить риски возникновения ряда характерных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий относительно дозы тестостерона и продолжительности терапии, а также оценить, меняются ли риски терапии тестостероном в зависимости от его уровня в сыворотке крови и наличия или отсутствия гипогонадизма. Учитывая стремительный рост применения тестостероном, противоречивые результаты недавних исследований, а также заболеваемость, связанную с синдромом андрогенодефицита у пациентов с СД 2 типа, в дальнейшем необходимо проведение адекватных по мощности исследований для оценки диапазона пользы и рисков, предполагаемых в отношении такой терапии. До того времени клиницистам следует рекомендовать включать серьезные сердечно-сосудистые события в обсуждение потенциальных рисков у пациентов, особенно у мужчин с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями. Пациенты должны быть проинформированы о влиянии тестостерона на гемоглобин и предстательную железу, а также предупреждены о необходимости регулярного наблюдения и мониторинга до начала терапии тестостероном. Рассмотрев риски и преимущества терапии тестостероном, вопрос о том, кому должен быть назначен тестостерон в группе пациентов с гипогонадизмом и СД, по-прежнему остается без ответа. *Endocrine Society* не разработало рекомендаций в отношении дополнительного введения тестостерона с целью повышения выживаемости пациентов, имеющих сопутствующую кардиальную патологию. До тех пор, пока отсутствуют конкретные рекомендации в этом отношении, поддержанные адекватно спланированными долгосрочными исследованиями, терапия тестостероном должна использоваться осторожно на основе индивидуального подхода и оценки факторов риска.

Литература

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants // *Lancet*. 2011; 378: 31–40.
2. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insulin action and age // *Diabetes*. 1996; 54: 947–956.
3. Haring R, Baumeister SE, Volzke H, et al. Prospective association of low total testosterone concentrations with an adverse lipid profile and increased incident dyslipidemia // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011; 18: 86–96.
4. Svartberg J, von Muhlen D, Mathiesen E, Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E. Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men // *J Intern Med*. 2006; 259: 576–582.
5. Araujo AB, Kupelian V, Page ST, Handelsman DJ, Bremner WJ, McKinlay JB. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men // *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1252–1260.
6. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006; 295: 1288–1299.
7. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study // *Int J Androl*. 2011; 34(6 Pt 1): 528–540.
8. Selvin E, Feinleib M, Zhang L, et al. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Diabetes Care*. 2007; 30: 234–238.
9. Brand JS, Wareham NJ, Dowsett M, et al. Associations of endogenous testosterone and SHBG with glycated haemoglobin in middle-aged and older men // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 74: 572–578.
10. Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes // *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 1834–1840.
11. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stenhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study // *Int J Clin Pract*. 2006; 60: 762–769.
12. Haffner SM, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Am J Epidemiol*. 1996; 143: 889–897.
13. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study // *Diabetes Care*. 2000; 23: 490–494.
14. Lakshman KM, Bhasin S, Araujo AB. Sex hormone-binding globulin as an independent predictor of incident type 2 diabetes mellitus in men // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010; 65: 503–509.
15. Ding EL, Song Y, Manson JE, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men // *N Engl J Med*. 2009; 361: 1152–1163.
16. Perry JR, Weedon MN, Langenberg C, et al. Genetic evidence that raised sex hormone binding globulin (SHBG) levels reduce the risk of type 2 diabetes // *Hum Mol Genet*. 2010; 19: 535–544.
17. Yeap BB, Chubb SA, Hyde Z, et al. Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non-diabetic older men: the Health in Men Study // *Eur J Endocrinol*. 2009; 161: 591–598.
18. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, et al. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men // *Diabetes Care*. 2005; 28: 1636–1642.
19. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, et al. Plasma free and non sex-hormone-binding-globulin bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity // *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71: 929–931.
20. Haffner SM, Valdez RA, Stern MP, Katz MS. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men // *Int J Obes*. 1993; 17: 643–649.
21. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines: novel link between inflammation and vascular function? // *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57: 505–528.
22. Grossmann M, Gianatti EJ, Zajac JD. Testosterone and type 2 diabetes // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17: 247–256.
23. Stanworth RD, Jones TH. Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes // *Front Horm Res*. 2009; 37: 74–90.
24. Cohen PG. The hypogonadal-obesity cycle // *Med Hypotheses*. 1999; 52: 49–51.
25. Finn PD, Cunningham MJ, Pau KY, Spies HG, Clifton DK, Steiner RA. The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine reproductive axis of the monkey // *Endocrinology*. 1998; 139: 4652–4662.
26. Isidori AM, Caprio M, Stroll F, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels // *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 3673–3680.
27. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men // *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 2636–2641.
28. Stanworth RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Androgen receptor CAG repeat polymorphism is associated with serum testosterone levels, obesity and serum leptin in men with type 2 diabetes // *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: 739–746.
29. Lin HY, Xu Q, Yeh S, Wang RS, Sparks JD, Chang C. Insulin and leptin resistance with hyperleptinemia in mice lacking androgen receptor // *Diabetes*. 2005; 54: 1717–1725.
30. Unger RH, Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity // *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24 Suppl 4: S28–S32.
31. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes // *Eur J Endocrinol*. 2006; 154: 899–906.
32. Jones TH, Arver S, Behre HM, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 Study) // *Diabetes Care*. 2011; 34: 828–837.
33. Muralidharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes // *Eur J Endocrinol*. 2013; 169: 725–733.
34. Gopal RA, Bothra N, Acharya SV, et al. Treatment of hypogonadism with testosterone in patients with type 2 diabetes mellitus // *Endocr Pract*. 2010; 16: 570–576.
35. Rebuffe-Scrive M, Marin P, Bjorntorp P. Effect of testosterone on abdominal adipose tissue in men // *Int J Obes*. 1991; 15: 791–795.
36. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men // *PLoS One*. 2014; 9: e85805.
37. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels // *JAMA*. 2013; 310: 1829–1836.
38. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // *J Gerontol*. 2005; 60: 1451–1457.
39. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis // *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 2560–2575.
40. Mathur A, Malkin C, Saeed B, Muthusamy R, Jones TH, Channer K. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men // *Eur J Endocrinol*. 2009; 161: 443–449.
41. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study // *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 919–927.

Остеопороз, индуцированный лекарственными препаратами

Расширенный реферат статьи Panday K., Gona A., Humphrey M.B. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies // Ther Adv Musculoskelet Dis., 2014 Oct, 6 (5), 185–202.

Реферат подготовлен О.И. Виноградской

Клиницисты часто не подозревают, что многие широко используемые препараты способствуют снижению минеральной плотности костей, что в конечном итоге приводит к переломам. К таким препаратам, помимо хорошо известных нам глюкокортикоидов, относятся блокаторы протонной помпы, селективные ингибиторы серотониновых рецепторов, тиазолидиндионы, антиконвульсанты, медроксипрогестерона ацетат, ингибиторы ароматазы, андрогенная депривация, гепарин, ингибиторы кальциневрина, некоторые химиотерапевтические препараты. Информированность врачей о таком побочном эффекте позволит более тщательно следить за состоянием костной ткани и своевременно начать мероприятия для предотвращения остеопороза или его лечения.

Введение

Остеопороз характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани (МПК), нарушением ее микроархитектоники вследствие нарушения метаболизма. Хорошо известно, что остеопороз ассоциирован с возрастом, наступлением менопаузы, некоторыми хроническими заболеваниями и определенным образом жизни. Однако не всегда врачи помнят о том, что некоторые, достаточно широко применяемые лекарственные препараты также приводят к снижению МПК и увеличению риска переломов. К таким препаратам, помимо хорошо известных нам глюкокортикоидов, относятся блокаторы протонной помпы, селективные ингибиторы серотониновых рецепторов, тиазолидиндионы, антиконвульсанты, медроксипрогестерона ацетат (МПА), андрогенная депривация, ингибиторы кальциневрина, некоторые химиотерапевтические препараты и антикоагулянты. В данной статье рассматривается патогенез остеопороза, индуцированного лекарственными препаратами, и возможные варианты лечения.

Ремоделирование костной ткани

Костная ткань представляет собой метаболически активную, постоянно обновляющуюся динамическую структуру на протяжении всей жизни человека. Ежегодно примерно 5 % костной массы подвергается ремоделированию [81]. Процесс ремоделирования костной ткани

происходит в отдельных участках кости, которые носят название единицы ремоделирования или базисной многоклеточной единицы (БМЕ), которую образуют остеобласты, остеокласты и остециты. Одним из важных регуляторов костного ремоделирования является склеростин — ингибитор сигнального пути Wnt, который продуцируется остеоцитами и ограничивает процесс формирования костной ткани остеобластами. При возникновении механического стресса кости или микроповреждений остециты подвергаются апоптозу, что приводит к прекращению синтеза склеростина и изменению секреции других цитокинов, что в свою очередь способствует формированию БМЕ. Под влиянием фактора стимулирования колонии макрофагов и лиганда рецептора — активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) в этой зоне появляются остеокласты. Активированные остеокласты в течение нескольких недель осуществляют резорбцию костной ткани и затем подвергаются апоптозу. Остеопротегерин (ОПГ), своего рода ложный рецептор RANKL, связывает RANKL, предотвращая активирующее влияние последнего на остеокласты. Полагают, что характер ремоделирования костной ткани во многом определяется балансом между продукцией RANKL и ОПГ. После гибели остеокластов возникшие лакуны заполняются предшественниками, дифференцирующимися в остеобласты. Зрелые остеобласты активно продуцируют

неминерализованный органический матрикс (остеоид), который полностью минерализуется в течение нескольких месяцев. Для адекватной минерализации остеоида требуется достаточное количество витамина D, кальция и остеокальцина, секретируемого остеобластами. Процессы резорбции и формирования костной ткани играют ключевую роль в поддержании нормального гомеостаза кости. Постменопаузальный остеопороз является классическим примером, когда активность остеокластов преобладает над активностью остеобластов, т.е. повышенная резорбция не компенсируется адекватным костеобразованием. Многие лекарственные препараты влияют на активность остеокластов и остеобластов, что приводит к развитию остеопении или остеопорозу.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды (ГК) используются при целом ряде заболеваний и патологических состояний, включающих аутоиммунные, воспалительные, дерматологические, респираторные, онкологические заболевания. Также ГК используются при трансплантации. У 30–50 % пациентов, получающих ГК по той или иной причине, возникают переломы [14]. Прием ГК в дозах, эквивалентных 3–10 мг преднизона, ассоциирован с высоким риском переломов [129, 139]. ГК оказывают прямое и не прямое влияние на костную ткань [55]. На ранней стадии ГК оказывают прямое влияние

на клетки костной ткани: остеокциты, остеобласты и остеокласты. Повышая активность остеокластов, ГК способствуют пролонгации жизни этих клеток, что в первую очередь приводит к активной резорбции трабекулярной кости (позвоночник). При этом за счет усиления апоптоза остеокцитов переломы возникают при более высоких значениях МПК. За счет торможения пролиферации клеток-предшественников остеобластов, снижения дифференциации остеобластов и их активности ГК подавляют процесс костеобразования. Непрямое влияние ГК на костную ткань реализуется за счет подавления кишечной абсорбции кальция [14], уменьшения продукции гормона роста [84] и половых гормонов [14, 138], изменения циркадного ритма секреции паратгормона [11, 14]. Важно помнить, что при приеме глюкокортикоидов переломы возникают при более высоких значениях МПК, чем, например, при постменопаузальном остеопорозе [139].

По данным исследователей, риск переломов больше зависит от суточной дозы ГК, чем от суммарной дозы, полученной за курс [139, 141]. Прием преднизона в дозе более 7,5 мг/сут увеличивает риск перелома позвоночника и бедренной кости примерно в 5 раз. В последнее время получены доказательства, что прием меньших доз преднизона (2,5 мг/сут) также сопровождается высоким риском переломов позвоночника [140, 147]. Снижение костной массы при ГК-остеопорозе происходит неравномерно в различных участках скелета: потеря костной массы более активно протекает в трабекулярных костях, чем кортикальных. Так, прием преднизона в дозе 10 мг/сут на протяжении более 90 дней увеличивает риск перелома позвонков в 17 раз, а перелома бедра — только в 7 раз [129]. Пациенты любого возраста и пола, принимающие глюкокортикоиды, относятся к группе высокого риска остеопороза. Однако этот риск выше у женщин в постменопаузе и у пожилых мужчин, получающих преднизолон в дозе более 20 мг/сут [133]. К независимым факторам риска перело-

мов на фоне приема ГК относятся дефицит массы тела, курение, перелом шейки бедра у родителей, злоупотребление алкоголем, пульс-терапия ГК [51, 150]. После прекращения приема ГК риск переломов прогрессивно снижается и через два года возвращается к исходному уровню [142, 147].

Для профилактики и лечения ГК-индуцированного остеопороза применяются бисфосфонаты [51, 74, 111]. Поскольку ГК-индуцированные переломы возникают при более высоких значениях МПК, измерение МПК имеет ограниченную прогностическую ценность для ГК-индуцированного остеопороза [139]. Использование FRAX (World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK) также имеет ограниченную ценность, поскольку учитывает только факт приема ГК и не учитывает суточную или кумулятивную дозу, что может привести к недооценке риска ГК-индуцированных переломов. И тем не менее консенсусные соглашения рекомендуют до начала терапии ГК проводить оценку МПК или расчет по FRAX. Также до назначения ГК или до решения вопроса о терапии ГК-индуцированного снижения МПК необходимо оценить уровень витамина D, кальция, функцию почек и печени [51, 74]. Замедление прогрессирования потери костной массы у пациентов, принимающих ГК, можно достичь путем минимизации дозы ГК, параллельно с назначением препаратов кальция, витамина B, бисфосфонатов или терипаратида [51, 74].

В настоящее время бисфосфонаты являются золотым стандартом в предотвращении и лечении ГК-индуцированного снижения МПК [51, 74]. Таблетированные или внутривенные бисфосфонаты эффективны не только в предотвращении костных потерь, но и в снижении риска переломов позвоночника, обусловленных ГК-терапией [1, 106, 111, 112]. Так, ежегодное внутривенное введение золедроновой кислоты способствует более быстрой защите от ГК-индуцированного снижения костной массы и может рассматриваться как препарат вы-

бора у пациентов, получающих высокие дозы ГК, или у пациентов, уже получающих ГК-терапию в течение более 90 дней [55]. У пациентов с непереносимостью бисфосфонатов или с очень высоким риском переломов альтернативой может служить терипаратид. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании продолжительностью 18 месяцев было показано, что в группе терипаратида МПК в поясничном отделе позвоночника увеличилась на большее значение и быстрее, чем у пациентов, получающих алендронат. Также в группе терапии терипаратидом наблюдалось большее снижение числа вертебральных переломов по сравнению с группой терапии алендронатом (0,6 % vs 6,1 %, $p = 0,004$) [112]. Терипаратид оказывает анаболический эффект на костную ткань, непосредственно подавляя апоптоз остеокцитов и остеобластов, тем самым противодействуя основным механизмам развития ГК-индуцированного остеопороза. Другим препаратом, повышающим МПК у пациентов с ревматоидным артритом, получающих ГК (средняя доза не более 15 мг/сут), является деносумаб. Однако FDA пока не одобрило данный препарат для лечения ГК-индуцированного остеопороза, тем не менее для ряда пациентов он может служить альтернативой [31].

На сегодняшний день опубликовано множество руководств по профилактике и лечению ГК-индуцированной потери костной массы. В создании таких руководств принимали участие American College of Rheumatology (ACR), International Osteoporosis Foundation (IOF) и Belgian Bone Club (BBC) [29, 51, 74]. Согласно этим руководствам все пациенты, получающие ГК, должны получать адекватное количество кальция и витамина D. BBC рекомендует назначение бисфосфонатов всем взрослым пациентам, принимающим не менее 7,5 мг/сут преднизона в течение хотя бы трех месяцев. Взгляды IOF более консервативны: IOF рекомендует терапию бисфосфонатами женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 70 лет или пациентам с малотравматичными переломами в анам-

незе, принимающим не менее 7,5 мг/сут преднизолона в течение хотя бы трех месяцев. Также можно рассмотреть назначение бисфосфонатов пациентам, у которых 10-летняя вероятность перелома проксимального отдела бедра выше 3 % и основных остеопоротических переломов выше 20 %. Женщинам в пременопаузе или мужчинам моложе 50 лет с малотравматичными переломами в анамнезе также необходимо решение вопроса о назначении профилактического лечения.

Руководство, разработанное ACR, является самым агрессивным в отношении предотвращения ГК-индуцированного снижения МПК. В зависимости от результатов FRAX и факторов риска рекомендован многоступенчатый подход к терапии. Прием таблетированных бисфосфонатов показан женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 50 лет из группы низкого риска (вероятность основных остеопоротических переломов менее 10 %) при условии приема преднизолона в дозе не менее 7,5 мг/сут. Пациентам этого же возраста, однако из группы умеренного риска (вероятность основных остеопоротических переломов составляет 10–20 %) терапия таблетированными бисфосфонатами показана вне зависимости от получаемой дозы ГК. У этих же пациентов, при условии приема преднизолона в дозе, превышающей 7,5 мг/сут, можно рассмотреть в/в введение золендроновой кислоты. Женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 50 лет из группы высокого риска (вероятность основных остеопоротических переломов составляет более 20 % или показатель T-score не превышает –2) показана терапия бисфосфонатами уже на старте приема ГК, вне зависимости от их дозы. При этом у пациентов из этой группы, получающих не менее 5 мг/сут преднизолона в течение месяца или любую дозу ГК более месяца, альтернативой является назначение терипаратида [51]. Женщинам репродуктивного возраста, не планирующим беременность, и мужчинам моложе 50 лет, получающим терапию преднизолоном в дозе более 5 мг/сут,

может быть рекомендован прием бисфосфонатов. Если же доза преднизолона более 7,5 мг/сут, то возможно назначение золендроновой кислоты или терипаратида. Женщинам репродуктивного возраста из группы высокого риска, принимающим по крайней мере 7,5 мг/сут преднизолона в течение не менее трех месяцев, можно рассмотреть назначение бисфосфонатов или терипаратида. Тем не менее, поскольку у нас нет данных о влиянии этих лекарственных препаратов на скелет плода, они должны использоваться с большой осторожностью.

Блокаторы протонной помпы

Широкое распространение блокаторы протонной помпы (БПП) получили в конце 1980-х гг., практически сразу же после их выхода на рынок. В ходе крупных наблюдательных исследований было предположено, что применение БПП ассоциировано с повышенным риском остеопоротических переломов [132, 145, 154, 156]. Основываясь на результатах этих исследований, FDA рекомендовало указывать в аннотации к БПП на потенциальный риск переломов бедренной кости, позвоночника или лучевой кости.

Механизм повышения риска переломов при приеме БПП до сих пор точно не известен. Предположительно за счет снижения продукции соляной кислоты уменьшается абсорбция кальция в кишечнике, что приводит к усилению костной резорбции и остеопорозу [105]. В ряде исследований не удалось установить четкую связь между приемом БПП и МПК. Вероятно, БПП оказывают влияние на другие процессы метаболизма костной ткани [46, 131].

Во многих исследованиях проводился поиск взаимосвязи между приемом БПП и переломами. В одних исследованиях такой связи выявлено не было [131], в других — продемонстрировано увеличение риска перелома шейки бедра (20–62 %) и позвоночника (40–60 %) при длительном приеме БПП — более года [71]. Непродолжительный прием БПП не сопровождается увеличением риска переломов. При длитель-

ном приеме риск перелома отчетливо увеличивается: ОШ при приеме БПП более года составляет 1,44 и при приеме БПП в течение более 7 лет — 4,55 [20, 110, 154]. Таким образом, риск переломов зависит от длительности терапии [20]. Трудно оценить дозозависимое влияние БПП, поскольку в исследованиях применялись различные дозировки. И тем не менее показано, что риск переломов возрастает с увеличением дозы БПП [155]. С другой стороны, результаты недавно проведенного мета-анализа показали связь между переломом бедренной кости как с высокими, так и с низкими дозами БПП [93]. В другом мета-анализе, включающем около миллиона пациентов, обнаружено, что риск перелома позвоночника и бедренной кости ассоциирован с приемом БПП, тогда как при приеме антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов такой связи выявлено не было [68].

К счастью, при прекращении приема БПП риск переломов возвращается к исходному уровню [20, 144]. На сегодняшний день нет ни одного опубликованного исследования, посвященного изучению влияния бисфосфонатов на БПП-индуцированный риск переломов. Интересно, но в нескольких исследованиях было показано дальнейшее увеличение риска переломов у пациентов, одновременно получающих БПП и бисфосфонаты [28, 73, 137]. В Корею в популяционное исследование было включено 24 710 пациентов и 98 642 человека группы контроля старше 65 лет. ОШ для перелома бедренной кости при приеме БПП составило 1,34 (95 % ДИ 1,24–144). Однако при комбинированной терапии бисфосфонатами и БПП ОШ увеличилось до 1,7 (95 % ДИ 1,31–2,23) [73]. При этом повышенный риск перелома бедра сохранялся даже после поправки на сопутствующую терапию ГК, варфарином, противозипилептическими средствами, антидепрессантами и др., а также после поправки на состояния, приводящие к развитию вторичного остеопороза. Высокие кумулятивные дозы БПП (> 30 мг), принимаемые совместно с бисфосфонатами, ассоциированы с более

высоким риском перелома бедренной кости. В связи с этим у пациентов, уже принимающих бисфосфонаты, необходимо рассмотреть замену БПП на антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов. Если же отмена БПП не представляется возможной, то рекомендован прием БПП короткими курсами и регулярная оценка необходимости пролонгации терапии БПП. Пациенты, получающие БПП, должны также принимать препараты кальция и витамина D.

Антиконвульсанты

Показанием к приему антиконвульсантов является не только эпилепсия, которой страдают около 50 млн людей во всем мире, но и мигренозные головные боли, психиатрические заболевания, хронический болевой синдром и нейропатия. У женщин в постменопаузе и мужчин старше 65 лет прием антиконвульсантов ассоциирован со снижением МПК [37, 38, 79]. К сожалению, снижение МПК происходит и у более молодых пациентов, особенно при приеме фенитоина [96].

В настоящее время возможным механизмом антиконвульсант-индуцированного снижения МПК является индукция цитохрома P450 печени (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин), приводящая к ускорению инактивации витамина D и снижению абсорбции кальция, что приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза и ускорению потери костной массы [136]. Исследования на животных показывают, что фенитоин напрямую ингибирует пролиферацию остеобластов, снижает уровень карбоксилированного остеокальцина, что приводит к ухудшению процессов минерализации [95]. В настоящее время остается неразрешенным вопрос, какой механизм лежит в основе снижения МПК и увеличения частоты переломов при приеме антиконвульсантов, не оказывающих влияния на систему цитохрома P450.

Прием любых антиконвульсантов, вне зависимости от их влияния на систему цитохрома P450, ассоциирован со снижением МПК и последующим увеличением риска остеопоротических переломов [16,

25, 118, 127, 148]. Так, относительный риск переломов на фоне приема антиконвульсантов составляет 2,2 (95 % ДИ 1,9–2,5) [143]. Риск переломов зависит от длительности приема антиконвульсанта и его кумулятивной дозы. Недавно завершившееся ретроспективное исследование показало значительное увеличение частоты нетравматических переломов на фоне приема карбамазепина, клоназепамы, габапентина и фенобарбитала. На фоне приема вальпроевой кислоты такой ассоциации выявлено не было [60]. Терапия новыми антиконвульсантами, топираматом и ламотриджином также ассоциирована с увеличением частоты переломов [60]. В другом мета-анализе проводилась оценка риска переломов в зависимости от используемого антиконвульсанта. Так, самый высокий риск переломов был выявлен при приеме фенобарбитала, фенитоина и топирамата [118]. Прием леветирацетама в течение года не сопровождался ростом биохимических маркеров костного ремоделирования и снижением МПК [66]. Тем не менее необходимы долгосрочные исследования для оценки влияния новых антиконвульсантов на риск переломов. Таким образом, большинство исследований указывают на умеренное повышение риска переломов при продолжительном приеме антиконвульсантов.

Подходов, основанных на доказательной медицине, к профилактике, скринингу, мониторингу и лечению сниженной МПК и остеопороза, индуцированного антиконвульсантами, не так много. Рекомендуется проводить оценку уровня 25-гидрокси-витамина D до начала терапии и каждые 6–12 месяцев на фоне терапии антиконвульсантами [86]. Как правило, пациентам, получающим энзим-индуцирующие антиконвульсанты, для поддержания оптимального уровня витамина D требуется 1000–1200 МЕ/сут, в то время как пациентам, получающим энзим-индуцирующие антиконвульсанты необходимо 2000–4000 МЕ/сут [7, 34]. Также важно помнить о достаточном потреблении кальция. Если нет противопоказаний, то пациентов, страдающих

эпилепсией, необходимо поощрять на активные передвижения, регулярную нагрузку с утяжелителями.

До того как будут доступны результаты рандомизированных исследований, рекомендации по скринингу пациентов, длительно принимающих антиконвульсанты, сводятся к проведению двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (DXA) или к использованию FRAX. Согласно рекомендациям Национальной организации по изучению остеопороза (National Osteoporosis Foundation) женщины в постменопаузе или мужчины старше 50 лет с остеопорозом или остеопенией и 10-летней вероятностью перелома проксимального отдела бедра выше 3 % и основных остеопоротических переломов выше 20 % должны получать соответствующее лечение [7, 86].

Недавно проведенное рандомизированное исследование показало, что у пациентов, получающих постоянную терапию антиконвульсантами, прием ризендроната 35 мг/сут ассоциирован с большим увеличением МПК и предотвращением переломов, чем терапия витамином D и кальцием без использования бисфосфоната [72]. Также терапия бисфосфонатами в комбинации с витамином D и кальцием приводила к приросту МПК у детей с детским церебральным параличом, длительно получающих антиконвульсанты [58]. Для решения вопроса о профилактическом использовании бисфосфонатов, особенно у молодых пациентов, необходимы крупные рандомизированные исследования. Тщательная оценка пользы и риска при решении вопроса об инициации терапии бисфосфонатами важна у женщин репродуктивного возраста.

Медроксипрогестерона ацетат

Гормональная контрацепция является самым эффективным и широко распространенным способом контрацепции. Более 11 млн американок выбирают именно его. Прием оральных контрацептивов не ассоциирован со снижением МПК [78], однако медроксипрогестерона ацетат (МПА), который исполь-

зуется и с контрацептивной целью, и для лечения эндометриоза, приводит к потере костной массы. Депо-форма МПА, назначаемая внутримышечно или подкожно каждые три месяца, способствует снижению секреции гонадотропинов гипофизом, вследствие чего происходит угнетение созревания фолликулов и предотвращается овуляция. Подавляя синтез эстрогенов, депо-форма МПА способствует снижению МПК на 2–8 % так же, как это происходит во время беременности [21, 23].

МПК прогрессивно снижается в первые два года лечения, затем достигает фазы плато [18, 21, 113]. В большинстве случаев снижение МПК обратимо, причем быстрее всего МПК восстанавливается в позвоночнике, чем в бедренной кости [17, 64, 114]. В некоторых исследованиях показано небольшое увеличение риска переломов на фоне терапии депо-формой МПА [85, 146, 149]. Этот риск свойственен женщинам всех возрастов, и самый высокий риск приходится на 2–3 год лечения [85]. Однако женщины, которым была назначена депо-форма МПА, исходно могли иметь другие факторы риска перелома, например курение, злоупотребление алкоголем [70]. Недавно проведенное ретроспективное исследование подтвердило эти данные и показало, что частота переломов у женщин, которые получали депо-форму МПА, была выше до начала лечения и уже на фоне лечения, чем у женщин, которые никогда не получали подобную терапию. Важно, что отношение риска переломов до лечения составило 1,28, а после — 1,23, что свидетельствует об отсутствии увеличения риска переломов на фоне терапии депо-формой МПА [69].

Необходимость проведения скрининга у женщин, получающих депо-форму МПА, с помощью ДХА достаточно противоречива. Некоторые организации высказываются против проведения скрининга у женщин в менопаузе, получающих депо-форму МПА [3, 23, 151]. При этом у всех пациенток необходимо оценить уровень витамина

D и рекомендовать адекватное потребление кальция и витамина D, расширение физической активности. Также важно рекомендовать отказ от курения и злоупотребления алкоголем. Добавление низких доз эстрогенов к терапии депо-формой МПА приводило к предотвращению потери МПК у женщин в менопаузе [22, 26]. Применение бисфосфонатов или других препаратов в этой популяции пациенток не изучалось и в настоящее время не рекомендовано к использованию [3, 23, 151].

Ингибиторы ароматазы

Ингибиторы ароматазы (ИА), в том числе летрозол, анастрозол и экземестан, являются средствами адъювантной гормональной терапии при рецептор-положительном раке молочной железы у пациенток в постменопаузе. ИА блокируют периферическую конверсию андрогенов в эстрогены, что приводит к выраженному снижению уровня эстрогенов и, как следствие, к ускорению потери костной массы [52].

Хорошо изучено предотвращение снижения МПК на фоне терапии ингибиторами ароматазы с помощью антирезорбтивной терапии. Данные клинических исследований, полученные более чем на 4100 пациенток, подтверждают необходимость применения таблетированных или в/в бисфосфонатов или деносумаба для предотвращения ИА-индуцированного снижения МПК при раке молочной железы в постменопаузе [53]. В этом случае золендроновая кислота (4 мг внутривенно каждые 6 месяцев) оказывается не только эффективнее ризедроната, но и пролонгирует период выживаемости без признаков рака молочной железы [12, 43, 48].

В настоящее время многие сообщества рекомендуют проводить ДХА у всех женщин, которые только начинают принимать ИА. Также необходимо помнить об адекватной поддержке кальцием и витамином D [10, 45, 107]. Терапию бисфосфонатами необходимо начинать одновременно с терапией ИА при T-score менее 2,5 или при указании в анамнезе на малотравматичный перелом. Бельгийс-

кое общество по изучению заболеваний костной системы (Belgian Bone club) рекомендует назначение бисфосфонатов у таких пациенток при T-score от –1,0 до –2,5 [10]. Группа экспертов из Великобритании советует назначать бисфосфонаты пожилым пациенткам (старше 75 лет), получающим ИА, при наличии одного или более факторов риска вне зависимости от МПК [107]. Для молодых женщин с остеопенией бисфосфонаты рекомендуются при T-score менее –2,0. Эта же группа экспертов считает, что терапию бисфосфонатами необходимо начинать при T-score менее –1,0 у женщин в менопаузе, которым проведена супрессия функции яичников. Если пациентка воздерживается от терапии бисфосфонатами, то для контроля МПК один раз в два года должна проводиться ДХА. Деносумаб представляет собой альтернативу для профилактики и лечения ИА-индуцированного снижения МПК. Терапевтический эффект не рекомендован к применению у пациенток с раком молочной железы, получающих ИА, если ранее они получали лучевую терапию, поскольку в этом случае увеличивается риск развития остеосаркомы.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона и андрогенная депривация

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) применяются для лечения синдрома поликистозных яичников, эндометриоза, миомы матки, рака молочной железы при менопаузе и раке предстательной железы. Терапия агонистами ГнРГ приводит к гипогонадизму, который подобен гипогонадизму при менопаузе или при химической кастрации у мужчин. Андрогенная депривация применяется при инвазивном или метастатическом раке предстательной железы. Агонисты ГнРГ связываются с рецепторами ГнРГ в гипофизе, что приводит к подавлению секреции ЛГ и ФСГ, вследствие чего снижается продукция тестостерона и эстрадиола, развивается химическая кастрация. Именно поэтому

агонисты ГнРГ, в том числе леупролид, гозерелин, трипторелин и гистерилин, приводят к снижению МПК. Андрогенная депривация приводит к снижению МПК в первый год лечения на 2–5 %. На пятый год лечения риск переломов бедра и позвоночника увеличивается на 20–50 % [116, 123]. Риск переломов коррелирует с возрас-

том пациента, скоростью снижения МПК, продолжительностью андрогенной депривации [2, 6].

С целью профилактики и лечения снижения МПК на фоне андрогенной депривации могут использоваться бисфосфонаты [49, 65, 119, 124]. Данные относительно предотвращения переломов у пациентов, получающих андрогенную депри-

вацию, с помощью бисфосфонатов достаточно мало [101]. Другими группами препаратов, снижающих риск переломов, являются селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен и торемифен) [121, 125] и деносуаб [120, 126]. Альтернативой андрогенной депривации у мужчин без костных метастазов являются антиандроген-

Таблица. Препараты, способствующие снижению МПК и увеличивающие риск переломов

Класс препарата	Механизм действия	Обратимость изменений при прекращении приема	Рекомендации по скринингу	Рекомендации по лечению	Альтернативные препараты
Глюкокортикоиды (ГК)	Тормозят костеобразование и усиливают костную резорбцию	Риск переломов возвращается к исходному в течение двух лет после отмены	Скрининг с помощью DXA или с использованием FRAX. Контроль уровня витамина D и кальция	Препараты кальция и витамина D. В зависимости от риска перелома — бисфосфонаты или терипаратид. Каждые два года — DXA	Уменьшить дозировку и длительность приема ГК. В зависимости от основного заболевания рассмотреть применение других иммуносупрессантов
Блокаторы протонной помпы (БПП)	Неизвестен. Предположительно снижается кишечная абсорбция кальция	Риск переломов возвращается к исходному в течение года	Нет рекомендаций	Препараты кальция и витамина D. Старайтесь избегать одновременного назначения БПП и бисфосфонатов	Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов
Антиконвульсанты	Не определен. Вероятно, усиливают инактивацию витамина D	Неизвестен	Скрининг с помощью DXA или с использованием FRAX. Контроль уровня витамина D и кальция каждые 6–12 месяцев	Препараты кальция и высокие дозы витамина D: при терапии неэнзим-индуцируемыми антиконвульсантами — 1000–2000 МЕ/сут витамина D; при терапии энзим-индуцируемыми антиконвульсантами — 2000–4000 МЕ/сут витамина D. Бисфосфонаты только у женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет	Новые препараты, например леветирацетам
Медроксипрогестерона ацетат (МПА)	Снижая уровень эстрогенов, усиливает костную резорбцию	Частичное или полное восстановление МПК в позвоночнике и бедре	Использование DXA противоречиво у женщин в пременопаузе. Контроль уровня витамина D и кальция	Препараты кальция и витамина D. Длительность терапии МПА не должна превышать 2–3 лет. Для профилактики не рекомендовано использовать бисфосфонаты	Таблетированные гормональные контрацептивы, добавление низких доз эстрогенов к терапии МПА, другие способы контрацепции
Ингибиторы ароматазы	Снижая продукцию эстрогенов, приводят к усилению костной резорбции	Неизвестно	Скрининг с помощью DXA или с использованием FRAX. Контроль уровня витамина D и кальция	Препараты кальция и витамина D. У пациентов из группы высокого риска — бисфосфонаты. Деносуаб как альтернатива. DXA каждые два года на фоне продолжающегося приема ингибитора ароматазы	Не применяются
Агонисты ГнРГ	Блокируют синтез ЛГ и ФСГ, что приводит к снижению тестостерона и эстрадиола, вследствие чего усиливается костная резорбция	Возможно восстановление в течение двух лет в зависимости от дозировки и длительности терапии	Оценка риска переломов с помощью DXA или FRAX. Контроль уровня витамина D и кальция	Пациентам из группы умеренного риска — бисфосфонаты, деносуаб, ралоксифен или торемифен. DXA каждые два года на фоне продолжающегося приема агонистов ГнРГ	Вторая линия: блокаторы рецепторов андрогенов у мужчин без метастазов в кости
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Неизвестен	Возможно	Оценка риска переломов с помощью DXA или FRAX у пациентов с другими факторами риска остеопороза. Контроль уровня витамина D и кальция	Препараты кальция и витамина D	Другой класс антидепрессантов
Тиазолидинионы	Снижение костеобразования	Неизвестно	Оценка риска переломов с помощью DXA или FRAX у пациентов с другими факторами риска остеопороза. Контроль уровня витамина D и кальция	Избегать при диагностированном остеопорозе. Нет данных по профилактике	Метформин, препараты сульфаниламочевины, инсулин
Ингибиторы кальциневрина	Усиление активности остеокластов и костной резорбции при приеме с ГК	Неизвестно	DXA или FRAX до проведения трансплантации почек. Контроль уровня витамина D и кальция	Препараты кальция и витамина D. До трансплантации и каждые два года после проводится DXA. Бисфосфонаты при T-score < -2,0	
Гепарин	Блокирует активность остеобластов, что приводит к уменьшению костеобразования	Почти полное восстановление МПК	Опубликованных рекомендаций нет	Опубликованных рекомендаций нет	Если возможно, то перейти на фондапаринукс
Варфарин	Уменьшение минерализации костной ткани	Неизвестно	Опубликованных рекомендаций нет	Опубликованных рекомендаций нет	

МПК — минеральная плотность костной ткани; DXA — двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия; ФСГ — фолликуло-стимулирующий гормон; агонисты ГнРГ — агонисты гонадотропин-релизинг-гормона; ЛГ — лютеинизирующий гормон.

ны — бикалутамид, флутамид, нилутамид. Терапия этими препаратами не сопровождается снижением МПК, поскольку их действие заключается в блокировании связывания тестостерона с рецепторами без снижения уровня самого тестостерона [122].

Таким пациентам рекомендован прием препаратов кальция и витамина D, проведение ДХА. Если при инициации андрогенной депривации T-score менее -2,5 или между -1,0 и -2,0 и имеются другие факторы риска, то назначается терапия бисфосфонатами [47]. Также можно использовать селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, деносумаб, антиандрогены. В некоторых случаях у женщин, получающих агонисты ГнРГ, для поддержания МПК возможно назначение эстрогенов [87]. Бисфосфонаты также эффективны для поддержания МПК у женщин в менопаузе, которым проводятся 6-месячные циклы агонистами ГнРГ [109].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

К селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС) относятся флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин и циталопрам, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина (СИОЗСН) (дулоксетин). Эти препараты применяются при депрессии, тревожных расстройствах, предменструальном синдроме, периферической нейропатии, фибромиалгии и хроническом болевом синдроме.

В ряде исследований и двух мета-анализах подтверждена связь между приемом СИОЗС и увеличением риска переломов [36, 39, 76, 94, 103, 108, 153]. Eom с коллегами показали, что у пациентов, принимающих СИОЗС, скорректированное отношение шансов для перелома составляет 1,69 (95 % ДИ 1,51–1,90; $r^2 = 89,9\%$) [39]. Похожее значение было получено и в исследовании Wu — 1,73 (95 % ДИ 1,51–1,9; $p < 0,001$) [153]. При этом риск перелома бедра и невертебральных переломов оказал зна-

чительно выше, чем риск перелома позвоночника [103]. Дозировка и длительность приема СИОЗС способствуют повышению риска переломов как при непродолжительном приеме (< 6 недель), так и при более длительной терапии (> 3–5 лет) [39, 108]. Недавно были получены результаты крупного 10-летнего исследования, в котором оценивался риск переломов у пациентов старше 50 лет, получающих СИОЗС и СИОЗСН [90]. Относительный риск переломов составил 1,88 (95 % ДИ 1,48–2,39), который остался на этом же уровне даже после поправки на множественные факторы 1,69 (95 % ДИ 1,32–2,14). Самый высокий риск переломов был зафиксирован у женщин в постменопаузе и у пожилых мужчин [76, 108].

Влияние СИОЗС на формирование костной ткани и резорбцию является многокомплексным и до конца не совсем понятным. Серотониновые рецепторы на остеобластах и остеокластах регулируют метаболические процессы костной ткани через эндокринные, аутокринные, паракринные и нейрональные серотониновые пути. Удивительно, но переломы при приеме СИОЗС возникают без снижения МПК, что свидетельствует о других механизмах влияния СИОЗС на костную ткань [153].

До сих пор нет опубликованных руководств по профилактике и лечению СИОЗС-индуцированной потери костной ткани. Важно помнить о приеме препаратов кальция и витамина D. Пациентам, у которых имеются факторы риска остеопороза или переломов и которым планируется начать терапию СИОЗС, необходимо провести ДХА или оценить FRAX. Решение вопроса о терапии должно опираться на данные T-score (остеопения или остеопороз) или на 10-летнюю вероятность перелома проксимального отдела бедра выше 3 % и основных остеопоротических переломов выше 20 %.

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы (ТЗД) являются мощными агонистами рецепторов- γ , активируемых пролифератором пероксисом (PPAR γ), и применяются

при СД 2 типа. В США доступно два препарата из этой группы: росиглитазон и пиоглитазон. PPAR γ экспрессируются на клетках стромы костного мозга, остеобластах, остеокластах, играют важную роль в дифференцировке клеток-предшественников остеобластов. Именно за счет ухудшения дифференцировки предшественников остеобластов ТЗД предотвращают образование костной ткани, что приводит к остеопорозу. Также ТЗД могут способствовать накоплению жировой ткани в костном мозге, уменьшают активность ароматаз и усиливают дифференцировку остеокластов, что приводит к усилению костной резорбции [50]. Таким образом, ТЗД подавляют костеобразование и усиливают костную резорбцию, способствуя развитию остеопороза и возникновению переломов.

Результаты мета-анализа 10 рандомизированных исследований и двух крупных обсервационных исследований демонстрируют двукратное увеличение частоты переломов у женщин, принимающих ТЗД. У мужчин похожей динамики выявлено не было [77]. Похожие результаты были получены в мета-анализе трех популяционных исследований, проведенных в Европе: частота переломов у женщин, получающих ТЗД, была выше в 1,2–1,5 раза. И вновь увеличения риска переломов у мужчин отмечено не было [8]. В этом же исследовании установлено, что длительное применение ТЗД (> 25 рецептов) больше повышает риск переломов конечностей, чем переломов позвонков. Однако в ходе крупного обсервационного исследования в Великобритании было обнаружено, что вне зависимости от возраста и пола ТЗД значительно увеличивают риск внепозвоночных переломов [32]. Риск переломов увеличивается даже у молодых женщин при отсутствии других факторов риска остеопороза.

Ингибиторы кальциневрина

К ингибиторам кальциневрина относятся циклоспорин и такролимус, которые широко применяются в качестве иммуносупрессантов для предотвращения реакции отторже-

ния трансплантата и при аутоиммунных заболеваниях. Оба препарата приводят к потере костной массы и увеличению риска переломов, хотя механизм до конца неясен. *In vitro* посредством уменьшения экспрессии ядерного фактора активированных Т-клеток, cytoplasmic-1 (NFATc1) препараты блокируют остеокластогенез и активность остеокластов [88, 157]. Однако в исследованиях с участием людей и животных потеря костной массы вследствие ускоренного остеокластогенеза зависела от дозы и продолжительности приема этих препаратов [67, 91, 92]. Также ингибиторы кальциневрина оказывают непосредственное влияние на остеокальцин и метаболизм витамина D, что приводит к вторичному гиперпаратиреозу и остеопении [128].

Трудно определить степень негативного влияния ингибиторов кальциневрина на кости по причине неудовлетворительного состояния костной ткани до трансплантации и использования ГК после. Несколько исследований подтверждают снижение МПК и увеличение частоты малотравматичных переломов на фоне приема ингибиторов кальциневрина у пациентов после трансплантации [24, 61, 130]. Однако если циклоспорин или такролимус назначаются в качестве монотерапии или в комбинации с низкими дозами ГК (10 мг/сут), МПК не снижается, а даже увеличивается [40, 44]. Использование циклоспорина при ревматоидных заболеваниях в дозе менее 5 мг/кг/сут не приводило к клинически значимому снижению МПК [41], однако в многоцентровом исследовании у пациенток с ревматоидным артритом, получающих циклоспорин в течение более двух лет, было выявлено снижение МПК без увеличения риска переломов [83].

Крупных плацебо-контролируемых исследований по профилактике и лечению посттрансплантационного остеопороза не проводилось. Многочисленные небольшие исследования демонстрируют сохранение МПК на фоне приема бисфосфонатов у пациентов после трансплантации почек, печени, сердца [9, 19, 117, 135]. Национальная организа-

ция по заболеваниям почек (National Kidney Foundation) рекомендует оценку МПК с помощью DXA до проведения трансплантации и ежегодно в течение последующих двух лет после трансплантации. Если T-score составляет $-2,0$, то к терапии препаратами кальция и витамина D назначаются бисфосфонаты [63].

Антикоагулянты

В клинической практике гепарин используется на протяжении более 50 лет для профилактики и лечения венозной тромбоземболии. Длительное применение гепарина, в отличие от кратковременного, приводит к снижению МПК и увеличению риска переломов. Нефракционированный гепарин снижает костеобразование за счет торможения дифференцировки и активности остеобластов [104]. Также снижая ОПГ и усиливая RANKL-индуцированную дифференцировку остеокластов, гепарин увеличивает костную резорбцию [104].

В нескольких исследованиях было показано, что у 30 % женщин, которые во время беременности получали гепарин, впоследствии произойдет снижение МПК и у 2,2–3,6 % из них возникнет перелом [5, 27, 33]. Частота переломов позвоночника у небеременных, длительно получающих гепаринотерапию, составляет 15 %. Наиболее часто такие переломы возникают в первые 6 месяцев терапии [89]. Гепарин-индуцированное снижение костной массы является дозозависимым и обратимо после прекращения терапии [5, 27]. Результаты небольших исследований демонстрируют меньшую частоту малотравматичных переломов при применении низкомолекулярных гепаринов, чем при использовании нефракционированного гепарина [89, 97]. Однако крупное проспективное исследование не выявило различий по частоте переломов между группами беременных, получающих нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины [4]. Новые гепарины, в том числе фондапаринукс, не влияют ни на дифференцировку остеобластов, ни на их активность, что позволяет рассмат-

ривать данный препарат как нейтральный по отношению к костной ткани [54, 82]. Для подтверждения этой гипотезы требуются дальнейшие клинические исследования.

Что касается варфарина, то на сегодняшний день имеются противоречивые данные о влиянии варфарина на МПК и риск переломов. Варфарин подавляет γ -карбоксилирование остеокальцина, в результате чего остеокальцин не связывает кальций, что негативно отражается на МПК [75]. Многочисленные небольшие исследования подтверждают снижение МПК и увеличение частоты переломов позвоночника и ребер у лиц, получающих варфарин [15, 42, 99]. Однако другие исследования такой связи не выявили [59, 100, 152]. Таким образом, нет точных данных о влиянии варфарина на кость.

К сожалению, до сих пор не опубликованы руководства по профилактике и лечению остеопении или остеопороза, индуцированного гепарином или варфарином. Поскольку большинство пациентов, получающих длительную терапию гепарином, являются беременными женщинами, то применение бисфосфонатов в этой группе пациентов не изучалось из-за опасений влияния бисфосфонатов на скелет плода. Помимо назначения препаратов кальция и витамина D у пациентов из группы высокого риска остеопороза, необходимо рассмотреть замену нефракционированных гепаринов на низкомолекулярные гепарины или фондапаринукс.

Химиотерапия

Высокие дозы метотрексата могут оказывать прямое влияние на костную ткань, приводя к снижению МПК [115]. Другие препараты, например ифосфамид, оказывает не прямое влияние на костную ткань через увеличение экскреции фосфора [98]. В свою очередь циклофосфамид, способствуя развитию гипогонадизма, также опосредованно снижает МПК.

Заключение

Многие широко применяемые в клинической практике препараты оказывают негативное влияние на

костный метаболизм, что приводит к снижению МПК и увеличению риска переломов. Зная об этом, мы сможем своевременно выделить группу пациентов высокого риска и предпринять все необходимые мероприятия для предотвращения потери костной массы. Краткие рекомендации представлены в **таблице**. Необходимы дальнейшие исследования для выработки оптимального подхода по ведению пациентов, получающих терапию препаратами, способствующими снижению МПК.

Литература

- Adachi, J., Saag, K., Delmas, P., Liberman, U., Emkey, R., Seeman, E. et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial // *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 202–211.
- Ahlborg, H., Nguyen, N., Center, J., Eisman, J. and Nguyen, T. Incidence and risk factors for low trauma fractures in men with prostate cancer // *Bone*, 2008, 43: 556–560.
- American College of Obstetricians & Gynecologists Committee on Gynecologic Practice ACOG Committee Opinion No. 415: Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects // *Obstet Gynecol*, 2008, 112: 727–730.
- Backos, M., Rai, R., Thomas, E., Murphy, M., Dore, C. and Regan, L. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study // *Hum Reprod*, 1999, 14: 2876–2880.
- Barbour, L., Kick, S., Steiner, J., Loverde, M., Heddleston, L., Lear, J. et al. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry // *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 170:862–869.
- Barr, R., MacDonald, H., Stewart, A., McGuigan, F., Rogers, A., Eastell, R. et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms, falls, balance and muscle power: results from two independent studies (APOSS and OPUS) // *Osteoporos Int*, 2010, 21: 457–466.
- Bartl, R. Antiepileptic drug-induced osteopathy. Subtypes, pathogenesis, prevention, early diagnosis and treatment // *Dtsch Med Wochenschr*, 2007, 132: 1475–1479.
- Bazelier, M., De Vries, F., Vestergaard, P., Herings, R., Gallagher, A., Leufkens, H. et al. Risk of fracture with thiazolidinediones: an individual patient data meta-analysis // *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 4: 11.
- Bishop, N., Ninkovic, M., Alexander, G., Holmes, S., Milligan, T., Price, C. et al. Changes in calcium homeostasis in patients undergoing liver transplantation: effects of a single infusion of pamidronate administered pre-operatively // *Clin Sci (Lond)*, 1999, 97: 157–163.
- Body, J., Bergmann, P., Boonen, S., Boutsens, Y., Devogelaer, J., Goemaere, S. et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer — a consensus paper of the Belgian Bone Club // *Osteoporos Int*, 2007, 18:1439–1450.
- Bonadonna, S., Burattin, A., Nuzzo, M., Bugari, G., Rosei, E., Valle, D. et al. Chronic glucocorticoid treatment alters spontaneous pulsatile parathyroid hormone secretory dynamics in human subjects // *Eur J Endocrinol*, 2005, 152: 199–205.
- Brufsky, A., Bundred, N., Coleman, R., Lambert-Falls, R., Mena, R., Hadji, P. et al. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole // *Oncologist*, 2008, 13:503–514.
- Brufsky, A., Bosserman, L., Caradonna, R., Haley, B., Jones, C., Moore, H. et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results // *Clin Breast Cancer*, 2009, 9: 77–85.
- Canalis, E., Mazziotti, G., Giustina, A. and Bilezikian, J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy // *Osteoporos Int*, 2007, 18: 1319–1328.
- Caraballo, P., Heit, J., Atkinson, E., Silverstein, M., O'Fallon, W., Castro, M. et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture // *Arch Intern Med*, 1999, 159: 1750–1756.
- Carbone, L., Johnson, K., Robbins, J., Larson, J., Curb, J., Watson, K. et al. Antiepileptic drug use, falls, fractures, and BMD in postmenopausal women: findings from the women's health initiative (WHI) // *J Bone Miner Res*, 2010, 25: 873–881.
- Clark, M., Sowers, M., Levy, B. and Nichols, S. Bone mineral density loss and recovery during 48 months in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril*, 2006, 86: 1466–1474.
- Clark, M., Sowers, M., Nichols, S. and Levy, B. Bone mineral density changes over two years in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate // *Fertil Steril*, 2004, 82: 1580–1586.
- Cohen, A., Sambrook, P. and Shane, E. Management of bone loss after organ transplantation // *J Bone Miner Res*, 2004, 19: 1919–1932.
- Corley, D., Kubo, A., Zhao, W. and Quesenberry, C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients // *Gastroenterology*, 2010, 139: 93–101.
- Cromer, B., Bonny, A., Stager, M., Lazebnik, R., Rome, E., Ziegler, J. et al. Bone mineral density in adolescent females using injectable or oral contraceptives: a 24-month prospective study // *Fertil Steril*, 2008, 90: 2060–2067.
- Cromer, B., Lazebnik, R., Rome, E., Stager, M., Bonny, A., Ziegler, J. et al. Doubleblinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception // *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192: 42–47.
- Cromer, B., Scholes, D., Berenson, A., Cundy, T., Clark, M. and Kaunitz, A.; Society for Adolescent Medicine; Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents — the Black Box Warning: a position paper of the Society for Adolescent Medicine // *J Adolesc Health*, 2006, 39: 296–301.
- Cueto-Manzano, A., Konel, S., Crowley, V., France, M., Freemont, A., Adams, J. et al. Bone histopathology and densitometry comparison between cyclosporine a monotherapy and prednisolone plus azathioprine dual immunosuppression in renal transplant patients // *Transplantatio*, 2003, 75: 2053–2058.
- Cummings, S., Nevitt, M., Browner, W., Stone, K., Fox, K., Ensrud, K. et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group // *N Engl J Med*, 1995, 332: 767–773.
- Cundy, T., Ames, R., Horne, A., Clearwater, J., Roberts, H., Gamble, G. et al. A randomized controlled trial of estrogen replacement therapy in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate // *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 78–81.
- Dahlman, T. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin // *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 168: 1265–1270.
- De Vries, F., Cooper, A., Cockle, S., Van Staa, T. and Cooper, C. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates // *Osteoporos Int*, 2009, 20:1989–1998.
- Devogelaer, J., Goemaere, S., Boonen, S., Body, J., Kaufman, J., Reginster, J. et al. Evidencebased guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club // *Osteoporos Int*, 2006, 17:8–19.
- Dhillon, N. and Hogler, W. Fractures and Fanconi syndrome due to prolonged sodium valproate use // *Neuropediatrics*, 2011, 42: 119–121.
- Dore, R., Cohen, S., Lane, N., Palmer, W., Shergy, W., Zhou, L. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates // *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 872–875.
- Douglas, I., Evans, S., Pocock, S. and Smeeth, L. The risk of fractures associated with thiazolidinediones: a self-controlled case-series study // *PLoS Med*, 2009, 6: e1000154.
- Douketis, J., Ginsberg, J., Burrows, R., Duku, E., Webber, C. and Brill-Edwards, P. The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. A prospective matched cohort study // *Thromb Haemost*, 1996, 75: 254–257.
- Drezner, M. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease // *Epilepsy Behav*, 2004, 5(Suppl. 2): S41–S47.

35. Eidtmann, H., De Boer, R., Bundred, N., Llombart-Cussac, A., Davidson, N., Neven, P. et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study // *Ann Oncol*, 2010, 21: 2188–2194.
36. Ensrud, K., Blackwell, T., Mangione, C., Bowman, P., Bauer, D., Schwartz, A. et al.; Study of Osteoporotic Fractures Research Group Central nervous system active medications and risk for fractures in older women // *Arch Intern Med*, 2003, 163: 949–957.
37. Ensrud, K., Walczak, T., Blackwell, T., Ensrud, E., Barrett-Connor, E. and Orwoll, E.; Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group; Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study // *Neurology*, 2008, 71: 723–730.
38. Ensrud, K., Walczak, T., Blackwell, T., Ensrud, E., Bowman, P. and Stone, K. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study // *Neurology*, 2004, 62: 2051–2057.
39. Eom, C., Lee, H., Ye, S., Park, S. and Cho, K. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: a systematic review and metaanalysis // *J Bone Miner Res*, 2012, 27: 1186–1195.
40. Ezaitouni, F., Westeel, P., Fardellone, P., Mazouz, H., Brazier, M., El Esper, I. et al. Long-term stability of bone mineral density in patients with renal transplant treated with cyclosporine and low doses of corticoids. Protective role of cyclosporine? // *Presse Med*, 1998, 27: 705–712.
41. Ferraccioli, G., Casatta, L. and Bartoli, E. Increase of bone mineral density and anabolic variables in patients with rheumatoid arthritis resistant to methotrexate after cyclosporin A therapy // *J Rheumatol*, 1996, 23: 1539–1542.
42. Fiore, C., Tamburino, C., Foti, R. and Grimaldi, D. Reduced axial bone mineral content in patients taking an oral anticoagulant // *South Med J*, 1990, 83: 538–542.
43. Gnant, M., Mlineritsch, B., Schippinger, W., Luschin-Ebengreuth, G., Postlberger, S., Menzel, C. et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer // *N Engl J Med*, 2009, 360: 679–691.
44. Goffin, E., Devogelaer, J., Lalaoui, A., Depresseux, G., De Naeyer, P., Squifflet, J. et al. Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation // *Transpl Int*, 2002, 15: 73–80.
45. Gralow, J., Biermann, J., Farooki, A., Fournier, M., Gagel, R., Kumar, R. et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care // *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(Suppl. 3): S1–S50; quiz S51.
46. Gray, S., Lacroix, A., Larson, J., Robbins, J., Cauley, J., Manson, J. et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative // *Arch Intern Med*, 2010, 170: 765–771.
47. Greenspan, S. Approach to the prostate cancer patient with bone disease // *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 2–7.
48. Greenspan, S., Brufsky, A., Lembersky, B., Bhat-tacharya, R., Vujevich, K., Perera, S. et al. Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *J Clin Oncol*, 2008, 26: 2644–2652.
49. Greenspan, S., Nelson, J., Trump, D. and Resnick, N. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial // *Ann Intern Med*, 2007, 146: 416–424.
50. Grey, A. Thiazolidinedione-induced skeletal fragility — mechanisms and implications // *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11: 275–284.
51. Grossman, J., Gordon, R., Ranganath, V., Deal, C., Caplan, L., Chen, W. et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62: 1515–1526.
52. Hadji, P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis // *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009, 69: 73–82.
53. Hadji, P., Aapro, M., Body, J., Bundred, N., Brufsky, A., Coleman, R. et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment // *Ann Oncol*, 2011, 22: 2546–2555.
54. Handschin, A., Trentz, O., Hoerstrup, S., Kock, H., Wanner, G. and Trentz, O. Effect of low molecular weight heparin (dalteparin) and fondaparinux (Arixtra) on human osteoblasts in vitro // *Br J Surg*, 2005, 92: 177–183.
55. Henneicke, H., Gasparini, S., Brennan-Speranza, T., Zhou, H. and Seibel, M. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications // *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25: 197–211.
56. Hines, S., Mincey, B., Dentchev, T., Sloan, J., Perez, E., Johnson, D. et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC // *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117: 603–609.
57. Hoes, J., Jacobs, J., Boers, M., Boumpas, D., Buttgerit, F., Caeyers, N. et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases // *Ann Rheum Dis*, 2007, 66: 1560–1567.
58. Iwasaki, T., Nonoda, Y. and Ishii, M. Longterm outcomes of children and adolescents who had cerebral palsy with secondary osteoporosis // *Curr Med Res Opin*, 2012, 28: 737–747.
59. Jamal, S., Browner, W., Bauer, D. and Cummings, S. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group // *Ann Intern Med*, 1998, 128: 829–832.
60. Jette, N., Lix, L., Metge, C., Prior, H., McChesney, J. and Leslie, W. Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures: a population-based analysis // *Arch Neurol*, 2011, 68: 107–112.
61. Julian, B., Laskow, D., Dubovsky, J., Dubovsky, E., Curtis, J. and Quarles, L. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation // *N Engl J Med*, 1991, 325: 544–550.
62. Kahn, S., Zinman, B., Lachin, J., Haffner, S., Herman, W., Holman, R. et al.; Diabetes Outcome Progression Trial Study Group Rosiglitazone associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) // *Diabetes Care*, 2008, 31: 845–851.
63. Kasiske, B., Zeier, M., Chapman, J., Craig, J., Ekberg, H., Garvey, C. et al.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary // *Kidney Int*, 2010, 77: 299–311.
64. Kaunitz, A., Miller, P., Rice, V., Ross, D. and McClung, M. Bone mineral density in women aged 25–35 years receiving depot medroxyprogesterone acetate: recovery following discontinuation // *Contraception*, 2006, 74: 90–99.
65. Klotz, L., McNeill, I., Kebabdjian, M., Zhang, L., Chin, J. and Canadian Urology Research Consortium. A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in nonmetastatic prostate cancer: the Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and Leuprolide (CORAL) study // *Eur Urol*, 2013, 63: 927–935.
66. Koo, D., Joo, E., Kim, D. and Hong, S. Effects of levetiracetam as a monotherapy on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy // *Epilepsy Res*, 2013, 104: 134–139.
67. Kulak, C., Borba, V., Kulak Junior, J. and Shane, E. Transplantation osteoporosis // *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2006, 50: 783–792.
68. Kwok, C., Yeong, J. and Loke, Y. Metaanalysis: risk of fractures with acid-suppressing medication // *Bone*, 2011, 48: 768–776.
69. Lanza, L., McQuay, L., Rothman, K., Bone, H., Kaunitz, A., Harel, Z. et al. Use of depot medroxyprogesterone acetate contraception and incidence of bone fracture // *Obstet Gynecol*, 2013, 121: 593–600.
70. Lappe, J., Stegman, M. and Recker, R. The impact of lifestyle factors on stress fractures in female Army recruits // *Osteoporos Int*, 2001, 12: 35–42.
71. Lau, Y. and Ahmed, N. Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors // *Pharmacotherapy*, 2012, 32: 67–79.
72. Lazzari, A., Dussault, P., Thakore-James, M., Gagnon, D., Baker, E., Davis, S. et al. Prevention of bone loss and vertebral fractures in patients with chronic epilepsy — antiepileptic drug and osteoporosis prevention trial // *Epilepsia*, 2013, 54: 1997–2004.
73. Lee, J., Youn, K., Choi, N., Lee, J., Kang, D., Song, H. et al. A population-based case-control study: pro-

- ton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate // *J Gastroenterol*, 2013, 48: 1016–1022.
74. Lekamwasam, S., Adachi, J., Agnusdei, D., Bilezikian, J., Boonen, S., Borgstrom, F. et al.; Joint IOF-ECTS GIO. Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Osteoporos Int*, 2012, 23: 2257–2276.
 75. Lian, J. and Gundberg, C. Osteocalcin. Biochemical considerations and clinical applications // *Clin Orthop Relat Res*, 1988, 267–291.
 76. Liu, B., Anderson, G., Mittmann, N., To, T., Axcell, T. and Shear, N. Use of selective serotoninreuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people // *Lancet*, 1998, 351: 1303–1307.
 77. Loke, Y., Singh, S. and Furberg, C. Longterm use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis // *CMAJ*, 2009, 180: 32–39.
 78. Lopez, L., Chen, M., Mullins, S., Curtis, K. and Helmerhorst, F. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies // *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 8: CD009849.
 79. Lyngstad-Brechan, M., Tauboll, E., Nakken, K., Gjerstad, L., Godang, K., Jemtland, R. et al. Reduced bone mass and increased bone turnover in postmenopausal women with epilepsy using antiepileptic drug monotherapy // *Scand J Clin Lab Invest*, 2008, 68: 759–766.
 80. Mancini, T., Mazziotti, G., Doga, M., Carpinteri, R., Simeovic, N., Vescovi, P. et al. Vertebral fractures in males with type 2 diabetes treated with rosiglitazone // *Bone*, 2009, 45: 784–788.
 81. Martin, T., Sims, N. and Ng, K. Regulatory pathways revealing new approaches to the development of anabolic drugs for osteoporosis // *Osteoporos Int*, 2008, 19: 1125–1138.
 82. Matziolis, G., Perka, C., Disch, A. and Zippel, H. Effects of fondaparinux compared with dalteparin, enoxaparin and unfractionated heparin on human osteoblasts // *Calcif Tissue Int*, 2003, 73: 370–379.
 83. Mazzantini, M., Di Munno, O., Sinigaglia, L., Bianchi, G., Rossini, M., Mela, Q. et al. Effect of cyclosporine A on bone density in female rheumatoid arthritis patients: results from a multicenter, cross-sectional study // *Clin Exp Rheumatol*, 2007, 25: 709–715.
 84. Mazziotti, G. and Giustina, A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion // *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9: 265–276.
 85. Meier, C., Brauchli, Y., Jick, S., Kraenzlin, M. and Meier, C. Use of depot medroxyprogesterone acetate and fracture risk // *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 4909–4916.
 86. Meier, C. and Kraenzlin, M. Antiepileptics and bone health // *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2011, 3: 235–243.
 87. Mitwally, M., Gotlieb, L. and Casper, R. Prevention of bone loss and hypoestrogenic symptoms by estrogen and interrupted progestogen add-back in long-term GnRH-agonist down-regulated patients with endometriosis and premenstrual syndrome // *Menopause*, 2002, 9: 236–241.
 88. Miyazaki, M., Fujikawa, Y., Takita, C. and Tsumura, H. Tacrolimus and cyclosporine A inhibit human osteoclast formation via targeting the calcineurin-dependent NFAT pathway and an activation pathway for c-Jun or MITF in rheumatoid arthritis // *Clin Rheumatol*, 2007, 26: 231–239.
 89. Monreal, M., Lafoz, E., Olive, A., Del Rio, L. and Vedia, C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin // *Thromb Haemost*, 1994, 71, 7–11.
 90. Moura, C., Bernatsky, S., Abrahamowicz, M., Papaioannou, A., Bessette, L., Adachi, J. et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS) // *Osteoporos Int*, 2014, 25: 1473–1481.
 91. Movsowitz, C., Epstein, S., Fallon, M., Ismail, F. and Thomas, S. Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration // *Endocrinology*, 1988, 123: 2571–2577.
 92. Movsowitz, C., Epstein, S., Ismail, F., Fallon, M. and Thomas, S. Cyclosporin A in the oophorectomized rat: unexpected severe bone resorption // *J Bone Miner Res*, 1989, 4: 393–398.
 93. Ngamruengphong, S., Leontiadis, G., Radhi, S., Dentino, A. and Nugent, K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 1209–1218; quiz 1219.
 94. Pacher, P. and Ungvari, Z. Selective serotonin-reuptake inhibitor antidepressants increase the risk of falls and hip fractures in elderly people by inhibiting cardiovascular ion channels // *Med Hypotheses*, 2001, 57: 469–471.
 95. Pack, A., Gidal, B. and Vazquez, B. Bone disease associated with antiepileptic drugs // *Cleve Clin J Med*, 2004, 71(Suppl. 2): S42–S48.
 96. Pack, A., Morrell, M., Randall, A., McMahon, D. and Shane, E. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy // *Neurology*, 2008, 70: 1586–1593.
 97. Pettila, V., Kaaja, R., Leinonen, P., Ekblad, U., Kataja, M. and Ikkala, E. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy // *Thromb Res*, 1999, 96: 275–282.
 98. Pfeilschifter, J. and Diel, I. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management // *J Clin Oncol*, 2000, 18: 1570–1593.
 99. Philip, W., Martin, J., Richardson, J., Reid, D., Webster, J. and Douglas, A. Decreased axial and peripheral bone density in patients taking longterm warfarin // *QJM*, 1995, 88: 635–640.
 100. Piro, L., Whyte, M., Murphy, W. and Birge, S. (1982) Normal cortical bone mass in patients after long term coumadin therapy // *J Clin Endocrinol Metab* 54: 470–473.
 101. Planas, J., Trilla, E., Raventos, C., Cecchini, L., Orsola, A., Salvador, C. et al. Alendronate decreases the fracture risk in patients with prostate cancer on androgen-deprivation therapy and with severe osteopenia or osteoporosis // *BJU Int*, 2009, 104: 1637–1640.
 102. Prieto-Alhambra, D., Pages-Castella, A., Wallace, G., Javaid, M., Judge, A., Nogues, X. et al. Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: a population-based cohort study // *J Bone Miner Res*, 2014, 29: 268–274.
 103. Rabenda, V., Nicolet, D., Beaudart, C., Bruyere, O. and Reginster, J. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis // *Osteoporos Int*, 2013, 24: 121–137.
 104. Rajgopal, R., Bear, M., Butcher, M. and Shaughnessy, S. The effects of heparin and low molecular weight heparins on bone // *Thromb Res*, 2008, 122: 293–298.
 105. Recker, R. Calcium absorption and achlorhydria // *N Engl J Med*, 1985, 313: 70–73.
 106. Reid, D., Devogelaer, J., Saag, K., Roux, C., Lau, C., Reginster, J. et al.; HORIZONE Investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial // *Lancet*, 2009, 373: 1253–1263.
 107. Reid, D., Doughty, J., Eastell, R., Heys, S., Howell, A., McCloskey, E. et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group // *Cancer Treat Rev*, 2008, 34(Suppl. 1): S3–S18.
 108. Richards, J., Papaioannou, A., Adachi, J., Joseph, L., Whitson, H., Prior, J. et al.; Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture // *Arch Intern Med*, 2007, 167: 188–194.
 109. Ripps, B., Vangilder, K., Minhas, B., Welford, M. and Mamish, Z. Alendronate for the prevention of bone mineral loss during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy // *J Reprod Med*, 2003, 48: 761–766.
 110. Roux, C., Briot, K., Gossec, L., Kolta, S., Blenk, T., Felsenberg, D. et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole // *Calcif Tissue Int*, 2009, 84: 13–19.
 111. Saag, K., Emkey, R., Schnitzer, T., Brown, J., Hawkins, F., Goemaere, S. et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group // *N Engl J Med*, 1998, 339: 292–299.
 112. Saag, K., Shane, E., Boonen, S., Marin, F., Donley, D., Taylor, K. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis // *N Engl J Med*, 2007, 357: 2028–2039.
 113. Scholes, D., Lacroix, A., Ichikawa, L., Barlow, W. and Ott, S. Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study // *Epidemiology*, 2002, 13: 581–587.

114. Scholes, D., Lacroix, A., Ichikawa, L., Barlow, W. and Ott, S. Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception // *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2005, 159: 139–144.
115. Schwartz, A. and Leonidas, J. Methotrexate osteopathy // *Skeletal Radiol*, 1984, 11: 13–16.
116. Shahinian, V., Kuo, Y., Freeman, J. and Goodwin, J. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer // *N Engl J Med*, 2005, 352: 154–164.
117. Shane, E., Rodino, M., McMahon, D., Adesso, V., Staron, R., Seibel, M. et al. Prevention of bone loss after heart transplantation with antiresorptive therapy: a pilot study // *J Heart Lung Transplant*, 1998, 17: 1089–1096.
118. Shen, C., Chen, F., Zhang, Y., Guo, Y. and Ding, M. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and metaanalysis // *Bone*, 2014, 64: 246–253.
119. Smith, M., Eastham, J., Gleason, D., Shasha, D., Tchekmedjian, S. and Zinner, N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer // *J Urol*, 2003, 169: 2008–2012.
120. Smith, M., Egerdie, B., Hernandez Toriz, N., Feldman, R., Tammela, T., Saad, F. et al.; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer // *N Engl J Med*, 2009, 361: 745–755.
121. Smith, M., Fallon, M., Lee, H. and Finkelstein, J. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial // *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 3841–3846.
122. Smith, M., Goode, M., Zietman, A., McGovern, F., Lee, H. and Finkelstein, J. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition // *J Clin Oncol*, 2004, 22: 2546–2553.
123. Smith, M., Lee, W., Brandman, J., Wang, Q., Botteman, M. and Pashos, C. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer // *J Clin Oncol*, 2005, 23: 7897–7903.
124. Smith, M., McGovern, F., Zietman, A., Fallon, M., Hayden, D., Schoenfeld, D. et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer // *N Engl J Med*, 2001, 345: 948–955.
125. Smith, M., Morton, R., Barnette, K., Sieber, P., Malkowicz, S., Rodriguez, D. et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer // *J Urol*, 2010, 184: 1316–1321.
126. Smith, M., Saad, F., Egerdie, B., Szwedowski, M., Tammela, T., Ke, C. et al. Effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer // *J Urol*, 2009, 182: 2670–2675.
127. Souverein, P., Webb, D., Weil, J., Van Staa, T. and Egberts, A. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy // *Neurology*, 2006, 66: 1318–1324.
128. Stein, B., Halloran, B., Reinhardt, T., Engstrom, G., Bales, C., Drezner, M. et al. Cyclosporin-A increases synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the rat and mouse // *Endocrinology*, 1991, 128: 1369–1373.
129. Steinbuch, M., Youket, T. and Cohen, S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture // *Osteoporos Int*, 2004, 15: 323–328.
130. Tannirandorn, P. and Epstein, S. Drug-induced bone loss // *Osteoporos Int*, 2000, 11: 637–659.
131. Targownik, L., Lix, L., Leung, S. and Leslie, W. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss // *Gastroenterology*, 2010, 138: 896–904.
132. Targownik, L., Lix, L., Metge, C., Prior, H., Leung, S. and Leslie, W. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures // *CMAJ*, 2008, 179: 319–326.
133. Tatsuno, I., Sugiyama, T., Suzuki, S., Yoshida, T., Tanaka, T., Sueishi, M. et al. Age dependence of early symptomatic vertebral fracture with high-dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases // *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 1671–1677.
134. Taxel, P., Dowsett, R., Richter, L., Fall, P., Klepinger, A. and Albertsen, P. Risedronate prevents early bone loss and increased bone turnover in the first 6 months of luteinizing hormone-releasing hormone-agonist therapy for prostate cancer // *BJU Int*, 2010, 106: 1473–1476.
135. Valero, M., Loinaz, C., Larrodera, L., Leon, M., Moreno, E. and Hawkins, F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation // *Calcif Tissue Int*, 1995, 57: 15–19.
136. Valsamis, H., Arora, S., Labban, B. and McFarlane, S. Antiepileptic drugs and bone metabolism // *Nutr Metab (Lond)*, 2006, 3: 36.
137. Van Der Kallen, J., Giles, M., Cooper, K., Gill, K., Parker, V., Tembo, A. et al. A fracture prevention service reduces further fractures two years after incident minimal trauma fracture // *Int J Rheum Dis*, 2014, 17: 195–203.
138. Van Staa, T. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Calcif Tissue Int*, 2006, 79: 129–137.
139. Van Staa, T., Laan, R., Barton, I., Cohen, S., Reid, D. and Cooper, C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy // *Arthritis Rheum*, 2003, 48: 3224–3229.
140. Van Staa, T., Leufkens, H., Abenham, L., Begaud, B., Zhang, B. and Cooper, C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom // *QJM*, 2000, 93: 105–111.
141. Van Staa, T., Leufkens, H., Abenham, L., Zhang, B. and Cooper, C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses // *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39: 1383–1389.
142. Van Staa, T., Leufkens, H., Abenham, L., Zhang, B. and Cooper, C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures // *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 993–1000.
143. Vestergaard, P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk — a meta-analysis // *Acta Neurol Scand*, 2005, 112: 277–286.
144. Vestergaard, P., Rejnmark, L. and Mosekilde, L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates // *J Intern Med*, 2006, 260: 76–87.
145. Vestergaard, P., Rejnmark, L. and Mosekilde, L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture // *Calcif Tissue Int*, 2006, 79: 76–83.
146. Vestergaard, P., Rejnmark, L. and Mosekilde, L. The effects of depot medroxyprogesterone acetate and intrauterine device use on fracture risk in Danish women // *Contraception*, 2008, 78: 459–464.
147. Vestergaard, P., Rejnmark, L. and Mosekilde, L. Fracture risk associated with different types of oral corticosteroids and effect of termination of corticosteroids on the risk of fractures // *Calcif Tissue Int*, 2008, 82: 249–257.
148. Vestergaard, P., Tigarán, S., Rejnmark, L., Tigarán, C., Dam, M. and Mosekilde, L. Fracture risk is increased in epilepsy // *Acta Neurol Scand*, 1999, 99: 269–275.
149. Watson, K., Lentz, M. and Cain, K. Associations between fracture incidence and use of depot medroxyprogesterone acetate and anti-epileptic drugs in women with developmental disabilities *Womens Health Issues*, 2006, 16: 346–352.
150. Weinstein, R. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis // *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012, 41: 595–611.
151. WHO statement on hormonal contraception and bone health // *Wkly Epidemiol Rec*, 2005, 80: 302–304.
152. Woo, C., Chang, L., Ewing, S. and Bauer, D.; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Single-point assessment of warfarin use and risk of osteoporosis in elderly men // *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56: 1171–1176.
153. Wu, Q., Bencaz, A., Hentz, J. and Crowell, M. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies // *Osteoporos Int*, 2012, 23: 365–375.
154. Yang, Y., Lewis, J., Epstein, S. and Metz, D. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture // *JAMA*, 2006, 296: 2947–2953.
155. Yu, E., Bauer, S., Bain, P. and Bauer, D. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies // *Am J Med*, 2011, 124: 519–526.
156. Yu, E., Blackwell, T., Ensrud, K., Hillier, T., Lane, N., Orwoll, E. et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults // *Calcif Tissue Int*, 2008, 83: 251–259.
157. Zawawi, M., Dharmapathi, A., Cantley, M., McHugh, K., Haynes, D. and Crotti, T. Regulation of ITAM adaptor molecules and their receptors by inhibition of calcineurin-NFAT signalling during late stage osteoclast differentiation // *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427: 404–409.

Патофизиологические механизмы артериальной гипертензии, обусловленной ожирением

Расширенный реферат статьи Vaněčková I., Maletinská L., Behuliak M., et al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms // *Journal of Endocrinology*, 2014, 223, R63–R78.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой

Артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, но, несмотря на десятилетия клинических и фундаментальных исследований, этиология артериальной гипертензии до сих пор до конца не изучена. Это же утверждение справедливо в отношении ожирения, которое признано в настоящее время глобальной эпидемией. Эпидемиологические исследования показали, что избыточный вес предшествует развитию артериальной гипертензии, также известно, что между индексом массы тела и артериальным давлением в разных популяциях существует прямая зависимость. Связанная с ожирением артериальная гипертензия является многофакторным и полигенным заболеванием. Патогенетические механизмы, участвующие в повышении артериального давления у пациентов с ожирением, включают в себя гиперинсулинемию, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, стимуляцию симпатической нервной системы, изменение уровня определенных адипокинов, таких как лептин, или цитокинов, действующих на уровне эндотелия сосудов. Кроме того, в формировании артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением, также принимают участие некоторые генетические и эпигенетические механизмы. Несмотря на то что артериальная гипертензия и ожирение преимущественно манифестируют в зрелом возрасте, их предпосылки могут закладываться в онтогенезе. Детальное понимание изменений, происходящих в организмах лабораторных животных в течение определенных критических периодов развития, может помочь решить проблему артериальной гипертензии у человека и облегчить ее профилактику. Кроме того, понимание определенных патофизиологических механизмов может оказаться полезным в так называемой персонализированной медицине.

Введение

В последнее десятилетие распространенность ожирения и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний резко возросло во всем мире. Текущая оценка показывает, что более одного миллиарда человек в мире имеют избыточный вес или ожирение [Yach et al, 2006; Aguilera et al, 2013]. Предполагается, что на лечение ожирения и осложнения ожирения ежегодно расходуется сотни миллиардов долларов только в Соединенных Штатах Америки [Landsberg et al, 2013], в дальнейшем ожидается еще большее увеличение затрат. Согласно международным исследованиям, расходы на лечение ожирения составляют 2–7 % от общего объема расходов на здравоохранение [ВОЗ, 2000].

Взаимосвязь между ожирением и артериальной гипертензией очевидна, тем не менее остается открытым вопрос о механизмах повышения артериального давления при ожирении. Эпидемиологические

исследования показали, что избыточный вес является фактором риска развития артериальной гипертензии, также установлено, что между индексом массы тела и артериальным давлением (АД) в разных популяциях существует прямая зависимость [Hall, 2003]. Причем данная тенденция наблюдается уже у детей в возрасте 8–11 лет [Falaschetti et al, 2010]. Согласно данным NHANES III риск артериальной гипертензии значительно увеличивается у мужчин и женщин с избыточной массой тела и намного выше у пациентов с ожирением [MUST et al, 1999]. Результаты последующего 30-летнего наблюдения за участниками исследования Framingham показали, что ожирение представляет собой дополнительный независимый фактор риска для повышения артериального давления [Stokes et al., 1989]. Кроме того, недавно было показано, что ожирение является одним из основных факторов, определяющих развитие артериаль-

ной гипертензии в общей популяции [Kannel, 2000]. Аналогичный вывод был получен в исследовании Tecumseh [Julius et al, 2000], где артериальное давление, соотношение окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ) и уровня инсулина в плазме крови в большей степени были повышены в группе больных с артериальной гипертензией. Зависимость между семейным анамнезом по эссенциальной гипертензии и набором массы тела была продемонстрирована в работе Allemann et al (2001). Здоровым нормотензивным сыновьям родителей с артериальной гипертензией были подобраны соответствующие по возрасту и полу потомки лиц с нормальным артериальным давлением. Пять лет спустя артериальное давление в покое оставалось на прежнем уровне в обеих группах, но масса тела и соотношение ОТ/ОБ в большей степени увеличились у потомков родителей с АГ. Семейная предрасположенность к артери-

альной гипертензии и большему увеличению веса также подтверждается тем фактом, что худые пациенты с артериальной гипертензией на 2–3 кг тяжелее, чем соответствующие им по возрасту и полу лица с нормальным АД, что может означать наличие связи между механизмами, приводящими к повышению АД и стимулирующими прием пищи или сокращению расходов энергии.

Первое объяснение основных механизмов, участвующих в формировании ожирения и артериальной гипертензии, было опубликовано Vague в 1956 г. Автор обратил внимание, что сердечно-сосудистые и метаболические осложнения ожирения чаще наблюдаются у пациентов с распределением жировой ткани по абдоминальному типу по сравнению с пациентами, у которых жировая ткань распределена по ягодично-бедренному типу. Позже была продемонстрирована связь абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и инсулинорезистентности, которая легла в основу понимания патофизиологии связанной с ожирением артериальной гипертензии [Kissebah et al, 1982; Kalkhoff et al, 1983; Modan et al, 1985; Ландсберг et al, 2013].

Последние исследования продемонстрировали, что в развитии осложнений ожирения играет роль не столько ожирение само по себе, сколько характер распределения жировой ткани [Matsuzawa et al, 2011; di Chiara et al, 2012]. Висцеральное ожирение играет важную роль в возникновении артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии и атеросклероза не только у тучных людей, но и у экспериментальных животных с ожирением, индуцированным диетой [Davy & Opp, 2009; Hall et al, 2010]. Существуют данные, свидетельствующие о биологических и генетических различиях висцерального жира и периферической подкожной жировой клетчатки, отразившихся на их различной роли в патогенезе обусловленных ожирением сердечно-сосудистых заболеваний [Hamdi et al, 2006]. Висцеральная жировая

ткань и макрофаги жировой ткани продуцируют большое количество провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), и гораздо меньше адипонектина, что приводит к инсулинорезистентности и играет важную роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Масса висцерального жира отличается у лиц различного пола и этнической принадлежности, и ее значение больше у мужчин европеоидной расы, афроамериканских женщин, индусов и японских мужчин и женщин [Hiuge-Shimizu et al, 2012], что частично объясняет различные кардиометаболические риски в популяции. При висцеральном ожирении происходит большая активация симпатической нервной системы [Grassi et al, 2004], тем не менее механизм данного явления до сих пор не ясен.

Артериальная гипертензия, обусловленная ожирением, является мультифакториальным и полигенным заболеванием [Aghamohammadzadeh & Heagerty 2012]. Многочисленные потенциальные механизмы, способствующие повышению АД у пациентов с ожирением, включают в себя гиперинсулинемию, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активацию симпатической нервной системы, изменение уровня адипокинов (например, лептина) и цитокинов, действующих на уровне эндотелия сосудов [da Silva et al, 2009; Hall et al, 2010; Lambert et al, 2010]. Кроме того, признается повреждающая роль периваскулярной жировой ткани, определяемая как нарушение нормального функционирования адипоцитов, окружающих кровеносные сосуды [Aghamohammadzadeh & Heagerty, 2012]. Тем не менее точные механизмы развития артериальной гипертензии на фоне ожирения до сих пор полностью не изучены. Несомненно, взаимодействие генетических и средовых факторов также играет важную роль [Kunes, Zicha, 2006].

За последние несколько лет расшифрован ряд генов, связанных с ожирением и артериальной гипер-

тензией, и список локусов, ассоциированных с ожирением, растет день ото дня [Russo et al, 2010]. Влияние факторов питания на развитие обусловленного ожирением артериальной гипертензии может быть частично объяснено эпигенетикой. Эти негенетические изменения, способные модифицировать экспрессию генов в ответ на внешние стимулы, находятся под контролем двух основных эпигенетических механизмов: метилирования остатков цитозина ДНК и модификации гистонов белков, связанных с ДНК (ремоделирование хроматина). Ремоделирование хроматина меняет доступность хроматина для факторов транскрипции, способствуя распознаванию этими факторами генов, которые должны быть либо экспрессированы, либо исключены (временно или постоянно) [Spotswood, Turner, 2002]. Было показано, что нарушение баланса эпигенетических сетей может привести к ряду серьезных заболеваний. Тем не менее насколько актуальной является эпигенетика для развития ожирения, АГ и/или метаболического синдрома, не столь очевидно [Egger et al, 2004; Gallou-Kabani, Junien, 2005]. Можно лишь предположить, что связанная с ожирением артериальная гипертензия развивается вследствие «ошибок» в слаженной регулирующей системе [Kunes, Zicha, 2009]. Поскольку эти ошибки могут быть негрубыми и затрагивать различные части регулирующей системы, их обнаружение может представлять некоторые сложности [Kunes & Zicha, 2009].

Данный обзор объединяет имеющуюся информацию, касающуюся патофизиологии связанной с ожирением артериальной гипертензии. Особое внимание уделено роли симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В статье неоднократно подчеркивается важность возраста в патогенезе экспериментальной артериальной гипертензии [Zicha et al, 1986; Zicha & Kunes, 1999; Kunes & Zicha, 2006]. Кроме того, гипотеза, предложенная Barker и Osmond (1988), о том,

что многие заболевания, развивающиеся во взрослом состоянии, закладываются во время внутриутробного развития, предполагает, что факторы окружающей среды, в основном питание, могут привести к необратимым метаболическим и структурным изменениям у плода, тем самым увеличивая риск ряда заболеваний в зрелом возрасте, в том числе АГ [Kunes et al, 2012] и ожирения [Taylor & Poston, 2007]. Понимание молекулярных механизмов, за счет которых минимальные изменения окружающей среды модифицируют экспрессию генов, может стать ключом для открытия процессов, ведущих к изменению фенотипа в зрелом возрасте [Kunes and Zicha, 2009; Kunes et al, 2012]. Также внимание будет уделено эпигенетической наследственности, частично объясняющей взаимодействие генов и окружающей среды.

Моделирование ожирения и артериальной гипертензии у экспериментальных крыс

Экспериментальные модели животных играют важную роль в понимании патофизиологии заболеваний человека, однако не существует идеального лабораторного животного, которое могло бы имитировать все патофизиологические особенности конкретного заболевания. Такая модель должна обладать изученным генетическим кодом, должна быть достаточно большой для проведения необходимых экспериментов, экономически приемлемой, а также приемлемой для развития терминальной стадии болезни, аналогичной у человека [Zicha, Kunes, 1999; Russel, Proctor 2006]. Хотя мышь кажется более подходящим инструментом для генетических экспериментов, ее небольшой размер делает ее неподходящей для длительных физиологических исследований. Таким образом, лабораторные крысы являются наиболее приемлемыми моделями экспериментальных животных. Спонтанные мутации и селектив-

ное скрещивание крыс обеспечили несколько дополняющих друг друга моделей ожирения, гиперлипидемии, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, а также сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию [Russell, Proctor, 2006; Fellmann et al, 2013]. Хотя каждое лабораторное животное имеет свои слабые и сильные стороны, используемые вместе, они взаимно дополняют друг друга при исследовании метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Развитие ожирения и его осложнений у грызунов на фоне избыточного кормления является распространенным подходом, который аналогичен развитию ожирения у человека. Линии крыс и мышей, расположенных к развитию ожирения, в течение 3–4 месяцев получают питание с высоким содержанием жира [Vickers et al, 2011; Fellmann et al, 2013]. Наиболее часто используются линии крыс Wistar и Sprague-Dawley. Лабораторные крысы линии SHR (spontaneously hypertensive rats) считаются моделью эссенциальной гипертензии у человека без ожирения. Chung et al (2010) продемонстрировали, что у крыс SHR, получавших в течение 12 недель питание с высоким содержанием жира, наблюдалась дополнительная прибавка массы тела, повышение систолического АД и нарушение толерантности к глюкозе, но при этом отсутствовали изменения в индексе инсулинорезистентности, липидном профиле, активности ренина плазмы и уровня альдостерона. С другой стороны, в исследовании Knight (2008) употребление пищи с высоким содержанием жира в течение 10 недель не привело к повышению систолического АД у крыс линии SHR. Возможно, противоречивые результаты исследований обусловлены различной продолжительностью наблюдения и составом рациона, а также разным возрастом животных на момент начала эксперимента.

На других лабораторных крысах, похожих на ожирелых крыс

линии SHR (SHROB) или крыс линии Zucker, были получены интересные результаты в изучении артериальной гипертензии на фоне ожирения. В 1973 г. Koletsky выделил новую мутацию в линии крыс, полученных путем скрещивания крыс линии Sprague-Dawley и крыс SHR. Животные этой линии имели артериальную гипертензию, сверхожирение, гиперлипидемию и гиперинсулинемию. При этом у тучных крыс развивались сердечно-сосудистые заболевания с атеросклерозом, прогрессирующими осложнениями, включая расщепляющую аневризму аорты [Koletsky, 1975]. Линия крыс SHROB используется в качестве модели метаболического синдрома у человека. Ожирение, наряду с гиперинсулинемией, незначительным повышением уровня гликемии [Friedman et al, 1997] и инсулинорезистентностью [Velliquette et al, 2002], возникает у крыс линии SHROB в возрасте около 5 недель. Артериальная гипертензия обычно развивается в возрасте 3 месяцев и далее прогрессирует, также формируется кардиомиопатия и сосудистые заболевания [Ernsberger et al, 2007]. Таким образом, можно утверждать, что ожирение предшествует гипертонии, но это не позволяет сделать вывод о том, что ожирение является причиной АГ у данных лабораторных животных.

Тучные крысы линии Zucker (OZR) являются наиболее известной и широко используемой животной моделью моногенного ожирения и гипертензии, которые первоначально были описаны Zucker & Zucker (1961) [Kurtz et al, 1989]. Эта линия имеет мутации в гене рецептора лептина. У крыс линии Zucker развивается сверхожирение, обусловленное гиперфагией, нарушением термогенеза и рядом эндокринных изменений, включая инсулинорезистентность, нарушенную толерантность к глюкозе, но без развития сахарного диабета [Russell, Proctor, 2006; de Artinano, Castro, 2009]. Кроме того, было показано, что у взрослых OZR, активность симпатической системы почек и висцеральной

симпатической нервной системы, а также среднее артериальное давление (САД) повышены по сравнению с соответствующими по возрасту худыми крысами линии Zucker (LZR) [Morgan et al, 1995; Huber, Schreihofner, 2010]. Предполагается, что в повышении активности симпатической нервной системы и САД участвует ростральный вентролатеральный отдел продолговатого мозга [Huber, Schreihofner, 2011]. Ожирелые крысы линии Zucker с сахарным диабетом (ZDF) являются вариантом крыс Zucker, которые были выведены на основе оригинальной колонии Zucker [Friedman et al, 1991]. У ожирелых самцов крыс из этой колонии развивается сахарный диабет с нарушением секреции инсулина, но с сохраненной чувствительностью к инсулину. Также в возрасте 7 месяцев у них отмечается повышение систолического АД, в связи с чем они могли бы стать моделью для артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением [Kurtz et al, 1989]. Тем не менее следует отметить, что мутация рецептора лептина крайне редко встречается у людей [Hall et al, 2001]. Таким образом, результаты исследований, проведенных на крысах Zucker, не могут быть экстраполированы на человека [Bell et al, 2005].

Пептиды в регуляции сердечно-сосудистой системы

Для предотвращения связанных с ожирением сердечно-сосудистых заболеваний важно понимать механизмы, контролирующие прием пищи, и определить, вовлечены ли эти механизмы в регуляцию артериального давления. Некоторые пептиды, регулирующие аппетит или пищевое поведение, принимают участие в координации работы сердечно-сосудистой системы. К этим пептидам относятся нейропептид Y (NPY), кортикотропин-рилизинг-гормон, агутин-подобный белок (AgRP), альфа-меланоцит-стимулирующий гормон (α -MSH), кокаин и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART), меланин-концентрирующий гормон (MCH),

орексина и т.д. Их центральные эффекты комбинируются с эффектами секретируемых на периферии и действующих центрально лептина и грелина, которые оказывают продолжительное воздействие на энергетический баланс, и с краткосрочным влиянием пептидов, таких как холецистокинин (ССК) [Matsumura et al, 2003; Baltatzis et al, 2008; Sartor 2013].

Секретируемые на периферии гормоны играют важную роль в краткосрочном регулировании сердечно-сосудистой системы, снижая активность симпатической нервной системы, опосредованно воздействуя на блуждающий нерв, аналогично артериальным барорефлексам [Sartor 2013].

Лептин, продукт гена *ob*, синтезируется в жировой ткани. Сывороточный уровень лептина коррелирует с запасами жировых депо. Лептин регулирует потребление и расход энергии, предоставляя информацию в ЦНС и влияя на действие других нейропептидов, уменьшая объем принимаемой пищи, активируя термогенез и расход энергии посредством стимуляции симпатической нервной системы. Действие лептина в дугообразном ядре также важно для контроля симпатической нервной системы бурой жировой ткани и почек [Rahmouni, Morgan, 2007]. При ожирении наблюдается резистентность к метаболическим эффектам лептина, при этом его стимулирующее действие по отношению к симпатической нервной системе остается неизменным [Mark et al, 2004].

Стимулирующее действие лептина в основном продемонстрировано в почках, надпочечниках и бурой жировой ткани. Таким образом, гиперлептинемия и лептинорезистентность могут быть причиной постоянного повышения активности симпатической нервной системы при ожирении за счет активации рецепторов лептина в гипоталамусе и стволе мозга [Hall et al, 2010; Canale et al, 2013]. У мышшей с ожирением анорексигенные эффекты введенного как периферически, так и центрально лептина существенно ослабляют-

ся, тогда как его активирующее влияние на симпатическую систему почек и повышение АД сохраняется, приводя к АГ [Rahmouni et al, 2005].

Большое количество работ посвящено изучению вопросов о том, может ли влияние лептина на метаболизм и апоптоз способствовать развитию АГ, ассоциированной с ожирением [Sweeney, 2010]. Кроме того, при состоянии лептинорезистентности происходит чрезмерная экспрессия и секреция НPY, действующего как вазоконстриктор, и, таким образом, НPY может играть определенную роль в формировании артериальной гипертензии на фоне ожирения [Kotsis et al, 2010].

Холецистокинин является анорексигенным пептидом, секретруемым в желудочно-кишечном тракте, обладающим многими функциями, связанными с пищеварением, включая формирование ощущения сытости. Холецистокинин и лептин также взаимодополняют друг друга в регулировании сердечно-сосудистой системы [Sartor, 2013]. Потенциальная значимость холецистокинина и его рецептора ССК1 была продемонстрирована на крысах с дефицитом рецептора ССК1, у которых развивалось ожирение, сахарный диабет, заболевания сердца и АГ [Yagi et al, 1997].

Грелин, наряду с лептином, является ключевым регулятором энергетического обмена. При ожирении продукция грелина подавляется, тем не менее высокие уровни грелина были обнаружены у тучных больных с артериальной гипертензией [Zhang et al, 2010]. Взаимосвязь между ожирением, АГ и грелином требует дополнительного анализа. Влияние на функции эндотелия может, по меньшей мере, частично объяснить антигипертензивный эффект грелина. При внутривенном введении грелина у крыс наблюдалось снижение АД наряду с уменьшением активности симпатической нервной системы. Данный эффект не был вызван прямым действием грелина на кровеносные сосуды [Callaghan et al, 2012]. Кроме того, пред-

полагается, что снижение АД у крыс, вызванное аналогами секретагогов гормона роста или агонистами грелина, опосредуется через новые сосудистые рецепторы грелина, отличающиеся от рецепторов GHS-R1a [Callaghan et al, 2014]. Также было показано, что кальций-зависимые калиевые каналы могут играть ключевую роль в гипотензивном эффекте грелина, особенно при наличии эндотелиальной дисфункции [Shinde et al, 2005].

Роль симпатической нервной системы

Повышение активности симпатической нервной системы является типичной особенностью многих животных моделей ожирения [Kassab et al, 1995; Rahmouni et al, 2005; Prior et al, 2010]. Высокая активность СНС также характерна для ожирения у человека [Grassi et al, 1995; Vaz et al, 1997; Wofford et al, 2001], при котором ганглионарная блокада снижает АД и периферическое сопротивление в большей степени у лиц с нормальным артериальным давлением, страдающих ожирением, чем у худых людей [Shibao et al, 2007]. Существует значительная неоднородность региональной активности симпатической нервной системы [Vaz et al, 1997]. Увеличение активности симпатической нервной системы в различных сосудистых руслах у пациентов с ожирением имеет неодинаковую значимость для артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением. Таким образом, существенно повышенная симпатическая активность мышечной ткани у пациентов с ожирением и нормальным АД не вызывает увеличения сосудистого сопротивления [Agapitov et al, 2008]. С другой стороны, умеренное повышение активности симпатической системы почек имеет большее значение для развития артериальной гипертензии, обусловленной ожирением [Hall et al, 2010]. Повышение активности симпатической системы почек в связи с нарушением барорефлекторной функции предшествует повышению АД у кроликов с индуцированным диетой ожирением [Armitage et al, 2012]. Кроме того, почечная денер-

вация нивелирует задержку натрия и предотвращает повышение АД у собак с индуцированным диетой ожирением [Kassab et al, 1995]. Также хроническая блокада α - и β -адренорецепторов в большей степени приводит к снижению АД у пациентов с ожирением, чем у худых больных [Wofford et al, 2001]. Важное значение симпатической системы почек при ожирении предполагает возможную роль недавно описанного пути, который заключается в стимуляции β_2 -адренорецепторов норадреналином путем подавления серин-треонин киназы WNK4 к активации Na-Cl котранспортера в дистальных канальцах почек. Этот β_2 -WNK4-NCC путь отвечает за задержку натрия и повышение артериального давления при солевой гипертензии [Mu et al, 2011].

Предполагается, что высокий уровень лептина и инсулина, а также снижение уровня грелина и адипонектина вносят свой вклад в повышение активности симпатической нервной системы при ожирении, также необходимо учитывать нарушение чувствительности барорефлексов и ренин-ангиотензиновую систему головного мозга [da Silva et al, 2014]. Одним из наиболее важных механизмов активации симпатической нервной системы является действие лептина на нейроны проопиомеланокортина (ПОМС) в гипоталамусе [Carlyle et al, 2002; da Silva et al, 2004; Tallam et al, 2006; Carmo et al, 2014]. Ренин-ангиотензиновая система головного мозга является необходимым условием для вызванной лептином активации симпатической нервной системы [Hilzendeger et al, 2012]. Стимуляция рецепторов лептина на нейронах ПОМС приводит к опосредованной секрецией α -меланоцитостимулирующего гормона активации рецептора меланокортина МК4. Антагонисты рецепторов МК4 снижают АД у крыс линии SHR в той же степени, что и α -адренергическая блокада [da Silva et al, 2008]. Кроме того, нормотензивные худые крысы линии Zucker реагируют на введение антагонистов рецепторов МК4 меньшим снижением АД, чем ожирелые крысы с артериальной

гипертензией той же линии [Carmo et al, 2012].

У здоровых животных центральные эффекты лептина характеризуются снижением аппетита, увеличением расхода энергии, снижением массы тела и активацией симпатической нервной системы, тогда как у ожирелых животных наблюдается частичная лептинорезистентность, которая ослабляет метаболические эффекты лептина, не затрагивая его влияние на симпатическую нервную систему [Mark, 2013]. Концепция селективной лептинорезистентности [Mark et al, 1999, 2002; Correia et al, 2002; Rahmouni et al, 2002, 2005] основана на том факте, что желтые мыши агутти с ожирением и мышцы с ожирением, вызванным диетой, при системном введении лептина были нечувствительны к его анорексигенным эффектам, при этом сохранялась вызванная лептином активация симпатической системы почек. Это означает, что высокий уровень лептина у тучных животных или людей стимулирует симпатическую систему почек, но не оказывает ингибирующего влияния на аппетит, термогенез и массу тела. Это явление частично аналогично инсулинорезистентности [Landsberg, 1986]. Предполагается, что инсулинорезистентность также принимает участие в патогенезе артериальной гипертензии [Rahmouni, 2003], но существуют весомые доказательства, опровергающие принципиальную роль инсулинорезистентности в развитии ожирения [Hall et al, 1990; Rocchini et al, 2004].

В связи с наличием селективной лептинорезистентности была выдвинута гипотеза [Kalil, Haynes, 2012] о том, что усиление термогенеза и снижение потребления пищи вызваны действиями лептина в дугообразном ядре, в то время как повышение активности симпатической системы почек опосредовано стимуляцией лептином дорсальных и вентральных срединных ядер гипоталамуса. Другая идея состоит в том, что стимуляция рецепторов лептина в гипоталамусе активизирует ряд внутри-

клеточных сигнальных путей, включая STAT3, PI3K и MAPK [Kalil, Haynes, 2012], но только PI3K сигнальный путь способен активировать симпатическую систему почек [Mark, 2013].

Еще одной важной чертой избыточной лептинорезистентности является то, что активация барорефлексов нивелирует вызванную лептином активацию симпатической системы почек, но не влияет на термогенез [Hausberg и др., 2002; Kalil и Haynes 2012]. Важность барорефлекторного контроля симпатической нервной системы подчеркивается эффектом хронической активации барорефлексов у собак с индуцированным диетой ожирением, что приводит к ингибированию симпатической нервной системы, снижению АД, снижению уровня норадреналина и ренина в плазме крови, а также снижению клубочковой фильтрации и увеличению экскреции натрия. Изменение АД, вызванное хронической активацией барорефлексов, сопоставимо с изменениями, спровоцированными денервацией почек у собак, получавших питание с высоким содержанием жира [Lohmeier et al, 2012].

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) при ожирении обратно пропорциональна значению индекса массы тела (ИМТ) [Laederach-Hofmann et al, 2000; Tentolouris et al, 2003]. В большинстве исследований было выявлено, что соотношение низкочастотного и высокочастотного компонентов (LF/HF) (характеризует тонус симпатической нервной системы) увеличивается у пациентов с ожирением в состоянии натощак, предполагая преобладание активности симпатической нервной системы [Tentolouris et al, 2003]. Кроме того, у больных ожирением наблюдалось снижение парасимпатической активности по сравнению с лицами, имеющими нормальный вес [Laederach-Hofmann et al, 2000]. Снижение ВСР у пациентов с ожирением может свидетельствовать либо о сниженном рецепторном ответе, либо о пострецепторных изменениях, вовлекающих синусовый узел сердца. Мощность низко-

частотного компонента ВСР, вероятнее всего, обеспечивает индекс барорефлекторной модуляции активности СНС. Следовательно, уменьшенная мощность низкочастотной составляющей ВСР может отражать сниженную барорефлекторную чувствительность к изменениям артериального давления [Piccirillo et al, 1998]. Такое снижение ответа было подтверждено результатами других исследований с использованием оценки активности постганглионарной симпатической системы мышц в ответ на изменения среднего артериального давления, вызываемые при внутривенном введении нитропруссиды или фенилэфрина [Grassi et al, 1995]. Было показано, что исходный уровень АД и ЧСС, а также концентрация норадреналина в плазме крови не отличаются у пациентов с ожирением и группы контроля. Тем не менее активность симпатической системы мышц оказалась более чем в два раза выше у пациентов с ожирением.

Активность симпатической нервной системы зависит от приема пищи; она неуклонно уменьшается при ограничениях в питании как у животных, так и у человека и повышается при переизбытке [Julius et al, 2000]. Существует выраженная обратная зависимость между активностью симпатической нервной системы и спонтанными приемами пищи [Sakaguchi et al, 1988]. Таким образом, предполагается, что β -адренорецепторы головного мозга и периферии могут участвовать в контроле приема пищи. Следовательно, прекращение приема пищи путем активации симпатической нервной системы может служить важной системой насыщения, участвующей в регулировании запасов жировых депо. Вместе с тем это становится проблемой для пациентов, принимающих β -адреноблокаторы по поводу артериальной гипертензии. В ряде работ было показано увеличение массы тела как во время краткосрочной [Townsend, Klein, 1997], так и длительной [Lithell и др., 1992] терапии β -адреноблокаторами. Увеличение веса на фоне терапии могло быть следствием

негативного влияния β -адреноблокаторов на термогенез и/или снижение физической активности больных.

Ренин-ангиотензиновая система

Ренин-ангиотензиновая система является важным регулятором водно-электролитного баланса и, следовательно, артериального давления. Помимо системной РАС, в различных органах выделены локальные РАС, в том числе в головном мозге, поджелудочной железе, почках, сердце, а также жировой ткани [Paul et al, 2006]. Локальные РАС включают все компоненты РАС, в том числе ангиотензиноген, ренин и ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), наряду с рецепторами AT1 и AT2 [Cassis et al, 2008] для синтеза основной эффекторной молекулы — ангиотензина II. В то время как ангиотензиноген у людей с нормальным весом в основном производится в печени, жировая ткань является еще одним важным источником ангиотензиногена у больных с ожирением [Yasue et al, 2010]. Особенностью РАС жировой ткани является ее способность производить ангиотензин II не только с участием ренина и АПФ, но и при участии катепсинов и химаз [Karlsson et al, 1998]. Тот факт, что отдельные компоненты РАС экспрессируются во многих тканях, в том числе жировой, предполагает, что эта система может быть связана с гипертензией и ожирением.

В настоящее время широко признается, что адипоциты выполняют различные физиологические функции, в том числе контроль АД (путем синтеза ангиотензиногена) [Thatcher et al, 2009; Kalupahana, Moustaid-Moussa, 2012]. Локализация экспрессии мРНК ангиотензиногена в жировой ткани была открыта Campbell (1987) и Cassi (1988). Они выделили его в периваскулярной жировой ткани, окружающей аорту крыс, а также в околоартериальной и околоаортальной бурой жировой ткани крыс.

Важность ангиотензиногена жировой ткани была продемонстрирована Massie'ra et al (2001) на транс-

генных мышцах дикого типа или ангиотензиноген-дефицитных мышцах, избыточно экспрессирующих ангиотензиноген в адипоцитах. У ангиотензиноген-дефицитных мышцей, с экспрессией ангиотензиногена только в жировой ткани, в крови был обнаружен ангиотензиноген, при этом мышцы имели нормальный уровень артериального давления. В отличие от них, у трансгенных мышцей дикого типа с избыточной экспрессией ангиотензиногена в жировой ткани наблюдалось не только увеличение уровня ангиотензиногена, но и повышение АД. Напротив, мышцей, с адипоцитами, не секретирующими ангиотензиноген, имели более низкий уровень артериального давления по сравнению с мышцами дикого типа [Yiannikouris et al, 2012]. Наибольший уровень экспрессии мРНК ангиотензиногена наблюдался в висцеральной жировой ткани крыс линии Sprague-Dawley с индуцированным диетой ожирением и артериальной гипертензией [Boustany et al, 2004]. У человека ожирение сопровождается повышением уровня ангиотензиногена, ренина, АПФ и ангиотензина II крови и жировой ткани, демонстрируя гиперактивность РАС не только всего организма, но и локальной РАС жировой ткани. Важно отметить, что снижение массы тела у пациентов с ожирением приводит к уменьшению активности ренин-ангиотензиновой системы [Engeli et al, 2005].

В работе Yiannikouris et al (2012b) обнаружили, что диета с высоким содержанием жира приводила к повышению АД только у мышцей дикого типа, в то время как у мышцей с отсутствием гена ангиотензиногена в адипоцитах увеличения АД не наблюдалось. При этом обе группы мышцей набрали одинаковый вес и одинаковое количество жировой ткани. В отличие от ранее принятой гипотезы о том, что повышенная экспрессия ангиотензиногена в жировой ткани приводит к увеличению его сывороточной концентрации, уровень ангиотензиногена сыворотки крови у мышцей дикого типа и нокаутированных мышцей оказался

одинаковым. Тем не менее повышение уровня ангиотензина II наблюдалось только у мышцей дикого типа.

Диета с высоким содержанием жира приводит также к воспалительным изменениям жировой ткани, активации РАС адипоцитов, предполагая участие ангиотензина II в этом процессе [Rahmouni et al, 2005b]. Как продемонстрировано в исследованиях *in vitro*, ангиотензин II приводит к активации провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-6, ИЛ-1) в адипоцитах.

Фетальное происхождение артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением

Гипотеза о фетальном происхождении заболеваний, развивающихся во взрослом состоянии, была предложена Barker и Osmond (1988), которые считали, что факторы окружающей среды, в основном питание, могут привести к необратимым метаболическим и структурным изменениям у плода, тем самым увеличивая риск ряда заболеваний в зрелом возрасте, в том числе АГ. По мнению авторов, некоторые основные характеристики развития гипертонии могут быть экстраполированы на развитие других значимых заболеваний. Критические периоды развития гораздо легче определяются у лабораторных животных, чем у человека [Zicha, Kunes 1999; Kunes et al, 2012]. Однако, как отмечалось ранее, эта теория также может быть применена в отношении человека. В 1986 г. David Barker и его коллеги предположили, что географическое распределение смертности от инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний в 1968–1978 гг. было тесно связано с неонатальной смертностью в 1921–1925 гг., и сделали вывод, что слабое здоровье матерей было важным фактором, определившим повышенный риск инсульта у их потомства [Barker, Osmond, 1986]. Позже они сообщили, что уровень АД в зрелом возрасте зависел не только от массы тела при рождении, но также имел отрицатель-

ную обратную зависимость от массы плаценты [Barker et al, 1990], что привело к формулировке гипотезы «фетального происхождения». Таким образом, внутриутробный период развития может являться основным критическим периодом для закладки заболеваний человека.

Подробный обзор 48 работ подтверждает наличие связи между ранним периодом развития и последующим возникновением инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, гиперлипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин в различных популяциях в Великобритании, Азии, Европе, Африке, США [Newsome et al, 2003]. Сочетание низкой массы тела при рождении с развитием ожирения в дальнейшей жизни, судя по всему, представляет высокий риск формирования инсулинорезистентности.

Было показано, что если плод подвергался избыточному воздействию материнских глюкокортикоидов, запускался процесс программирования в период внутриутробного развития и людей, и у животных [Langley-Evans, 1996, 2006; Nyirenda, Seckl, 1998]. Глюкокортикоиды являются мощными модуляторами экспрессии генов, и в экспериментальных исследованиях было показано, что они **ускоряют созревание органов плода**. Введение синтетических глюкокортикоидов программирует артериальную гипертензию и дефекты почек у животных [Benediktsson et al, 1993; Dodic et al, 2002]. Диета с низким содержанием белка у крыс во время беременности снижает активность и экспрессию мРНК плацентарной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа [Langley-Evans, 1996; Bertram et al, 2001]. Кроме того, блокада синтеза материнских глюкокортикоидов при помощи лекарственной адреналэктомии предотвращает программирование артериальной гипертензии у потомства крыс, получавших корм с низким содержанием белка, демонстрируя зависимость эффектов глюкокортикоидов от характера питания [Langley-Evans, 1996; Langley-Evans, 1997; McMullen,

Langley-Evans, 2005]. Это также справедливо и для людей, у которых экзогенные **глюкокортикоиды тормозят развитие плода и плаценты, приводя к меньшему весу при рождении** [Hofmann et al, 2001]. Это подтверждается тем фактом, что существует сильная корреляция между массой тела при рождении, сывороточной концентрацией кортизола и развитием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа [Phillips et al, 2000]. Так как перинатальное воздействие глюкокортикоидов повышает активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [Holmes et al, 2003; Bouret, 2009], было предложено, что программирование этой оси *in utero* связано с поведенческими модификациями и неврологическими реакциями, а также с эндокринной и сердечно-сосудистой функциями.

Накопленные в совокупности доказательства демонстрируют, что лептин, секретируемый плацентой и жировой тканью плода, может регулировать рост и развитие плода [Stocker et al, 2005]. Введение лептина во время беременности и в период лактации самкам, получавшим питание с низким содержанием белка, приводило к появлению потомства, которое имело высокую скорость метаболизма, и, таким образом, они не страдали ожирением при употреблении пищи с высоким содержанием жиров во взрослом состоянии [Stocker et al, 2005]. Вероятнее всего, неонатальный лептин является важным трофическим фактором для развития гипоталамических осей [Bouret, 2009].

Эпигенетические механизмы

Несмотря на огромный прогресс в области генных и геномных исследований, включая подробный анализ генома человека, только до 10 % из известных функций генов изучены, а многие другие еще только предстоит открыть. Очевидно, что сама по себе генетика не может объяснить наличие фенотипической гетерогенности сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ и ожирение. Возможно, взаимодействие организма с факторами ок-

ружающей среды определяется рядом других процессов, таких как, например, эпигенетика. Эпигенетика не затрагивает последовательность ДНК, а характеризуется метилированием ДНК, модификацией гистонов, ремоделированием хроматина. Описано более 100 модификаций гистонов, в том числе ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и т.д. [Kouzarides, 2007]. Хотя функции большинства из этих «знаков» остаются неясными, существует вероятность, что они определяют, какие гены транскрибируются в каких клетках при определенных обстоятельствах. Было показано, что необычайно плотные кластеры CpG динуклеотидов, известных как CpG-островки, существуют во всем геноме [Eckhart et al, 2006]. Эти островки локализованы в промотерных зонах определенных генов, и они не подвергаются метилированию во время транскрипции. Это объясняет, почему дифференцированные клетки в многоклеточном организме экспрессируют только те гены, которые необходимы для их собственной деятельности.

Взаимодействие гена и окружающей среды играет важную роль в этиологии связанных с ожирением артериальной гипертензии и других заболеваний. Эпигенетические изменения возникают не только в ходе жизни отдельного индивидуума, но также могут передаваться от поколения к поколению. Вероятно, что условия окружающей среды, влияющие на организм в течение всей его жизни, могут активировать молчащие аллели или подавлять другие. Эпигеном является посредником между факторами окружающей среды и экспрессией генов, влияя, таким образом, на функцию клеток и тканей. Это может быть особенно важно для воздействий на организм в период внутриутробного развития. На самых ранних этапах жизни геном подвергается радикальным изменениям путем деметилирования ДНК с последующим реметилированием [Reik et al, 2001]. В случае если данные образцы импринтинга не уничтожаются после оплодотворения, они могут передавать-

ся последующим поколениям лабораторных животных [Zambrano et al, 2005; Pinheiro et al, 2008; Torrens et al, 2008] и даже людей [Veenendaal et al, 2013]. Эти изменения могут быть обращены вспять при изменении образа жизни [Gallou-Kabani, Junien, 2005]. Например, было отмечено, что низкобелковая диета у крыс во время беременности может привести к гипометилированию у потомства рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом альфа [Lillycrop et al, 2008], промотера печеночных глюкокортикоидных рецепторов [Lillycrop et al, 2005] и рецептора ангиотензина AT1b [Bogdarina et al, 2007]. Трансгенерационные эффекты могут быть спровоцированы факторами окружающей среды, такими как пищевые предпочтения, физическая активность. Например, добавление фолиевой кислоты во время зачатия самкам мышей агутти усиливает метилирование ДНК гена агутти и увеличивает продолжительность жизни потомства [Cooney et al, 2002].

Не только генная сеть, но и факторы окружающей среды и эпигеном могут вносить свой вклад в клинические проявления специфических болезненных состояний. На основании животных моделей заболеваний и результатов клинических исследований в настоящее время выделено три класса эпигенетической терапии: 1) ингибиторы метилирования ДНК, 2) ингибиторы деацетилазы гистонов (HDAC), 3) подходы на основе РНК [Ptak, Petronis, 2008].

Изучение вклада эпигенетики в формирование связанной с ожирением артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний очень важно для развития новых терапевтических подходов [Wong и др., 2005; Турунен и др. 2009; Ordova's и Смит 2010; Lillycrop и Burdge 2012].

Заключение

Артериальная гипертензия, связанная с ожирением, является важной медицинской проблемой. Согласно эпидемиологическим исследованиям можно говорить о пандемии ожирения и, таким образом, час-

тично об эпидемии артериальной гипертензии. Ассоциированная с ожирением артериальная гипертензия представляет собой хроническое, медленно прогрессирующее заболевание, со сложной патофизиологией. Несмотря на то что достаточно много известно о развитии и прогрессировании связанной с ожирением АГ, до сих пор не открыт первичный импульс, запускающий патологический процесс, и доподлинно неизвестно, что является первопричиной — ожирение или артериальная гипертензия. В работе Messerli et al (1981) было продемонстрировано, что ожирение само по себе поднимает АД лишь на несколько миллиметров ртутного столба, в то время как 50 % людей с АГ на фоне ожирения имеют гораздо большее повышение артериально-го давления [Korner, 2007].

Взаимодействие генов и окружающей среды привлекает все больше и больше внимания при изучении этиологии заболеваний человека. Растет уверенность, что эпигенетические варианты наследования могут предоставить недостающую часть головоломки в понимании этих непростых взаимоотношений в развитии многих заболеваний, имеющих, как правило, сложный фенотип, включая связанную с ожирением АГ. Генетические исследования в выделении генов-кандидатов и/или экологических воздействий имели переменный успех. Таким образом, эпигенетические изменения и регуляция становятся еще более важными. Научное сообщество все больше признает роль, которую играет хроматин в координации генов, транскрипции и развитии болезней.

Тем не менее при манифестации артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением, полная нормализация АД труднодостижима, если вообще возможна. Таким образом, основной задачей в будущем должна стать профилактика развития ожирения и/или АГ, а также персонализированная медицина. Ранняя диагностика ожирения и артериальной гипертензии наряду с изменением

образа жизни может привести к своевременному вмешательству и, таким образом, улучшить здоровье всей популяции. Тем не менее вопрос о том, сможет ли профилактика ожирения снизить заболеваемость АГ и наоборот, остается открытым. Правильное понимание механизмов развития ассоциированной с ожирением артериальной гипертензии и других многофакторных заболеваний у лабораторных животных вместе с точным определением критических периодов развития для дебюта этих заболеваний может стать первым шагом на пути разработки новых терапевтических подходов.

Литература

1. Agapitov AV, Correia ML, Sinkey CA & Haynes WG 2008 Dissociation between sympathetic nerve traffic and sympathetically mediated vascular tone in normotensive human obesity // *Hypertension* 52 687–695 (doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.109603).
2. Aghamohammadzadeh R & Heagerty AM 2012 Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, treatments, and the contribution of perivascular adipose tissue // *Annals of Medicine* 44 (Suppl 1) S74–S84 (doi:10.3109/07853890.2012.663928).
3. Aguilera CM, Olza J & Gil A 2013 Genetic susceptibility to obesity and metabolic syndrome in childhood // *Nutricioñ Hospitalaria* 28(Suppl 5) 44–55.
4. Armitage JA, Burke SL, Prior LJ, Barzel B, Eikelis N, Lim K & Head GA 2012 Rapid onset of renal sympathetic nerve activation in rabbits fed a highfat diet // *Hypertension* 60 163–171 (doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190413).
5. de Artinano A & Castro M 2009 Experimental rat models to study the metabolic syndrome // *British Journal of Nutrition* 102 1246–1253 (doi:10.1017/S0007114509990729).
6. Baltatzis M, Hatzitolios A, Tziomalos K, Iliadis F & Zamboulis C 2008 Neuropeptide Y and α -melanocyte-stimulating hormone: interaction in obesity and possible role in the development of hypertension // *International Journal of Clinical Practice* 62 1432–1440 (doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01823.x).
7. Barker DJ & Osmond C 1986 Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales // *Lancet* 1 1077–1081 (doi:10.1016/S0140-6736(86)91340-1).
8. Barker DJ & Osmond C 1988 Low birth weight and hypertension // *BMJ* 297 134–135 (doi:10.1136/bmj.297.6641.134-b).
9. Barker DJ, Bull AR, Osmond C & Simmonds SJ 1990 Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life // *BMJ* 301 259–262 (doi:10.1136/bmj.301.6746.259).

10. Bell CG, Walley AJ & Froguel P 2005 The genetics of human obesity // *Nature Reviews. Genetics* 6 221–234 (doi:10.1038/nrg1556).
11. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR & Edwards CR 1993 Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension // *Lancet* 341 339–341 (doi:10.1016/0140-6736(93)90138-7).
12. Bertram C, Trowern AR, Copin N, Jackson AA & Whorwood CB 2001 The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero // *Endocrinology* 142 2841–2853 (doi:10.1210/en.142.7.2841).
13. Bouret SG 2009 Early life origins of obesity: role of hypothalamic programming // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 48 (Suppl 1) S31–S38 (doi:10.1097/MPG.0b013e3181977375).
14. Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A, Brown DR, Randall DC & Cassis LA 2004 Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension // *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 287 R943–R949 (doi:10.1152/ajpregu.00265.2004).
15. Callaghan B, Hunne B, Hirayama H, Sartor DM, Nguyen TV, Abogadie FC, Ferens D, McIntyre P, Ban K, Baell J et al. 2012 Sites of action of ghrelin receptor ligands in cardiovascular control // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 303 H1011–H1021 (doi:10.1152/ajpheart.00418.2012).
16. Callaghan B, Kosari S, Pustovit RV, Sartor DM, Ferens D, Ban K, Baell J, Nguyen TV, Rivera LR, Brock JA et al. 2014 Hypotensive effects of ghrelin receptor agonists mediated through a novel receptor // *British Journal of Pharmacology* 171 1275–1286 (doi:10.1111/bph.12527).
17. Campbell DJ & Habener JF 1987 Cellular localization of angiotensinogen gene expression in brown adipose tissue and mesentery: quantification of messenger ribonucleic acid abundance using hybridization in situ // *Endocrinology* 121 1616–1626 (doi:10.1210/endo-121-5-1616).
18. Canale MP, Manca di Villahermosa S, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A & Di Daniele N 2013 Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity // *International Journal of Endocrinology* 2013 865–965 (doi:10.1155/2013/865965).
19. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ & Hall JE 2002 Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity // *Hypertension* 39 496–501 (doi:10.1161/hy0202.104398).
20. do Carmo JM, da Silva AA, Rushing JS & Hall JE 2012 Activation of the central melanocortin system contributes to the increased arterial pressure in obese Zucker rats // *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative*

- Physiology 302 R561–R567 (doi:10.1152/ajpregu.00392.2011).
21. do Carmo JM, da Silva AA, Sessums PO, Ebaady SH, Pace BR, Rushing JS, Davis MT & Hall JE 2014 Role of Shp2 in forebrain neurons in regulating metabolic and cardiovascular functions and responses to leptin // *International Journal of Obesity* 38 775–783 (doi:10.1038/ijo.2013.177).
 22. Cassis LA, Lynch KR & Peach MJ 1988 Localization of angiotensinogen messenger RNA in rat aorta // *Circulation Research* 62 1259–1262 (doi:10.1161/01.RES.62.6.1259).
 23. Cassis LA, Police SB, Yiannikouris F & Thatcher SE 2008 Local adipose tissue renin–angiotensin system // *Current Hypertension Reports* 10 93–98 (doi:10.1007/s11906-008-0019-9).
 24. Chung S, Park CW, Shin SJ, Lim JH, Chung HW, Youn DY, Kim HW, Kim BS, Lee JH, Kim GH et al. 2010 Tempol or candesartan prevents high-fat diet-induced hypertension and renal damage in spontaneously hypertensive rats // *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 25 389–399 (doi:10.1093/ndt/gfp472).
 25. Cooney CA, Dave AA & Wolff GL 2002 Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring // *Journal of Nutrition* 132 2393S–2400S.
 26. Correia ML, Haynes WG, Rahmouni K, Morgan DA, Sivitz WI & Mark AL 2002 The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow obese mice // *Diabetes* 51 439–442 (doi:10.2337/diabetes.51.2.439).
 27. Dodić M, Hantzis V, Duncan J, Rees S, Koukoulas I, Johnson K, Wintour EM & Moritz K 2002 Programming effects of short prenatal exposure to cortisol // *FASEB Journal* 16 1017–1026 (doi:10.1096/fj.01-1045com).
 28. Eckhardt F, Lewin J, Cortese R, Rakyan VK, Attwood J, Burger M, Burton J, Cox TV, Davies R, Down TA et al. 2006 DNA methylation profiling of human chromosomes 6, 20 and 22 // *Nature Genetics* 38 1378–1385 (doi:10.1038/ng1909).
 29. Egger G, Liang G, Aparicio A & Jones PA 2004 Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy // *Nature* 429 457–463 (doi:10.1038/nature02625).
 30. Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, Janke J, Schling P, Bader M, Luft FC & Sharma AM 2005 Weight loss and the renin–angiotensin–aldosterone system // *Hypertension* 45 356–362 (doi:10.1161/01.HYP.0000154361.47683.d3).
 31. Ernsberger P, Johnson JL, Rosenthal T, Mirelman D & Koletsky RJ 2007 Therapeutic actions of allylmercaptocaptopril and captopril in a rat model of metabolic syndrome // *American Journal of Hypertension* 20 866–874 (doi:10.1016/j.amjhyper.2007.02.015).
 32. Falaschetti E, Hingorani AD, Jones A, Charakida M, Finan N, Whincup P, Lawlor DA, Davey Smith G, Sattar N & Deanfield JE 2010 Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of pre-pubertal children // *European Heart Journal* 31 3063–3072 (doi:10.1093/eurheartj/ehq355).
 33. Feinberg AP 2008 Epigenetics at the epicenter of modern medicine // *Journal of the American Medical Association* 299 1345–1350 (doi:10.1001/jama.299.11.1345).
 34. Fellmann L, Nascimento AR, Tibiric?Ca E & Bousquet P 2013 Murine models for pharmacological studies of the metabolic syndrome // *Pharmacology & Therapeutics* 137 331–340 (doi:10.1016/j.pharmthera.2012.11.004).
 35. Friedman JE, de Vente?L JE, Peterson RG & Dohm GL 1991 Altered expression of muscle glucose transporter GLUT-4 in diabetic fatty Zucker rats (ZDF/Drtfa) // *American Journal of Physiology* 261 E782–E788.
 36. Gallou-Kabani C & Junien C 2005 Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic // *Diabetes* 54 1899–1906 (doi:10.2337/diabetes.54.7.1899).
 37. Gluckman PD, Lillycrop KA, Vickers MH, Pleasants AB, Phillips ES, Beedle AS, Burdge GC & Hanson MA 2007 Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status // *PNAS* 104 12796–12800 (doi:10.1073/pnas.0705667104).
 38. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M, Giannattasio C, Brunani A, Cavagnini F & Mancia G 1995 Sympathetic activation in obese normotensive subjects // *Hypertension* 25 560–563 (doi:10.1161/01.HYP.25.4.560).
 39. Hall JE 2003 The kidney, hypertension, and obesity // *Hypertension* 41 625–633 (doi:10.1161/01.HYP.0000052314.95497.78).
 40. Hall JE, Brands MW, Kivlighn SD, Mizelle HL, Hildebrandt DA & Gaillard CA 1990 Chronic hyperinsulinemia and blood pressure. Interaction with catecholamines? // *Hypertension* 15 519–527 (doi:10.1161/01.HYP.15.5.519).
 41. Hall JE, Hildebrandt DA & Kuo J 2001 Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system // *American Journal of Hypertension* 14 1035–115S (doi:10.1016/S0895-7061(01)02077-5).
 42. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinin J, Hamza S, Munusamy S, Smith G & Stec DE 2010 Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins // *Journal of Biological Chemistry* 285 17271–17276 (doi:10.1074/jbc.R110.113175).
 43. Hausberg M, Morgan DA, Chapple MA, Sivitz WI, Mark AL & Haynes WG 2002 Differential modulation of leptin-induced sympathoexcitation by baroreflex activation // *Journal of Hypertension* 20 1633–1641 (doi:10.1097/00004872-200208000-00027).
 44. Hilzendeger AM, Morgan DA, Brooks L, Dellsperger D, Liu X, Grobe JL, Rahmouni K, Sigmund CD & Mark AL 2012 A brain leptin–renin–angiotensin system interaction in the regulation of sympathetic nerve activity // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 303 H197–H206 (doi:10.1152/ajpheart.00974.2011).
 45. Holmes MC, Yau JL, Kotelevtsev Y, Mullins JJ & Seckl JR 2003 11b-hydroxysteroid dehydrogenases in the brain: two enzymes two roles // *Annals of the New York Academy of Sciences* 1007 357–366 (doi:10.1196/annals.1286.035).
 46. Huber DA & Schreihof AM 2010 Attenuated baroreflex control of sympathetic nerve activity in obese Zucker rats by central mechanisms // *Journal of Physiology* 588 1515–1525 (doi:10.1113/jphysiol.2009.186387).
 47. Huber DA & Schreihof AM 2011 Altered regulation of the rostral ventrolateral medulla in hypertensive obese Zucker rats // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 301 H230–H240 (doi:10.1152/ajpheart.00075.2011).
 48. Julius S, Valentini M & Palatini P 2000 Overweight and hypertension: a 2-way street? // *Hypertension* 35 807–813 (doi:10.1161/01.HYP.35.3.807).
 49. Kalil GZ & Haynes WG 2012 Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications // *Hypertension Research* 35 4–16 (doi:10.1038/hr.2011.173).
 50. Kalupahana NS & Moustaid-Moussa N 2012 The renin–angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance // *Obesity Reviews* 13 136–149 (doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00942.x).
 51. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjo?Nstro?Nm L, Carlsson B & Carlsson LM 1998 Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83 3925–3929 (doi:10.1210/jc.83.11.3925).
 52. Kassab S, Kato T, Wilkins FC, Chen R, Hall JE & Granger JP 1995 Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity // *Hypertension* 25 893–897 (doi:10.1161/01.HYP.25.4.893).
 53. Knight SF, Quigley JE, Yuan J, Roy SS, Elmarakby A & Imig JD 2008 Endothelial dysfunction and the development of renal injury in spontaneously hypertensive rats fed a high-fat diet // *Hypertension* 51 352–359 (doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.099499).
 54. Koletsky S 1975 Pathologic findings and laboratory data in a new strain of obese hypertensive rats // *American Journal of Pathology* 80 129–142.
 55. Korner PI 2007 *Essential Hypertension and Its Causes: Neural and Non-Neural Mechanisms*, pp 408–409. Oxford: Oxford University Press.
 56. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z & Parati G 2010 Mechanisms of obesity-induced hypertension // *Hypertension Research* 33 386–393 (doi:10.1038/hr.2010.9).
 57. Kouzarides T 2007 Chromatin modifications and their function // *Cell* 128 693–705 (doi:10.1016/j.cell.2007.02.005).
 58. Kunes J & Zicha J 2006 Developmental windows and environment as important factors in the expression of genetic information: a cardiovascular physiologist’s

- view // *Clinical Science* 111 295–305 (doi:10.1042/CS20050271).
59. Kunes J & Zicha J 2009 The interaction of genetic and environmental factors in the etiology of hypertension // *Physiological Research* 58(Suppl 2) S33–S41.
 60. Kunes J, Kadlecova LM, Vaneckova LI & Zicha J 2012 Critical developmental periods in the pathogenesis of hypertension // *Physiological Research* 61 (Suppl 1) S9–S17.
 61. Kurtz TW, Morris RC & Pershadsingh HA 1989 The Zucker fatty rat as a genetic model of obesity and hypertension // *Hypertension* 13 896–901 (doi:10.1161/01.HYP.13.6.896).
 62. Laederach-Hofmann K, Mussgay L & Rüdiger H 2000 Autonomic cardiovascular regulation in obesity // *Journal of Endocrinology* 164 59–66 (doi:10.1677/joe.0.1640059).
 63. Lambert GW, Straznicki NE, Lambert EA, Dixon JB & Schlaich MP 2010 Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome: causes, consequences and therapeutic implications // *Pharmacology & Therapeutics* 126 159–172 (doi:10.1016/j.pharmthera.2010.02.002).
 64. Landsberg L 1986 Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis // *Quarterly Journal of Medicine* 61 1081–1090.
 65. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D & Sowers J 2013 Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension // *Journal of Clinical Hypertension* 15 14–33 (doi:10.1111/jch.12049).
 66. Langley-Evans SC 1996 Intrauterine programming of hypertension in the rat: nutrient interactions // *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Physiology* 114 327–333 (doi:10.1016/0300-9629(96)00018-7).
 67. Langley-Evans SC 1997 Hypertension induced by foetal exposure to a maternal low-protein diet, in the rat, is prevented by pharmacological blockade of maternal glucocorticoid synthesis // *Journal of Hypertension* 15 537–544 (doi:10.1097/00004872-199715050-00010).
 68. Langley-Evans SC 2006 Developmental programming of health and disease // *Proceedings of the Nutrition Society* 65 97–105 (doi:10.1079/PNS2005478).
 69. Lillycrop KA & Burdge GC 2012 Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health // *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 26 667–676 (doi:10.1016/j.beem.2012.03.009).
 70. Lithell H, Pollare T, Berne C & Saltin B 1992 The metabolic and circulatory response to β -blockade in hypertensive men is correlated to muscle capillary density // *Blood Pressure* 1 20–26 (doi:10.3109/08037059209065120).
 71. Lohmeier TE, Iliescu R, Liu B, Henegar JR, Maric-Bilkan C & Irwin ED 2012 Systemic and renal-specific sympathoinhibition in obesity hypertension // *Hypertension* 59 331–338 (doi:10.1161/HYPERTENSION-AHA.111.185074).
 72. Mark AL 2013 Selective leptin resistance revisited // *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 305 R566–R581 (doi:10.1152/ajpregu.00180.2013).
 73. Mark AL, Shaffer RA, Correia ML, Morgan DA, Sigmund CD & Haynes WG 1999 Contrasting blood pressure effects of obesity in leptin-deficient ob/ob mice and agouti yellow obese mice // *Journal of Hypertension* 17 1949–1953 (doi:10.1097/00004872-199917121-00026).
 74. Mark AL, Correia ML, Rahmouni K & Haynes WG 2002 Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications // *Journal of Hypertension* 20 1245.1250 (doi:10.1097/00004872-200207000-00001).
 75. Mark AL, Correia ML, Rahmouni K & Haynes WG 2004 Loss of leptin actions in obesity: two concepts with cardiovascular implications // *Clinical and Experimental Hypertension* 26 629–636 (doi:10.1081/CEH-200031948).
 76. Massie Lra F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, Quignard-Boulangé A, Negrel R, Ailhaud G, Seydoux J et al. 2001 Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation // *FASEB Journal* 15 2727–2729 (doi:10.1096/fj.01-0457fje).
 77. Matsumura K, Tsuchihashi T, Fujii K & Iida M 2003 Neural regulation of blood pressure by leptin and the related peptides // *Regulatory Peptides* 114 79–86. (doi:10.1016/S0167-0115(03)00116-2).
 78. McMullen S & Langley-Evans SC 2005 Maternal low-protein diet in rat pregnancy programs blood pressure through sex-specific mechanisms // *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 288 R85–R90 (doi:10.1152/ajpregu.00435.2004).
 79. Morgan DA, Anderson EA & Mark AL 1995 Renal sympathetic nerve activity is increased in obese Zucker rats // *Hypertension* 25 834–838 (doi:10.1161/01.HYP.25.4.834).
 80. Mu S, Shimosawa T, Ogura S, Wang H, Uetake Y, Kawakami-Mori F, Marumo T, Yatomi Y, Geller DS, Tanaka H et al. 2011 Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension // *Nature Medicine* 17 573–580 (doi:10.1038/nm.2337).
 81. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R & Law CM 2003 Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? // A systematic review *Diabetic Medicine* 20 339–348 (doi:10.1046/j.1464-5491.2003.00871.x).
 82. Nyirenda MJ & Seckl JR 1998 Intrauterine events and the programming of adulthood disease: the role of fetal glucocorticoid exposure (Review) // *International Journal of Molecular Medicine* 2 607–614 (doi:10.3892/ijmm.2.5.607).
 83. Ordovas JM & Smith CE 2010 Epigenetics and cardiovascular disease // *Nature Reviews. Cardiology* 7 510–519 (doi:10.1038/nrcardio.2010.104).
 84. Paul M, Poyan Mehr A & Kreutz R 2006 Physiology of local renin-angiotensin systems // *Physiological Reviews* 86 747–803 (doi:10.1152/physrev.00036.2005).
 85. Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM, Flanagan DE, Wood PJ, Osmond C, Barker DJ & Whorwood CB 2000 Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations // *Hypertension* 35 1301–1306 (doi:10.1161/01.HYP.35.6.1301).
 86. Piccirillo G, Vetta F, Viola E, Santagada E, Ronzoni S, Cacciafesta M & Marigliano V 1998 Heart rate and blood pressure variability in obese normotensive subjects // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 22 741–750 (doi:10.1038/sj.ijo.0800650).
 87. Prior LJ, Eikelis N, Armitage JA, Davern PJ, Burke SL, Montani JP, Barzel B & Head GA 2010 Exposure to a high-fat diet alters leptin sensitivity and elevates renal sympathetic nerve activity and arterial pressure in rabbits // *Hypertension* 55 862–868 (doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141119).
 88. Ptak C & Petronis A 2008 Epigenetics and complex disease: from etiology to new therapeutics // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 48 257–276 (doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094731).
 89. Rahmouni K & Morgan DA 2007 Hypothalamic arcuate nucleus mediates the sympathetic and arterial pressure responses to leptin // *Hypertension* 49 647–652 (doi:10.1161/01.HYP.0000254827.59792.b2).
 90. Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA & Mark AL 2002 Selective resistance to central neural administration of leptin in agouti obese mice // *Hypertension* 39 486–490 (doi:10.1161/hy0202.102836).
 91. Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA & Mark AL 2003 Role of melanocortin-4 receptors in mediating renal sympathoactivation to leptin and insulin // *Journal of Neuroscience* 23 5998–6004.
 92. Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Mark AL & Haynes WG 2005a Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension // *Diabetes* 54 2012–2018 (doi:10.2337/diabetes.54.7.2012).
 93. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG & Mark AL 2005b Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms // *Hypertension* 45 9–14 (doi:10.1161/01.HYP.0000151325.83008.b4).
 94. Reik W, Dean W & Walter J 2001 Epigenetic reprogramming in mammalian development // *Science* 293 1089–1093 (doi:10.1126/science.1063443).
 95. Rocchini AP, Yang JQ & Gokee A 2004 Hypertension and insulin resistance are not directly related in obese dogs // *Hypertension* 43 1011–1016 (doi:10.1161/1.HYP.0000123073.48855.e9).
 96. Roche HM, Phillips C & Gibney MJ 2005 The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics //

- Proceedings of the Nutrition Society 64 371–377 (doi:10.1079/PNS2005445).
97. Russell JC & Proctor SD 2006 Small animal models of cardiovascular disease: tools for the study of the roles of metabolic syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis // *Cardiovascular Pathology* 15 318–330 (doi:10.1016/j.carpath.2006.09.001).
 98. Russo P, Lauria F & Siani A 2010 Heritability of body weight: moving beyond genetics // *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases* 20 691–697 (doi:10.1016/j.numecd.2010.09.007).
 99. Sakaguchi T, Takahashi M & Bray GA 1988 Diurnal changes in sympathetic activity. Relation to food intake and to insulin injected into the ventromedial or suprachiasmatic nucleus // *Journal of Clinical Investigation* 82 282–286 (doi:10.1172/JCI113584).
 100. Sartor DM 2013 Sympathoinhibitory signals from the gut and obesity-related hypertension // *Clinical Autonomic Research* 23 33–39 (doi:10.1007/s10286-012-0171-9).
 101. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Ertl AC, Chen KY, Byrne DW, Farley G, Paranjape SY, Davis SN & Biaggioni I 2007 Autonomic contribution to blood pressure and metabolism in obesity // *Hypertension* 49 27–33 (doi:10.1161/01.HYP.0000251679.87348.05).
 102. Shinde UA, Desai KM, Yu C & Gopalakrishnan V 2005 Nitric oxide synthase inhibition exaggerates the hypotensive response to ghrelin: role of calcium-activated potassium channels // *Journal of Hypertension* 23 779–784 (doi:10.1097/01.hjh.0000163146.20330.bc).
 103. da Silva AA, Kuo JJ & Hall JE 2004 Role of hypothalamic melanocortin 3/4-receptors in mediating chronic cardiovascular, renal, and metabolic actions of leptin // *Hypertension* 43 1312–1317 (doi:10.1161/01.HYP.0000128421.23499.b9).
 104. da Silva AA, do Carmo JM, Kanyicska B, Dubinion J, Brandon E & Hall JE 2008 Endogenous melanocortin system activity contributes to the elevated arterial pressure in spontaneously hypertensive rats // *Hypertension* 51 884–890 (doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100636).
 105. da Silva AA, do Carmo J, Dubinion J & Hall JE 2009 The role of the sympathetic nervous system in obesity-related hypertension // *Current Hypertension Reports* 11 206–211 (doi:10.1007/s11906-009-0036-3).
 106. da Silva AA, do Carmo JM, Wang Z & Hall JE 2014 The brain melanocortin system, sympathetic control, and obesity hypertension // *Physiology* 29 196–202 (doi:10.1152/physiol.00061.2013).
 107. Spotswood HT & Turner BM 2002 An increasingly complex code // *Journal of Clinical Investigation* 110 577–582 (doi:10.1172/JCI216547).
 108. Stocker CJ, Arch JR & Cawthorne MA 2005 Fetal origins of insulin resistance and obesity // *Proceedings of the Nutrition Society* 64 143–151 (doi:10.1079/PNS2005417).
 109. Sweeney G 2010 Cardiovascular effects of leptin // *Nature Reviews Cardiology* 7 22–29 (doi:10.1038/nrcardio.2009.224).
 110. Tallam LS, da Silva AA & Hall JE 2006 Melanocortin-4 receptor mediates chronic cardiovascular and metabolic actions of leptin // *Hypertension* 48 58–64 (doi:10.1161/01.HYP.0000227966.36744.d9).
 111. Taylor PD & Poston L 2007 Developmental programming of obesity in mammals // *Experimental Physiology* 92 287–298 (doi:10.1113/expphysiol.2005.032854).
 112. Tentolouris N, Tsigos C, Perea D, Koukou E, Kyriaki D, Kitsou E, Daskas S, Dafotis Z, Makrilakis K, Raptis SA et al. 2003 Differential effects of highfat and high-carbohydrate isoenergetic meals on cardiac autonomic nervous system activity in lean and obese women // *Metabolism* 52 1426–1432 (doi:10.1016/S0026-0495(03)00322-6).
 113. Thatcher S, Yiannikouris F, Gupte M & Cassis L 2009 The adipose renin-angiotensin system: role in cardiovascular disease // *Molecular and Cellular Endocrinology* 302 111–117 (doi:10.1016/j.mce.2009.01.019).
 114. Townsend RR & Klein S 1997 Lipolytic sensitivity and response to fasting in normotensive and hypertensive obese humans // *Metabolism* 46 1080–1084 (doi:10.1016/S0026-0495(97)90282-1).
 115. Turunen MP, Lehtola T, Heinonen SE, Assefa GS, Korpisalo P, Girnary R, Glass CK, Va?Nisa?Nnen S & Yla?N-Herttuaala S 2009 Efficient regulation of VEGF expression by promoter-targeted lentiviral shRNAs based on epigenetic mechanism: a novel example of epigenetherapy // *Circulation Research* 105 604–609 (doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.200774).
 116. Vaz M, Jennings G, Turner A, Cox H, Lambert G & Esler M 1997 Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects // *Circulation* 96 3423–3429 (doi:10.1161/01.CIR.96.10.3423).
 117. Velliquette RA, Koletsky RJ & Ernsberger P 2002 Plasma glucagon and free fatty acid responses to a glucose load in the obese spontaneous hypertensive rat (SHROB) model of metabolic syndrome X // *Experimental Biology and Medicine* 227 164–170.
 118. Vickers SP, Jackson HC & Cheetham SC 2011 The utility of animal models to evaluate novel anti-obesity agents // *British Journal of Pharmacology* 164 1248–1262 (doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01245.x).
 119. Waterland RA & Michels KB 2007 Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis // *Annual Review of Nutrition* 27 363–388 (doi:10.1146/annurev.nutr.27.061406.093705).
 120. WHO 2000 Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization Technical Report Series 894 i.xii, 1.253.
 121. Wofford MR, Anderson DC Jr, Brown CA, Jones DW, Miller ME & Hall JE 2001 Antihypertensive effect of α - and β -adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects // *American Journal of Hypertension* 14 694–698 (doi:10.1016/S0895-7061(01)01293-6).
 122. Wong AH, Gottesman II & Petronis A 2005 Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective // *Human Molecular Genetics* 14 R11–R18 (doi:10.1093/hmg/ddi116).
 123. Yach D, Stuckler D & Brownell KD 2006 Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes // *Nature Medicine* 12 62–66 (doi:10.1038/nm106-62).
 124. Yagi K, Kim S, Wanibuchi H, Yamashita T, Yamamura Y & Iwao H 1997 Characteristics of diabetes, blood pressure, and cardiac and renal complications in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats // *Hypertension* 29 728–735 (doi:10.1161/01.HYP.29.3.728).
 125. Yasue S, Masuzaki H, Okada S, Ishii T, Kozuka C, Tanaka T, Fujikura J, Ebihara K, Hosoda K, Katsurada A et al. 2010 Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy // *American Journal of Hypertension* 23 425–431 (doi:10.1038/ajh.2009.263).
 126. Yiannikouris F, Karounos M, Charnigo R, English VL, Rateri DL, Daugherty A & Cassis LA 2012a Adipocyte-specific deficiency of angiotensinogen decreases plasma angiotensinogen concentration and systolic blood pressure in mice // *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 302 R244–R251 (doi:10.1152/ajpregu.00323.2011).
 127. Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Thatcher S, Charnigo R, Rateri DL, Daugherty A & Cassis LA 2012b Adipocyte deficiency of angiotensinogen prevents obesity-induced hypertension in male mice // *Hypertension* 60 1524–1530 (doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.192690).
 128. Zicha J & Kunes J 1999 Ontogenetic aspects of hypertension development: analysis in the rat // *Physiological Reviews* 79 1227–1282.
 129. Zicha J, Kunes J & Jelinek J 1986 Experimental hypertension in young and adult animals // *Hypertension* 8 1096–1104 (doi:10.1161/01.HYP.8.12.1096).
 130. Zucker LM & Zucker TF 1961 Fatty, a new mutation in the rat // *Journal of Heredity* 52 275–278.

ФЕВРАЛЬ 2015

24 ФЕВРАЛЯ

ЮБИЛЕЙНЫЕ ЧТЕНИЯ,

ПОСВЯЩЕННЫЕ:

- 90-летию со дня основания Общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов».
- 90-летию ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.
- 60-летию журнала «Проблемы эндокринологии».
- 25 лет со дня открытия «Института детской эндокринологии» ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

25-27 ФЕВРАЛЯ



VII ВСЕРОССИЙСКИЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

1. Эпидемиология и государственные регистры сахарного диабета и его осложнений.
2. Молекулярно-генетические технологии как основа персонализированной диабетологии.
3. Фундаментальная диабетология: патогенез сахарного диабета и его осложнений, клеточные технологии в диабетологии.
4. Современные алгоритмы лечения сахарного диабета.
5. Вопросы диагностики и междисциплинарные подходы в лечении осложнений сахарного диабета.
6. Сахарный диабет у детей и подростков.
7. Помповая инсулинотерапия, непрерывное мониторирование гликемии.
8. Ожирение и метаболический синдром. Профилактика сахарного диабета и его осложнений.
9. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет.
10. Программы обучения больных сахарным диабетом. Проблемы гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом.
11. Сочетанная эндокринная патология и особенности соматических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом.
12. Нарушения кальция-фосфорного обмена у больных сахарным диабетом.
13. Сахарный диабет и онкология.
14. Редкие формы сахарного диабета.
15. Вопросы модернизации и оптимизации диабетологической службы в Российской Федерации. Пути повышения качества оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.

28 ФЕВРАЛЯ

НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

«МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИИ»

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ:

- Высокодифференцированный рак щитовидной железы.
- Медуллярный рак щитовидной железы.
- Опухоли околощитовидных желез. Гиперпаратиреоз.
- Инциденталомы надпочечников.
- Кортикостерома. Синдром Кушинга (гиперкортицизма).
- Аденокортикальный рак.
- Инсулинома.
- Нейроэндокринные опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны (карциноидные опухоли).
- Синдромы множественных эндокринных неоплазий.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

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

ОРГАНИЗАТОРЫ:



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



ЭНЦ Эндокринологический
научный центр

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЙ:

WWW.RUSENDO.COM

Издательский дом «Логос Пресс»: издания для профессионалов в области медицины



Ежеквартальное научно-практическое издание, в котором публикуются рефераты и переводы обзорных статей, размещенные в зарубежных журналах. Журнал адресован эндокринологам-клиницистам, при этом в каждом номере публикуются статьи по всем аспектам эндокринной патологии — начиная с сахарного диабета и заканчивая патологией гипофиза, щитовидной железы, а также по многим другим проблемам.

Главный редактор — **Валентин Викторович Фадеев**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, председатель Московской Ассоциации эндокринологов. Тираж: 3000 экз.



Ежеквартальное научно-практическое издание для неврологов, терапевтов, анестезиологов, психиатров, психологов, врачей смежных специальностей.

Журнал Manage Pain является совместным проектом Ассоциации междисциплинарной медицины, Европейской федерации по изучению боли (EFIC) и Издательского дома «Логос Пресс». Вместе с одноименной конференцией он посвящен развитию идей биопсихосоциального подхода в решении проблемы боли.

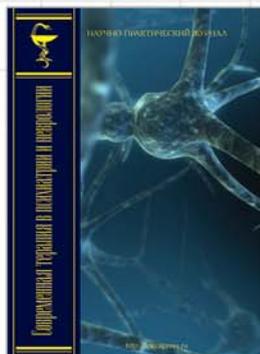
Главный редактор — **Андрей Борисович Данилов**, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней факультета последипломного профессионального обучения Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Тираж: 3000 экз.



Ежеквартальное независимое научно-практическое издание для врачей первичного звена, врачей общей практики, кардиологов, неврологов, эндокринологов, урологов, гинекологов, педиатров. Информационные партнеры издания: Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий, Кафедра общей врачебной практики РУДН, Королевская коллегия семейных врачей Великобритании. Журнал включен в РИНЦ и перечень ВАК.

Главный редактор — **Ирина Михайловна Шугурова**, кандидат биологических наук. Тираж: 20 000 экз.



Ежеквартальное издание, адресованное психиатрам, психотерапевтам и неврологам. Независимый источник экспертной информации и открытая площадка для обмена опытом между специалистами из разных регионов.

В журнале освещаются актуальные вопросы психиатрической и неврологической практики, результаты исследований, новые способы лечения, информация о современных лекарственных средствах.

Главный редактор — **Юрий Владимирович Ушаков**, доктор медицинских наук, заведующий медико-реабилитационным отделением ПНД № 13 ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы.

Тираж: 20 000 экз.

**Дорогие
читатели и подписчики!**

**Сердечно поздравляем вас
с Новым годом и Рождеством!**

Ушедший год был для нас не самым простым — это был год становления нашего нового издания, наш дебютный год!

По традиции Новый год считается самым теплым и искренним праздником, связанным с предвкушением счастливых моментов в будущей жизни. Желаем вам, чтобы эти моменты из предвкушения стали реальностью.

В наступивший год возьмите с собой все хорошее и доброе, все удачи и победы, всю радость и теплоту жизни, возьмите с собой верных друзей и надежных партнеров.

Будьте здоровы и жизнерадостны, счастливы и благополучны!

*Редакция журнала
«Клинические обзоры в эндокринологии»*



Манинил®

Глибенкламид 1,75/3,5

СБАЛАНСИРУЙ ДИАБЕТ!

Высокоэффективный
доступный препарат^{1,2}

- **Высокотехнологичная микронизированная форма³**
- **Доказанный кардиопротективный и антиаритмический эффект⁴**
- **Достоверное снижение риска развития осложнений СД 2 типа⁵**

1. Данные IMS 2014
2. UKPDS Holman RR, et al. N Engl J Med 2008; 359: 1577-1585
3. Д.И. Карпов. Микронизированный глибенкламид – модификация лекарственной формы и кинетики, нацеленная на результат. РМЖ, 2006
4. Kahn SE et al. N Engl J Med. 2006;355:2427-2443; TM Devis et al. Diabetes Care. 1998, Vol 21, № 4 637-640
5. UKPDS33.Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-5

Торговое патентованное название препарата: Манинил®. Международное непатентованное название препарата: глибенкламид. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения группы сульфонилмочевины II поколения. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами, кроме производных сульфонилмочевины и глиндов. Способ применения и дозы. Доза препарата зависит от возраста, тяжести течения диабета, концентрации глюкозы в крови натощак и через 2 ч после еды. Начальная доза препарата Манинил® составляет 1,75–3,5 мг 1 раз в сутки. Если начальная доза не приводит к достижению адекватного метаболического контроля, дозу препарата Манинил® следует постепенно, под врачебным контролем повысить. Максимальная суточная доза препарата Манинил® – 10,5 мг в сутки. Препарат следует принимать перед едой, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. Суточные дозы препарата до 3,5 мг следует принимать 1 раз в сутки – утром, непосредственно перед завтраком. Более высокие дозы делят на утренний и вечерний прием в соотношении 2:1. Противопоказания: повышенная чувствительность к глибенкламиду и/или другим компонентам, входящим в состав препарата; повышенная чувствительность к другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам, мочегонным (диуретическим) средствам, содержащим в молекуле сульфонамидную группу, и пробенциду; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома и кома; состояние после резекции поджелудочной железы; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); декомпенсация углеводного обмена при инфекционных заболеваниях, ожогах, травмах или после больших хирургических операций, когда показано проведение инсулинотерапии; лейкопения; кишечная непроходимость; парез желудка; наследственная непереносимость лактозы; дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и лактозы; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; беременность и период лактации; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при нарушениях функции щитовидной железы; лихорадочном синдроме; церебральном атеросклерозе; гипофункции передней доли гипофиза или коры надпочечников; хроническом алкоголизме; острой алкогольной интоксикации; состоянии, сопровождающихся нарушением всасывания пищи и развитием гипогликемии; в возрасте старше 70 лет. Побочное действие. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия, увеличение массы тела. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, чувство тяжести в желудке, отрыжка, рвота, абдоминальная диспепсия, «металлический» привкус во рту. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: временное повышение активности «печеночных ферментов», внутрипеченочный холестаз, гепатит. Нарушения со стороны иммунной системы: зуд, крапивница, пурпура, петехии, повышение фотосенсибилизации, генерализованные аллергические реакции, аллергический васкулит, анафилактический шок. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, лейкопения, эритропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия. Прочие: нарушения зрения, расстройства accommodation, усиление диуреза, проходящая протениурия, гипонатриемия, дисульфирамоподобная реакция при приеме алкоголя. Перекрестная реакция на пробенцид, производные сульфонилмочевины, сульфаниламиды, мочегонные средства, содержащие в молекуле сульфонамидную группу. Условия отпуска: по рецепту. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от 02.03.2012 и 16.03.2012). Информация для специалистов здравоохранения.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

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