

достоверным различием. Приверженность специалистов к блокам кальциевых каналов находится на третьем месте (рис.2).

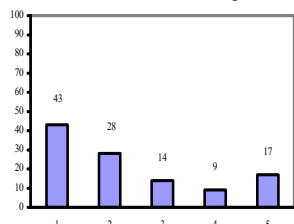


Рис.2. Частота назначения врачами со стажем до 10 лет групп гипотензивных препаратов: по оси абсцисс – группы препаратов, по оси ординат – частота на 100 опрошенных.

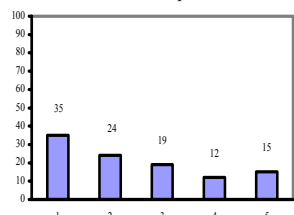


Рис.3. Частота назначения врачами со стажем работы более 10 лет групп гипотензивных средств: по оси абсцисс – группы гипотензивных препаратов, по оси ординат – частота назначения на 100 опрошенных

Однако следует отметить, что среди врачей со стажем работы более 10 лет незначительно ниже, чем со стажем до 10 лет, частота случаев назначения ингибиторов АПФ ($P>0,05$). При этом в группе специалистов со стажем более 10 лет достоверно чаще назначаются β -адреноблокаторы ($P<0,05$). Других существенных различий не установлено. Среди ингибиторов АПФ в половине случаев врачи для лечения гипертонической болезни назначают эналаприл (рис.4). В терапевтической практике эналаприл используется преимущественно отечественных производителей по 5 мг и 10 мг, число которых на сегодняшний день, активно используемых врачами составляет около 15 производителей. Наиболее часто врачами рекомендуется и заказывается больницами и аптечными учреждениями эналаприл, производимый ОАО «Биосинтез». Наряду с этим также применяется эналаприл других производителей – ОАО «Валента Фармацевтика», ЗАО «Вифитех», ООО «Здоровье», ОАО «Здравле», ЗАО «Канонфарма продакшн», ЗАО «Макиз-Фарма», ЗАО «Мир-Фарм», Новосибирский завод медпрепаратов. Ингибитор АПФ берлиприл чаще всего используется клиницистами в виде блистеров по 20 мг. Широкое назначение эналаприла и берлиприла обусловлено невысокой ценой данных гипотензивных средств и высокой насыщенностью фармацевтического рынка.

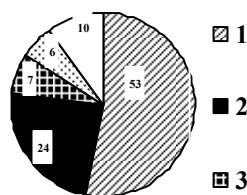


Рис.4. Структура назначаемых врачами ингибиторов АПФ для лечения больных гипертонической болезнью (%): 1 – эналаприл, 2 – берлиприл, 3 – энап, 4 – периндоприл, 5 – прочие

В группе β -адреноблокаторов наибольшее предпочтение отдается врачами конкур, конкур-кор, производителем которых является ООО «МерКГаА». Указанные гипотензивные препараты назначаются в дозировке по 5 мг и 10 мг. Реже в клинической практике используются среди β -адреноблокаторов арител, бидоп, бисокард, бисопролол, кординорм. В группе блокаторов кальциевых каналов врачами для лечения гипертонической болезни наибольшее предпочтение отдается веро-нифедипину, кордину, нифедипину. При этом чаще назначается кордин, выпускаемый ОАО «КРКА», а нифедипин – Гродзским фармацевтическим заводом, ОАО «Валента Фармацевтика», «Дуомед АГ».

Назначение гипотензивных препаратов в виде монотерапии и комбинированных схем, как свидетельствуют результаты анкетирования, зависит от стадии гипертонической болезни (рис.5)

при I стадии гипертонической болезни лечение осуществляется преимущественно одним гипотензивным препаратом. Сравнение с частотой назначения комбинированной гипотензивной терапии при данной стадии статистически значимо ниже. При II стадии гипертонической болезни практически в равной степени применяются рассматриваемые варианты лечения. При III стадии все врачи отдают предпочтение комбинированной терапии гипертонической болезни.

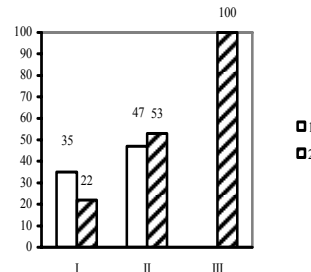


Рис.5. Назначение врачами гипотензивных средств в виде монотерапии и комбинированной терапии (на 100 опрошенных). По оси абсцисс – стадии гипертонической болезни, по оси ординат – частота назначения. 1 – монотерапия, 2 – комбинированная терапия

Заключение. Полученные данные о современных тенденциях назначения гипотензивных препаратов позволяют определить рациональность их использования в клинической практике, выделить перспективные гипотензивные средства для обеспечения полноценного насыщения фармацевтического рынка и определить пути повышения эффективности гипотензивной терапии.

FARMAKOEPIDEMIOLOGIC STUDY OF THE CONSUMPTION OF GIPOTENZIVE PREPARATIONS

M. YU. MARKELOV

The Kursk State Technical University

In treatment of uncompound hypertensive disease new preparations, in particular, inhibitors of APF and blockers of the calcium channels begin to displace the diuretics and beta-blockers from the first line of the therapy.

Key words: gipotenзивные препараты, farmakoepidemiologic study

УДК 616.379-008.64

ДИНАМИКА ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНКРЕТИНОМИМИТИКОВ

Е.Н. ПАКУС, С.В. ВОРОБЬЕВ, И.А. ДЕМИДОВ*

В результате клинического исследования доказано, что применение метформина в сочетании с ситаглиптин у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением способствует компенсации углеводного обмена наряду со снижением массы тела, изменению секреции гормонов жировой ткани, росту функциональной активности β -клеток поджелудочной железы и снижению инсулиновой резистентности.

Ключевые слова: гормоны жировой ткани, резистентность

Инсулиновая резистентность у больных сахарным диабетом 2 типа усиливается при сочетании нарушения углеводного обмена с абдоминальным типом ожирения. Доказано, что при абдоминальном типе ожирения сосудистая дисфункция, артериальная гипертензия и инсулиновая резистентность тесно связаны между собой [1]. При этом в качестве патогенетического связующего звена между этими патологическими процессами в последнее время рассматриваются провоспалительные цитокины. Однако, висцеральная жировая клетчатка секретирует значительное количество гормонов, усиливающих проявления инсулиновой резистентности. Гормоны жировой ткани сказываются на выраженности инсулинорезистентности [2]. Неизученным остается вопрос, как изменяются взаимосвязи между секрецией гормонов жировой ткани с инсулинорезистентностью и функциональной активностью β -клеток поджелудочной железы при использовании различных методов лечения и лекарственных препаратов.

* Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, 344718, пер. Нахичеванский, 29. Тел.(8632)206-301. e-mail: aad@aanet.ru

Цель работы – изучить влияние изменения секреции гормонов жировой ткани у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением в условиях коррекции инсулинорезистентности с помощью комбинации сахароснижающих препаратов с инкретиномиметиком ситаглиптином.

Материал и метод. Критериями включения пациентов в исследование являлись: сахарный диабет 2 типа, диагностированный в соответствии с критериями ВОЗ не менее 1 года назад; возраст не менее 25 лет; показатель гликированного гемоглобина не ниже 6,5% и не выше 11%, измеренный в центральной лаборатории; индекс массы тела не ниже 27 кг/м² и не выше 45 кг/м². Всего было обследовано 64 пациента. В зависимости от организации лечения пациенты были разделены на две группы. 32 больным клинической группы назначали метформин (850 мг 2 раза в сутки) в комбинации с ингибитором дипептидилпептидазы-4 ситаглиптином (Янувия, MSD) (100 мг 1 раз в сутки). 32 больных группы сравнения получали в качестве сахароснижающего препарата только метформин (850 мг 2 раза в сутки). В клинической группе количество мужчин было 12 (37,5%), а женщин – 20 человек (62,5%). В группе сравнения мужчин было 14 (43,75%), а женщин – 18 (56,25%). Возраст больных клинической группы находился в диапазоне 41-72 года, в среднем составив 59,6±1,24 лет. Средний возраст в группе сравнения составил 63,6±1,43 года и варьировал – 40-73 года.

Больным двух групп до и после 18-недельного лечения определяли содержание лептина и адипонектина в крови, оценивали состояние углеводного обмена и выраженность инсулинорезистентности, динамику индекса массы тела.

Для оценки состояния углеводного обмена у пациентов использовали показатели гликемии в плазме крови натощак и через 60, 120 мин. после приема 75 г глюкозы (пероральный тест толерантности к глюкозе) (ХИТАЧИ 912, ROCHE). Уровень гликированного гемоглобина в крови (норма 4,7-6,4%) определяли методом ионно-обменной хроматографии на микроколонках фирмы «Boehringer Mannheim» (Австрия). Уровень лептина крови оценивали с использованием стандартных наборов фирмы DSL (США) для иммуноферментного анализа. Определение адипонектина в крови осуществляли с помощью стандартных наборов фирмы «BioVendor» также иммуноферментным методом.

Определение функциональной активности β-клеток и индекса инсулинорезистентности у больных проводили по методу HOMA (homeostasis model assessment), предложенному Matthews D.R. с соавт. (1985). При этом учитывали содержание глюкозы крови натощак и уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови больных. Содержание ИРИ (норма 0-17 мМЕ/мл) в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного метода с использованием тест-систем производства фирмы «DRG-Diagnostics» (Германия) (прибор ИФА – ридер Anthos 2020, фирмы Labtec instruments).

Состояние функциональной активности β-клеток оценивали по индексу HOMA-β, рассчитываемому по формуле, предложенной Matthews D.R. с соавт. (1985). Степень инсулинорезистентности оценивали по индексу или коэффициенту инсулинорезистентности HOMA-IR (HOMA-IR Matthews D.R. et al., 1985). Нормальным считали показатель индекса HOMA-IR < 2,77.

В работе исследованные величины были представлены в виде: выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины. Достоверность различий средних величин выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента, поскольку распределение показателей подчинялось нормальному закону. Проверку на нормальность распределения показателей осуществляли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Оценка взаимосвязей между различными показателями осуществляли с помощью корреляционно-регрессионного анализа. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft, США).

Результаты и их обсуждение. Все пациенты к моменту включения в исследование находились в состоянии субкомпенсации (HbA_{1c} 6,6-7,5%) или декомпенсации углеводного обмена (HbA_{1c} >7,5%). Исходно углеводный обмен в состоянии декомпенсации был отмечен у 24 (75%) пациентов клинической группы и у 26 (81,25%) больных группы сравнения. Субкомпенсация углеводного обмена имела место у 8 (25%) больных клинической группы и у 6 (18,75%) пациентов группы сравнения. Таким обра-

зом, большинство больных, при поступлении в стационар, находилось в состоянии неудовлетворительной компенсации углеводного обмена. На момент поступления, в клинической группе больных, уровень глюкозы в плазме крови натощак в среднем составлял 9,13±0,39 ммоль/л и в группе сравнения – 7,04±0,18 ммоль/л. Гликированный гемоглобин в клинической группе имел средний уровень 8,49±0,46% и в сравнительной группе – 8,55±0,31%. Таким образом, средние значения показателей углеводного обмена также указывали на декомпенсацию основного заболевания. Отобранные в исследование пациенты характеризовались выраженной инсулинорезистентностью, о чем свидетельствовало повышение индекса HOMA-IR в клинической группе 84,4% случаев и в группе сравнения – 87,5%. В среднем в клинической группе индекс HOMA-IR составил 10,7±2,1, в группе сравнения – 11,2±1,8. Гиперинсулинемия натощак исходно регистрировалась у 28,1% больных клинической группы и у 31,25% пациентов группы сравнения.

Кроме того, на стадии включения в исследование больные имели выраженные нарушения липидного обмена: повышение общего холестерина, триглицеридов и ХС ЛПНП. Средние величины общего холестерина в клинической группе составили 6,4±0,3 ммоль/л, в группе сравнения – 6,2±0,4 ммоль/л, что значительно превышало норму. Содержание его основной транспортной единицы – ЛПНП – было выше нормы (3,96±0,08 и 4,13±0,05 ммоль/л, соответственно, для клинической группы и группы сравнения), что обусловило повышенные значения индексов атерогенности (3,84±0,04 и 3,92±0,09, соответственно). У обследованных больных было отмечено выраженное повышение триглицеридов в крови (2,5±0,07 ммоль/л и 2,7±0,06 ммоль/л, соответственно, для клинической группы и группы сравнения), связанное, очевидно, с гиперинсулинемией и снижением чувствительности тканей к инсулину при СД 2 типа, что в значительной степени определяет метаболизм этих липидов в организме.

Наличие ожирения и его тип у обследованных определяли по ИМТ, окружности талии, бедер и их соотношению. Указанные соматометрические параметры отражены в табл.1. У всех больных ИМТ был более 30 кг/м², то есть все пациенты страдали ожирением. В среднем ИМТ в клинической группе составил 37,5±1,4 кг/м², а в группе сравнения – 38,1±1,3 кг/м².

Таблица 1

Соматометрические параметры у больных СД 2 типа и ожирением при поступлении в стационар

Показатели	Клиническая группа	Группа сравнения	p
Вес, кг	112,3±2,1	100,6±3,2	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	37,5±1,4	38,1±1,3	p>0,05
ИМТ:			
30,0–34,9 кг/м ² (1 ст. ожирения), абс. (%)	7 (21,9%)	8 (25%)	p>0,05
35–39,9 кг/м ² (2 ст. ожирения), абс. (%)	20 (62,5%)	18 (56,3%)	p>0,05
>40 кг/м ² (3 ст. ожирения), абс. (%)	5 (15,6%)	6 (18,7%)	p>0,05
ОТ, см	118,9±2,8	117,1±3,0	p>0,05
ОБ, см	119,8±2,1	114,3±1,8	p>0,05
ОТ/ОБ	0,99±0,08	1,02±0,06	p>0,05
Абдоминальный тип ожирения, абс. (%)	30 (93,75%)	29 (90,6%)	p>0,05

Анализ данных табл. 1 позволил выявить, что более половины пациентов в двух группах имели 2 степень ожирения. 3 степень ожирения встречалась реже. Окружность талии у пациентов трех групп имела величину, превышающую окружность бедер, что привело к высоким значениям отношения ОТ/ОБ и говорило об абдоминальном типе ожирения, который был установлен в 1 группе в 90,3% случаев, во 2 группе – в 93,75% и в 3 группе – в 90,6%. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, степени нарушения углеводного обмена, липидного обмена и степени ожирения.

Таблица 2

Динамика показателей углеводного обмена, индексов функциональной активности β-клеток и инсулинорезистентности на фоне терапии у больных СД 2 типа и ожирением

Показатели	Клиническая группа		Группа сравнения	
	До	После лечения	До	После лечения
Гликемия натощак, ммоль/л	9,13±0,39	7,04±0,18*	9,02±0,46	7,86±0,23*
HbA _{1c} , %	8,49±0,46	7,3±0,28*	8,55±0,31	7,7±0,29*
HOMA-β	98,6±15,9	129,4±21,2	101,3±16,4	120,5±27,5
HOMA-IR	10,7±2,1	5,2±1,6*	11,2±1,8	8,3±1,4

Примечание: * – достоверные отличия показателей по сравнению с исходными результатами при p<0,05

Динамика показателей углеводного обмена, индексов функциональной активности β -клеток и инсулинорезистентности через 18 недель наблюдения на фоне терапии в клинической группе метформином и ситаглиптином и в группе сравнения только метформином отражена в табл.2.

На фоне терапии метформином и ситаглиптином наблюдалось снижение гликемии натощак, уровня гликолизированного гемоглобина, снижение индекса инсулиновой резистентности при статистически недостоверном повышении индекса функциональной активности β -клеток островков поджелудочной железы ввиду высокого разброса значений. В группе сравнения на фоне терапии метформином имело место только снижение содержания глюкозы крови натощак и гликолизированного гемоглобина.

В клинической группе через 18 недель лечения вес больных снизился в среднем на $2,15 \pm 0,17$ кг против увеличения в группе сравнения на $1,56 \pm 0,14$ кг. Кроме того, снижалось отношение окружности талии к окружности бедер, что говорило о перераспределении отложений жира в сторону уменьшения висцерального ожирения. Изменилась и гормональная активность жировой ткани. Динамика адипокинов на фоне терапии у больных СД 2 типа и ожирением представлена в табл.3.

Таблица 3

Динамика адипокинов на фоне терапии у больных СД 2 типа 2 типа и ожирением

Показатели	Клиническая группа		Группа сравнения	
	До	После лечения	До	После лечения
Лептин, нг/мл	$36,2 \pm 2,1$	$28,5 \pm 1,8^*$	$35,9 \pm 2,3$	$34,2 \pm 1,9$
Адипонектин, мкг/мл	$19,2 \pm 1,7$	$29,6 \pm 2,0^*$	$18,2 \pm 2,2$	$25,7 \pm 2,5^*$

Примечание: * – достоверные отличия показателей по сравнению с исходными результатами при $p < 0,05$.

У больных клинической группы через 18 недель лечения отмечалось статистически значимое снижение содержания в сыворотке крови лептина на 21,3% ($p < 0,05$) и повышение адипонектина на 54,2% ($p < 0,05$). Коэффициент корреляции между динамикой содержания лептина в крови и массой тела составил 0,74 ($p < 0,01$), что указывало на тесную взаимосвязь между показателями. Лептин принимает участие в регуляции аппетита [3], поэтому снижение в крови лептина способствовало снижению массы тела. Уровень адипонектина в клинической группе через 18 недель лечения повышался на 54,2% ($p < 0,05$). Повышение уровня адипонектина в сыворотке крови способствовало нивелированию отрицательного влияния других адипокинов на степень выраженности инсулиновой резистентности, поскольку адипонектин является практически единственным гормоном жировой ткани, нейтрализующим влияние резистина, фактора некроза опухоли- α на выраженность инсулиновой резистентности [4]. Коэффициент корреляции между уровнем адипонектина в сыворотке крови и индексом инсулиновой резистентности рост адипонектина в крови происходило на 41,2% ($p < 0,05$), а концентрация лептина не менялась. Дополнительное назначение ситаглиптина у больных СД 2 типа и ожирением сопровождалось благоприятным изменением профиля секреции гормонов жировой ткани и снижением массы тела, что повышает его клиническую эффективность при использовании у больных СД 2 типа и ожирением.

Выводы. Применение пероральных сахароснижающих препаратов в сочетании с инкретиномиметиками у больных СД 2 типа и ожирением способствует компенсации углеводного обмена, повышению функциональной активности β -клеток поджелудочной железы и снижению инсулиновой резистентности. Дополнительный терапевтический эффект ситаглиптина связан с изменением секреции гормонов жировой ткани, снижением массы тела и влиянием на инсулиновую резистентность.

Литература

1. Аметов А.С. // Сахарный диабет. 2008. Т.41, №4. С. 6–11.
2. Делягин В.М., Мельникова М.Б., Абраменкова Г.Ф., Волков И.Э. // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2009. Т.4, №2. С. 12–17.
3. Девоу И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей. М, 2004.
4. Trujillo M.E., Scherer P.E. // J. Intern. Med. 2005. Vol.257. P. 167.

DYNAMICS OF HORMONAL ACTIVITY OF A FATTY TISSUE AND INSULIN RESISTENCY IN PATIENTS HAVING DIABETES MELLITIS OF THE 2ND TYPE AND ADIPOSITY AT USE INCRETINOMIMETICS

E.N.PAKUS, S.V.VOPOBEV, I.A.DEMIDOV

The Rostov State Medical University. Rostov-on-Don

In the work as a result of clinical research it is proved, that application of metformin in a combination with sitagliptin in patients with diabetes mellitus of the 2nd type and adiposity promotes compensation of a carbohydrate exchange along with decrease of body weight, change of secretion of hormones of fatty tissue, increase of functional activity of β -cells of pancreas and decrease in insulin resistance.

Key words: diabetes mellitus, adiposity, hormones of fatty tissue

УДК 616.379-008.64-008.9]: 577.175.14

РОЛЬ АДИПОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ОБЗОР)

И.П. ГОРШКОВ, В.И. ЗОЛОЕДОВ¹

Исследования последних лет подтверждают значимость адипокинов в индукции и прогрессировании инсулинорезистентности, как основного патогенетического компонента метаболического синдрома и сахарного диабета. ФНО- α при хронической гипергликемии усиливает эффект глюкозотоксичности за счёт снижения инсулинсекреции и СИР-обусловленного нарушения внутриклеточной трансдукции инсулинового сигнала. Недостаточный синтез противовоспалительных адипокинов оказывает атерогенное воздействие и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Гиперпродукция ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1, резистина, висфатина на фоне дефицита ИЛ-4, ИЛ-10, адипонектина сопровождается активацией перекисного окисления липидов и играет роль факторов риска прогрессирования хронических осложнений сахарного диабета: ангио- и нейтропатии. Восстановление баланса про- и противовоспалительных цитокинов снижает инсулинорезистентность и риск развития ассоциированных с хронической гипергликемией осложнений.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет

Ежедневно на прием к врачу приходят пациенты, страдающие избыточным весом, повышением артериального давления (АД), изменениями липидного и углеводного обмена. Эти проявления являются компонентами метаболического синдрома (МС) [1, 4]. К облигатным компонентам МС, ассоциированным с большим количеством осложнений, относят патологию углеводного обмена, которая может быть представлена тремя вариантами нарушений: нарушенной гликемией натощак (НГН), нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и собственно сахарным диабетом (СД) [2, 5]. Клиническая значимость МС определяется его «эпидемическим» распространением в популяции, ускоряющим прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые, по оценке экспертов ВОЗ, занимают 1-е место среди причин смерти населения индустриально развитых стран [2, 4, 5].

Базисными составляющими МС являются абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия, НТГ или СД 2 типа, дислипидемия по типу гипертриглицеридемии и повышенного содержания плотных ЛПНП, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, гиперкоагуляция, микроальбуминурия и др. [7, 8, 11]. Значение МС заключается в том, что он объединяет факторы риска, создающих предпосылки для раннего развития или прогрессирования СД 2 типа, эндотелиальной дисфункции, атеросклероза [18]. У пациентов с МС смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 2–3 раза выше, а риск развития СД 2 типа в 5–9 раз превышает таковой у лиц без МС [2, 5, 18]. Не меньшее значение имеет и тот факт, что МС рассматривается как предшествующая СД 2 типа стадия, то есть, играет роль своеобразного триггера в развитии и прогрессировании СД, что обусловлено схожими патогенетическими процессами, лежащими в их основе [8, 9]. Осложненный МС создает фон для развития хронических осложнений, ассоциированных с длительным некомпенсированным углеводным обменом, особенно при снижении активности антиоксидантных систем, зачастую обусловленной напряженностью цитокинового каскада с преобладанием провоспалительных адипокинов [10, 16, 21]. Распространенность МС в общей популяции довольно высока и колеблется от 14 до 24%, среди лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе – составляет 50%, а при сахарном диабете – 80% [1, 8].

Распространенность избыточной массы тела и абдоминального ожирения настолько велика, что приобрела характер неинфекционной эпидемии [4, 8, 18]. По сведениям ВОЗ, опубликованным в 2005–2006 гг., ~1,6 млрд. человек на планете имеют избыточную массу тела и >400 млн. ожирение [8, 32]. Распространенность ожирения в Европе среди мужчин составляет 10–25%, среди женщин – 10–30% случаев. За последние 10 лет встречаемость ожирения выросла на >40% в большинстве стран Европейского союза [32]. Результаты выборочных исследований,

¹ Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко, г. Воронеж