

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ХАМНУЕВА Л.Ю., ХАНТАКОВА Е.А., АНДРЕЕВА Л.С. – 2019

УДК: [616.379-008.64+616.12-008.46]:615.252.349.7

DOI: 10.34673/ismu.2019.28.39.001

ОПТИМАЛЬНАЯ САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Хамнуева Л.Ю., Хантакова Е.А., Андреева Л.С.
(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. В обзоре обсуждается проблема повышенного риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом. В настоящее время сахарный диабет рассматривается как самостоятельный и независимый фактор развития сердечно-сосудистых катастроф. Приведены убедительные данные результатов крупнейших рандомизированных долгосрочных многоцентровых исследований: EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose), DECLARE – TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) по снижению риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом на фоне оптимально подобранной эффективной сахароснижающей терапии. Обсуждается новый класс инновационных сахароснижающих препаратов с инсулиннезависимым механизмом действия – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Подробно рассматриваются гликемические и негликемические фармакологические эффекты данной группы препаратов. Большое внимание привлекают кардиопротективные и нефропротективные свойства этих лекарственных средств. Обсуждаются последние рекомендации Американской диабетической ассоциации / Европейской ассоциации по изучению диабета, Российской ассоциации эндокринологов («Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2019) по персонализации выбора сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, кардиопротекция.

OPTIMAL HYPOGLYCEMIC THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND CHRONIC HEART FAILURE: MODERN RECOMMENDATIONS

Khamnueva L. Yu., Khantakova E. A., Andreeva L. S.
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The review discusses the problem of increased risk of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus. Currently, diabetes is considered as an independent factor in the development of cardiovascular catastrophes. Convincing results of large randomized long-term multicenter studies to reduce the risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus on the background of optimally selected effective hypoglycemic therapy are presented: EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose) and DECLARE – TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events). A new class of innovative hypoglycemic drugs with insulin-independent mechanism of action – inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 – is discussed. Glycemic and non-glycemic pharmacological effects of this group of drugs are studied in detail. Great attention is drawn to cardioprotective and nephroprotective properties of these drugs. The latest recommendations of the American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes, and the Russian Association of Endocrinologists (Standards of Specialized Diabetes Care, 2019) on personalizing the choice of hypoglycemic drugs in patients with diabetes and chronic heart failure are discussed.

Key words: type 2 diabetes mellitus; chronic heart failure; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; cardioprotection.

Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается одной из важнейших проблем в клинической практике врача. Несмотря на достигнутые успехи в немедикаментозной и медикаментозной терапии, ХСН по-прежнему имеет неблагоприятный прогноз и серьезное социально-экономическое бремя для общества. Проведенные исследования показывают, что пациенты с ХСН имеют в 4 раза большую распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) (20%), чем пациенты без ХСН (4-6%) [18], которая достигает 44% у пациентов с СД 2, госпитализированных с ХСН [11]. Исследование Framingham Heart Study, продолжавшееся 20 лет, показало, что сахарный диабет независимо повышает риск сердечной недостаточности в 2 раза у мужчин и в 5 раз у женщин по сравнению с контрольной группой того же возраста [15;16]. По данным исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) риск развития ХСН у пациентов СД2 увеличивается в 1,85 раза [12].

Таким образом, на сегодняшний день накапливается все больше данных, указывающих связь развития ХСН непосредственно с СД, как самостоятельным

фактором риска ее развития. С целью оценки эффективности проводимого лечения СД на клинические исходы ввели понятие выраженных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, объединяющих сердечно-сосудистую и общую смертность, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (СН) и нестабильной стенокардии, а также реваскуляризацию коронарных артерий [9].

Комбинированная первичная конечная точка стала обязательной для оценки безопасности всех сахароснижающих препаратов с 2008 года, когда FDA (Администрация США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами) ввела требование о проверке нулевой гипотезы, что лекарственный сахароснижающий препарат, по крайней мере, не увеличивает риск сердечно-сосудистых исходов по сравнению с плацебо. В большинстве клинических исследований используется трех- или четырехкомпонентная комбинированная первичная конечная точка, включающая в себя сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ, нефа-

тальное ОНМК и госпитализацию по поводу СН.

В 2015 году были представлены результаты исследования EMPA-REG OUTCOME, которые внесли кардинальные изменения в стратегии ведения пациентов СД 2 типа и ХСН. В исследовании участвовали 4687 пациентов с СД 2 типа и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, получавших эмпаглифлозин в дополнение к основной сахароснижающей терапии и 2333 пациента, получавших плацебо. Комбинированная первичная конечная точка была представлена смертью от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальным ИМ и ОНМК. Медиана длительности лечения составила 2,6 года, а наблюдения – 3,1 года. В группе пациентов, получавших эмпаглифлозин, частота наступления комбинированной первичной конечной точки была ниже на 14% по сравнению с плацебо ($p=0,04$). Различия между группами было достигнуто за счет снижения сердечно-сосудистой смертности на 38% ($p<0,001$) и частоты госпитализаций по поводу СН на 35% ($p=0,002$). Обращает внимание, что различия достигались уже на первом году лечения, частота нефатальных ИМ ($p=0,22$) и ОНМК ($p=0,16$) не отличалась между группами [31].

В 2017 году опубликованы результаты исследовательской программы CANVAS, в которой показано снижение частоты госпитализации по поводу ХСН в группе, принимавшей канаглифлозин, на 33% [21].

В 2018 году были опубликованы результаты крупнейшего исследования DECLARE – TIMI 58, в которое было включено 17160 пациентов с СД 2 типа и факторами риска развития заболеваний, обусловленных атеросклерозом, из них 10186 больных на момент включения не имели клинически значимого атеросклероза. Пациенты были рандомизированы на группы приема дапаглифлозина в дозе 10 мг или плацебо, медиана длительности наблюдения составила 4,2 года. По данным исследования частота госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий была достоверно ниже в группе дапаглифлозина на 17% ($p=0,005$), что было достигнуто за счет снижения частоты госпитализаций на 27%, в то время как различий по частоте сердечно-сосудистых событий выявлено не было. Также группы не различались по смертности от всех причин [30].

Эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин относятся к группе ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2). Это новый класс сахароснижающих препаратов привлекает большое внимание благодаря своим гипогликемическим и негликемическим эффектам. Действие этой группы лекарственных средств основано на инсулиннезависимом механизме снижения уровня гликемии: ингибирование реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почки и индукция глюкозурического эффекта. Совокупность этих механизмов нивелирует глюкозотоксичность среды [10], что повышает, в свою очередь, чувствительность периферических тканей к инсулину и способствует улучшению секреторной функции β -клеток поджелудочной железы [25].

Результаты многих клинических исследований последних лет свидетельствуют о различных негликемических эффектах действия иНГЛТ-2 помимо эффективного снижения глюкозы в крови. Так, иНГЛТ-2 рассматриваются как препараты, оказывающие следующие эффекты: снижение массы тела и артериального давления (АД) [7;17], кардиопротективное действие [20]. У пациентов, принимающих иНГЛТ-2, обсуждается улучшение метаболизма митохондриального аппарата кардиомиоцитов сердечной мышцы, смещение метаболизма в сторону окисления жирных кислот, а незначительное повышение уровня кетоновых тел при приеме этой группы препаратов может рассматриваться, как дополнительный источник энергии для кардиомиоцита в условиях ХСН [6;19].

В фокусе обсуждения возможных механизмов положительного влияния на течение ХСН находятся раз-

витие осмотического диуреза, повышение экскреции с мочой натрия, уменьшение коэффициента жесткости стенки артерий, уровня мочевой кислоты и массы тела, снижение как систолического, так и диастолического давления [3]. Следует отметить, что снижение АД является долгосрочным эффектом [27]. Также установлено, что одним из многочисленных эффектов действия иНГЛТ-2 является снижение концентрации в крови предсердного натрийуретического пептида. За счет развития осмотического диуреза, снижения объема циркулирующей крови на фоне приема препаратов этой группы снижается преднагрузка и постнагрузка, т.е. формируется кардиоренальная защита [24].

Обсуждается нефропротективный эффект применения иНГЛТ-2, заключающийся в снижении интенсивности воспаления и оксидативного стресса. Первые данные в отношении нефропротекции иНГЛТ-2 были продемонстрированы в доклинических исследованиях на животных. Так, в исследовании N. Terami с соавт. (2014) у лабораторных животных на фоне применения дапаглифлозина наблюдалось значимое снижение интенсивности альбуминурии [29]. На сегодняшний день одной из главных гипотез нефропротективного действия иНГЛТ-2 выступает следующая: в связи с механизмом действия, направленного на увеличение глюкозурии и натрийуреза, повышается доставка ионов натрия в область Macula Densa (плотного пятна) дистального канальца, что приводит к констрикции аферентной артериолы клубочка и снижению внутриклубочковой артериальной гипертензии и экскреции альбумина [14].

Имеются данные об улучшении пуринового обмена на фоне лечения иНГЛТ-2: обсуждается снижение уровня мочевой кислоты в крови, вероятно связанное с повышением ее экскреции с мочой [2]. На фоне применения иНГЛТ-2 может наблюдаться незначительное повышение гематокрита, которое, по-видимому, может быть связано с осмотическим диурезом [28].

Следует отметить, что эффективность иНГЛТ-2 зависит от функционального состояния почек: суточная экскреция глюкозы снижается по мере ухудшения фильтрационной функции почек [13;23].

Снижение массы тела происходит за счет потери энергии, опосредованной глюкозурией [22], и сопровождается уменьшением количества висцерального жира [4]. Этот эффект, несомненно, важен для пациента с сахарным диабетом 2 типа, так как снижение массы тела способствует более лучшему гликемическому контролю, уменьшает инсулинорезистентность и позволяет снизить риски развития сердечно-сосудистых катастроф [26].

Предметом дальнейшего изучения является влияние терапии иНГЛТ-2 на показатели липидного обмена; обсуждаются изменения содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) на фоне терапии иНГЛТ-2, отмечено незначительное увеличение их концентрации в крови. Так, по данным исследования T. Filippatos с соавт. (2013) применение дапаглифлозина в группе больных сахарным диабетом 2 типа привело к снижению уровня триглицеридов и повышению уровня ЛПВП в крови [8]. Нивелируя интенсивность оксидативного стресса посредством улучшения гликемического и липидного контроля иНГЛТ-2, возможно, могут участвовать в снижении риска развития атеросклероза.

Таким образом, иНГЛТ-2 на сегодняшний день являются наиболее многообещающими препаратами для лечения СД2 при ХСН, что нашло отражение в Консенсусе ADA/EASD от 2018 г. (Американской диабетической ассоциации / Европейской ассоциации по изучению диабета) по управлению сахарным диабетом 2 типа. На основании этого документа назначение сахароснижающих препаратов должно проводиться персоналифицировано в зависимости от главенствующей клинической ситуации с предварительной оценкой со-

стояния сердечно-сосудистой системы. Изменение образа жизни, включая контроль массы тела и физической активности – основополагающие принципы ведения пациентов СД 2, препаратом первой линии медикаментозной терапии остается метформин (при отсутствии противопоказаний). У пациентов с ХСН предпочтение следует отдать группе препаратов иНГЛТ-2 с доказанными преимуществами в отношении ХСН при адекватной скорости клубочковой фильтрации.

При недостижении целевого гликированного гемоглобина (HbA1c) интенсификация терапии достигается добавлением препаратов других групп с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью – агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1) или препаратов других классов: ингибиторов дипептидилпептидазы-4, кроме саксаглиптина, базальный инсулин, препараты сульфонилмочевины последней генерации с низким риском гипогликемии; не рекомендуется назначение тиазолидиндионов [5].

В рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (РАЭ, 2019) в рамках персонализации выбора сахароснижающих препаратов у больных с ХСН или с высоким риском ее развития рекомендуется использовать иНГЛТ-2 в составе сахароснижающей терапии. У больных с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска

преимущество имеет назначение иНГЛТ-2 или арГПП-1. В то же время у пациентов в ежедневной клинической практике применение этой группы препаратов имеет ограничения по возрасту; врачу необходимо учитывать риск развития гиповолемии и ортостатической гипотензии, мочевой инфекции. Использование иНГЛТ-2 нецелесообразно при выраженной инсулиновой недостаточности [1].

Таким образом, выбор оптимальной сахароснижающей терапии с доказанной эффективностью с учетом состояния сердечно-сосудистой системы, позволяет лечащему врачу быть уверенным в эффективном контроле гликемии и уменьшении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов СД 2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Материал поступил в редакцию: 02.08.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). М., 2019. DOI: 10.14341/DM221S1.
2. Bailey C., Gross J., Hennicken D., et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial // BMC Med. 2013. Vol. 11. P.43.
3. Baker W.L., Smyth L.R., Riche D.M., et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis // Am. Soc. Hypertens. 2014. Vol. 8. №4. P.269-275.
4. Bolinder J., Ljunggren O., Kullberg J., et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P.1020-1031.
5. Davies M.Y., Alessio D.A., Fradkin J., et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). EASD, ADA 2018 // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. P.2669-701. DOI: 10.2337/dci18-003.
6. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. №7. P.1108-1114. DOI: 10.2337/dc16-0330
7. Ferrannini G., Hach T., Crowe S., et al. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. №9. P.1730-1735.
8. Filippatos T., Elisaf M. High density lipoprotein and cardiovascular diseases // World J. Cardiol. 2013. Vol. 5. P.210-214.
9. Fonseca V.A. Ongoing clinical trials evaluating the cardiovascular safety and efficacy of therapeutic approaches to diabetes mellitus // Am J. Cardiol. 2011. Vol. 108 (3 Suppl). P.52B-8B.
10. Giacconi A., Sorice G., Muscogiuri G. Glucose toxicity: the leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes – mechanisms and potentials for treatment // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2009. Vol. 19. №5. P.365-377.
11. Greenberg B.H., Abraham W.T., Albert N.M., et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) // Am Heart J. 2007. Vol. 154. P.277-278.
12. He J., Ogden L.G., Bazzano L.A., et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study // Arch Intern Med. 2001. №161. P.996-1002.
13. Hoeben E., De Winter W., Neyens M., et al. // Clin. Pharmacokinet. 2016. Vol. 55. №2. P.209-223.
14. Kalra S., Singh V., Nagrle D. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Glomerulus: A Review // Adv. Ther. 2016. Vol. 33. №9. P.1502-1518. DOI: 10.1007/s12325-016-0379-5.
15. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study // Am J. Cardiol. 1974. Vol. 34. P.29-3411.
16. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study // JAMA. 1979. Vol. 241. P.2035-2038.
17. Lambers Heerspink H., Zeeuw De, Wie L., et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol. 15. P.853-862.
18. Lombardi C., Spigoni V., Gorga E., Dei Cas A. Novelinsight into the dangerous connection between diabetes and heart failure // Herz. 2016. Vol. 41. №3. P.201-207. DOI: 10.1007/s00059-016-4415-7.
19. Lопасчук G.D., Verma S. Empagliflozin’s fuel hypothesis: not so soon // Cell. Metab. 2016. Vol. 24. №2. P.200-202.
20. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. №21. P.2099. DOI: 10.1056/NEJMc1712572.
21. Perkovic V., de Zeeuw D., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials // Lancet Diabetes Endocrinol. 2018. Vol. 6. №9. P.691-704. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4.
22. Rajeev S.P., Cuthbertson D.J., Wilding J.P. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition // Diabetes Obes. Metab. 2016. Vol. 18. №2. P.125-134.
23. Sahasrabudhe V., Terra S.G., Fountaine R.J., et al. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertugliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus // J Clin Pharmacol. 2017. Vol. 57. №11. P.1432-1443. DOI: 10.1002/jcph.955.
24. Saleem F. Dapagliflozin: Cardiovascular Safety and Benefits in Type 2 Diabetes Mellitus // Cureus. 2017. Vol. 9. №10. P.1751.
25. Scheen A.J., Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence // Diabetes Metab. 2014. Vol. 40 (6 Suppl 1). P.4-11.
26. Seifalian A., Filippatos T., Joshi J., Mikhailidis D. Obesity and arterial compliance alterations // Curr. Vasc. Pharmacol.

2010. Vol. 8. P.155-168.

27. Sha S.D., Polidori T., et al. Effect of the sodium glucose co transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol.16. №11. P.1087-1095.

28. Shah N., Deeb W., Choksi R., Epstein B. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Pharmacotherapy.* 2012. Vol. 32. P.80-94.

29. Terami N., Ogawa D., Tachibana H., Hatanaka T., et al.

Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. №6. P. e100777. DOI: 10.1371/journal.pone.0100777.

30. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // *N Engl J. Med.* 2019. Vol. 380. №4. P.347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.

31. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. P.2117-2128.

REFERENCES

1. Standartsof Specialized Diabetes Care / Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th Edition (revised). Moscow, 2019. DOI: 10.14341/DM221S1. (in Russian).

2. Bailey C., Gross J., Hennicken D., et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial // *BMC Med.* 2013. Vol. 11. P.43.

3. Baker W.L., Smyth L.R., Riche D.M., et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis // *Am. Soc. Hypertens.* 2014. Vol. 8. №4. P.269-275.

4. Bolinder J., Ljunggren O., Kullberg J., et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P.1020-1031.

5. Davies M.Y., Alessio D.A., Fradkin J., et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *EASD, ADA 2018 // Diabetes Care.* 2018. Vol. 41. P.2669-701. DOI: 10.2337/dci18-003.

6. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39. №7. P.1108-1114. DOI: 10.2337/dci16-0330

7. Ferrannini G., Hach T., Crowe S., et al. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. №9. P.1730-1735.

8. Filippatos T., Elisaf M. High density lipoprotein and cardiovascular diseases // *World J. Cardiol.* 2013. Vol. 5. P.210-214.

9. Fonseca V.A. Ongoing clinical trials evaluating the cardiovascular safety and efficacy of therapeutic approaches to diabetes mellitus // *Am J. Cardiol.* 2011. Vol. 108 (3 Suppl). P.52B-8B.

10. Giaccari A., Sorice G., Muscogiuri G. Glucose toxicity: the leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes – mechanisms and potentials for treatment // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009. Vol. 19. №5. P.365-377.

11. Greenberg B.H., Abraham W.T., Albert N.M., et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) // *Am Heart J.* 2007. Vol. 154. P.277-278.

12. He J., Ogden L.G., Bazzano L.A., et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study // *Arch Intern Med.* 2001. №161. P.996-1002.

13. Hoeben E., De Winter W., Neyens M., et al. // *Clin. Pharmacokinet.* 2016. Vol. 55. №2. P.209-223.

14. Kalra S., Singh V., Nagrle D. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Glomerulus: A Review // *Adv. Ther.* 2016. Vol. 33. №9. P.1502-1518. DOI: 10.1007/s12325-016-0379-5.

15. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in

congestive heart failure: the Framingham study // *Am J. Cardiol.* 1974. Vol. 34. P.29-3411.

16. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study // *JAMA.* 1979. Vol. 241. P.2035-2038.

17. Lambers Heerspink H., Zeeuw De, Wie L., et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. P.853-862.

18. Lombardi C., Spigoni V., Gorga E., Dei Cas A. Novelinsight into the dangerous connection between diabetes and heart failure // *Herz.* 2016. Vol. 41. №3. P.201-207. DOI: 10.1007/s00059-016-4415-7.

19. Lopaschuk G.D., Verma S. Empagliflozin's fuel hypothesis: not so soon // *Cell. Metab.* 2016. Vol. 24. №2. P.200-202.

20. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377. №21. P.2099. DOI: 10.1056/NEJMc1712572.

21. Perkovic V., de Zeeuw D., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6. №9. P.691-704. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4.

22. Rajeev S.P., Cuthbertson D.J., Wilding J.P. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition // *Diabetes Obes. Metab.* 2016. Vol. 18. №2. P.125-134.

23. Sahasrabudhe V., Terra S.G., Fountaine R.J., et al. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertugliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus // *J Clin Pharmacol.* 2017. Vol. 57. №11. P.1432-1443. DOI: 10.1002/jcph.955.

24. Saleem F. Dapagliflozin: Cardiovascular Safety and Benefits in Type 2 Diabetes Mellitus // *Cureus.* 2017. Vol. 9. №10. P.1751.

25. Scheen A.J., Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence // *Diabetes Metab.* 2014. Vol. 40 (6 Suppl 1). P.4-11.

26. Seifalian A., Filippatos T., Joshi J., Mikhailidis D. Obesity and arterial compliance alterations // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010. Vol. 8. P.155-168.

27. Sha S.D., Polidori T., et al. Effect of the sodium glucose co transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol.16. №11. P.1087-1095.

28. Shah N., Deeb W., Choksi R., Epstein B. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Pharmacotherapy.* 2012. Vol. 32. P.80-94.

29. Terami N., Ogawa D., Tachibana H., Hatanaka T., et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. №6. P. e100777. DOI: 10.1371/journal.pone.0100777.

30. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // *N Engl J. Med.* 2019. Vol. 380. №4. P.347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.

31. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. P.2117-2128.

Информация об авторах:

Хамнуева Лариса Юрьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 8(3952)407884, e-mail:hamnueval@mail.ru, ORCID:0000-0001-6296-898X, SPIN: 4933-3080; Хантакова Екатерина Александровна – к.м.н., ассистент, кафедра эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 8(3952)407884, e-mail: hantakovaea@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8180-6238, SPIN: 1518-6606; Андреева Лариса Сергеевна – к.м.н., доцент, кафедра эндокринологии, клинической фармакологии и

иммунологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 8(3952)407884, e-mail: andreeva_larisa_@mail.ru, ORCID:0000-0003-4687-0004; SPIN: 2221-7452.

Information About the Authors:

Larisa Yurena Khamnueva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology, Irkutsk State Medical University, tel. 8(3952)407884, e-mail: hamnueval@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6296-898X, SPIN: 4933-3080; Ekaterina Alexandrovna Khantakova – PhD, Assistant of Department of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology, Irkutsk State Medical University, tel. 8(3952)407884, e-mail: hantakovaea@mail.ru, ORCID:0000-0002-8180-6238, SPIN: 1518-6606; Larisa Sergeevna Andreeva – PhD, Docent of Department of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology, Irkutsk State Medical University, tel. 8(3952)407884, e-mail: andreeva_larisa_@mail.ru, ORCID:0000-0003-4687-0004; SPIN: 2221-7452

© БЕРСЕНЕВ Г.А., ИЛЬЧИЧЁВА Е.А., БУЛГАТОВ Д.А. – 2019
УДК:616.447:616.71]-036.6-039.42

DOI: 10.34673/ismu.2019.10.65.002

К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРЕТИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Берсенов Г.А., Ильичёва Е.А., Булгатов Д.А.
(Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия)

Резюме. Третичный гиперпаратиреоз – заболевание, в основе которого лежит формирование автономно функционирующей аденомы околощитовидной железы и увеличение выработки ПТГ с развитием гиперкальциемии на фоне длительно существующего вторичного гиперпаратиреоза. Данный обзор литературы посвящен вопросам диагностики и лечения третичного гиперпаратиреоза. Обзор включает разделы: определение понятия третичного гиперпаратиреоза; возможности дифференциальной диагностики различных форм гиперпаратиреоза; хирургическое лечение третичного гиперпаратиреоза. Целью данного обзора литературы является изучение имеющихся на сегодняшний день данных о понятии, диагностике и лечении третичного гиперпаратиреоза. Обзор литературы выполнен в англоязычных базах данных MEDLINE (Pubmed), Scopus, Cochlearlibrary, используя ключевые слова: «secondary hyperparathyroidism diagnosis treatment», «tertiary hyperparathyroidism diagnosis treatment», «development of tertiary hyperparathyroidism from secondary hyperparathyroidism», «surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism». Так же был выполнен поиск в русскоязычной базе данных eLibrary, используя ключевые слова: «вторичный гиперпаратиреоз диагностика лечение», «третичный гиперпаратиреоз диагностика, лечение», «прогрессирование вторичного гиперпаратиреоза», «хирургическое лечение третичного гиперпаратиреоза». Критерием отбора являлся возраст статей не старше 15 лет от момента публикации. Как отсутствие единого понимания данной проблемы, так и отсутствие специфических диагностических проб и рекомендаций по лечению говорит о необходимости дальнейшего изучения третичного гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: гиперпаратиреоз; третичный гиперпаратиреоз; хроническая болезнь почек; трансплантация почки; дифференциальная диагностика; хирургическое лечение.

IN REFERENCE TO THE DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM

Bersenev G.A., Ilyicheva E.A., Bulgatov D.A.
(Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia)

Summary. Tertiary hyperparathyroidism is a disease based on the formation of an autonomously functioning parathyroid adenoma and an increase in PTH production with the development of hypercalcemia against the background of long-existing secondary hyperparathyroidism. This literature review focuses on the diagnosis and treatment of tertiary hyperparathyroidism. The review includes sections: definition of tertiary hyperparathyroidism; differential diagnosis of various forms of hyperparathyroidism; surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism. The purpose of this review of the literature is to study the currently available data on the concept, diagnosis and treatment of tertiary hyperparathyroidism. A literature review was carried out in the English-language databases MEDLINE (Pubmed), Scopus, Cochlear library, using the key words: “secondary hyperparathyroidism diagnosis treatment”, “tertiary hyperparathyroidism diagnosis treatment”, “development of tertiary hyperparathyroidism from secondary hyperparathyroidism”, “surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism”. A search was also performed in the Russian-language eLibrary database using the keywords: “secondary hyperparathyroidism diagnosis treatment”, “tertiary hyperparathyroidism diagnosis, treatment”, “progression of secondary hyperparathyroidism”, “surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism”. The selection criterion was the age of articles no older than 15 years from the date of publication. Both the lack of a common understanding of this problem, and the lack of specific diagnostic tests and treatment recommendations suggest the need for further study of tertiary hyperparathyroidism.

Key words: hyperparathyroidism; tertiary hyperparathyroidism; chronic kidney disease; kidney transplantation; differential diagnosis; surgical treatment.

Понятие третичного гиперпаратиреоза

Гиперпаратиреоз (ГПТ) – это синдром, который включает в себя гиперпродукцию паратиреоидного гормона (ПТГ) основными клетками околощитовидных желез, нарушение фосфорно-кальциевого обмена и поражение органов-мишеней (почки, костная ткань). Гиперпродукция ПТГ может возникать как автономно (независимо от уровня кальция крови), так и в ответ на физиологические стимулы [5].

В зависимости от различных патогенетических механизмов выделяют первичный, вторичный и третичный гиперпаратиреоз. Основные характеристики различных

видов гиперпаратиреоза представлены в таблице 1.

Первое употребление термина «третичный гиперпаратиреоз» относится к 1963 году. В «Медицинском журнале Новой Англии» St.Goar опубликовал клинический случай о пациентке, у которой на фоне хронической болезни почек сформировалась функциональная автономия ткани околощитовидной железы и развилась аденома околощитовидной железы [13].

На сегодняшний день нет единого общепринятого определения третичного гиперпаратиреоза (ТГПТ). В русскоязычных источниках под ТГПТ понимается развитие автономно функционирующей аденомы около-