

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

22
2013

эндокринология №2

Обзор

Антигенспецифическая терапия при сахарном диабете 1 типа

Препараты тиоктовой кислоты в лечении диабетической нейропатии

Клиническая эффективность

Проблема взаимозаменяемости препаратов L-тироксина

Производные сульфонилмочевины: акцент на гликлазиде МВ

Роль фиксированной комбинации пероральных сахароснижающих препаратов в контроле гликемии

Применение Актовегина у больных сахарным диабетом 2 типа

Медицинский форум

IX Московский городской съезд эндокринологов
«Эндокринология столицы – 2013»

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ
Общественная организация Российская ассоциация эндокринологов

VI Всероссийский диабетологический конгресс
**«Сахарный диабет в XXI веке –
время объединения усилий»**
19–22 мая 2013 г., Москва

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе VI Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий».

За прошедшее десятилетие конгресс стал престижным медицинским форумом, вносящим значительный вклад в развитие современной диабетологии, освещающим новейшие и самые перспективные достижения медицинской науки. В работе конгресса примут участие более 1000 специалистов различного уровня – от руководителей министерств и ведомств, академиков и профессоров, менеджеров фармацевтических предприятий до начинающих практикующих врачей, молодых ученых, интернов и студентов медицинских и фармацевтических вузов. Активными его участниками являются представители разных областей медицины: эндокринологи, диабетологи, детские эндокринологи, кардиологи, нефрологи, гастроэнтерологи, хирурги, трансплантологи и врачи других смежных специальностей из всех регионов Российской Федерации и зарубежных стран. Традиционно конгресс будет сопровождать выставка отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского назначения, а также современных информационных технологий. Широкое использование современных информационных технологий в работе конгресса – телеконференции, интерактивные лекции и видеотрансляции заседаний – будет способствовать решению одной из основных задач конгресса – доведению актуальной информации до максимального числа заинтересованных специалистов во всех регионах Российской Федерации.

Место проведения: здание Президиума Российской академии наук (г. Москва, Ленинский проспект, 32А).

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

1. Эпидемиология и регистр сахарного диабета.
2. Генетика и протеомика сахарного диабета и его осложнений. Перспективы развития персонализированной медицины с использованием современных молекулярных технологий.
3. Инновационные технологии в лечении сахарного диабета.
4. Современная тактика диагностики и лечения осложнений сахарного диабета:
 - диабетическая ретинопатия;
 - диабетическая нефропатия;
 - сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения;
 - диабетическая нейропатия;
 - синдром диабетической стопы;
 - острые осложнения сахарного диабета.
5. Профилактика сахарного диабета и его осложнений. Сахарный диабет и ожирение.
6. Сахарный диабет и артериальная гипертензия.
7. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет.
8. Сахарный диабет у детей и подростков.
9. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностическая и лечебная концепции.
10. Помповая инсулинотерапия.
11. Программы обучения больных сахарным диабетом.
12. Достижения интервенционной кардиологии.
13. Периоперационное ведение больных с сахарным диабетом.
14. Сахарный диабет и онкология.
15. Конкурс молодых ученых (до 35 лет).

В рамках конгресса организована секция «Молодые ученые» с конкурсом научных работ (к участию приглашаются авторы научных работ в возрасте до 35 лет)

КОНТАКТЫ ОРГКОМИТЕТА:

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ России, научно-организационный отдел

Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

Тел.: (499) 129-01-24, тел./факс: (499) 126-33-06

E-mail: post@endocrincentr.ru, официальный сайт: www.endocrincentr.ru

Эффективная
фармакотерапия. 22/2013.
Эндокринология. № 2

Генеральный директор
издательского дома
Группы компаний «Медфорум»
А. СИНИЧКИН
(sinmed1@mail.ru)

Руководитель проекта
Г. МАНУКЯН
(pharmprojekt@yandex.ru)

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Шеф-редактор
О. ПАРПЛАРА

Журналист
А. ЛОЗОВСКАЯ

Дизайнер
Т. АФОНЬКИН

Корректор
Е. САМОЙЛОВА

Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.М. МКРТУМЯН,
научный редактор журнала (Москва)
М.Б. АНЦИФЕРОВ (Москва)
И.А. БОНДАРЬ (Новосибирск)
Г.Р. ГАЛСТЯН (Москва)
С.В. ДОГАДИН (Красноярск)
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК (Екатеринбург)
Е.Л. НАСОНОВ (Москва)
А.А. НЕЛАЕВА (Тюмень)
В.А. ПЕТЕРКОВА (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА (Москва)
О.М. СМЕРНОВА (Москва)
В.П. СМЕТНИК (Москва)
В.А. ТЕРЕЩЕНКО (Москва)
М.В. ШЕСТАКОВА (Москва)
Ю.Ш. ХАЛИМОВ (Санкт-Петербург)

© Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»
ISSN 2307-3586
127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Отпечатано в типографии
ООО «Издательство Юлис»
Тираж: 17 500 тыс. экз.

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Любое воспроизведение
материалов и их фрагментов возможно только
с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Содержание

Обзор

- Ю.В. АЛЕКСЕЕВА, Т.В. НИКОНОВА
Антигенспецифическая терапия при сахарном диабете 1 типа 4

Клиническая эффективность

- М.А. ДЕМИДОВА
Проблема взаимозаменяемости препаратов L-тироксина 8

Сахароснижающая терапия

- А.М. МКРТУМЯН
Эффективный и безопасный контроль гликемии
у больных сахарным диабетом 2 типа при применении
фиксированной комбинации пероральных сахароснижающих препаратов 14
- О.М. СМЕРНОВА, И.В. КОНОНЕНКО
Производные сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета 2 типа:
фокус на Диабетон МВ 20

Осложнения сахарного диабета

- М.Н. ДАДАШЕВА, Л.А. ПОДРЕЗОВА
Применение Актотегины у больных с сахарным диабетом 2 типа 30
- И.А. БОНДАРЬ, Е.А. КОРОЛЕВА
Альфа-липоевая кислота (Эспа-Липон) –
доказательства эффективности лечения диабетической нейропатии 38

Медицинский форум

- IX Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы – 2013»
Пленарное заседание «От первых исследований до инновационных
технологий в контроле сахарного диабета» 46
- Круглый стол «Практические аспекты терапии сахарного диабета 2 типа» 56

Scientific editor

A.M. MKRTUMYAN

Editorial council

M.B. ANTSIFEROV
I.A. BONDAR
S.V. DOGADIN
G.R. GALSTYAN
Yu.Sh. KHALIMOV
O.M. LESNYAK
Ye.L. NASONOV
A.A. NELAYEVA
V.A. PETERKOVA
N.A. PETUNINA
M.V. SHESTAKOVA
V.P. SMETNIK
O.M. SMIRNOVA
V.A. TERESCHENKO
V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Publishing House**

ISSN 2307-3586
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422
Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN,
sinmed1@mail.ru

Advertising manager

G. MANUKYAN
pharmprojekt@yandex.ru

Managing editor

O. PARPARA,
1redaktor@webmed.ru

Contents

Review

- Yu.V. ALEKSEYEVA, T.V. NIKONOVA
Antigen-specific therapy in type 1 diabetes mellitus 4

Clinical efficacy

- M.A. DEMIDOVA
Interchangeability of different levothyroxine preparations 8

Hypoglycemic therapy

- A.M. MKRTUMYAN
Fixed combination of oral antidiabetics for the effective and safe glycemic control in type 2 diabetic patients 14
- O.M. SMIRNOVA, I.V. KONONENKO
Sulfonylureas for the treatment of type 2 diabetes mellitus: focus at Diabeton MR 20

Complications of diabetes mellitus

- M.N. DADASHEVA, L.A. PODREZOVA
Actovegin in patients with type 2 diabetes mellitus 30
- I.A. BONDAR, Ye.A. KOROLYOVA
Alpha-lipoic acid (Espa-Lipon): evidence-based efficacy of treatment of diabetic neuropathy 38

Medical forum

- The IXth Moscow City Endocrinology Congress 'Capital City Endocrinology'*
Plenary meeting 'From the first experiments to innovative methods of diabetes control' 46
- Panel discussion 'Practical aspects of treating diabetes mellitus' 56

VI ВСЕРОССИЙСКИЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС



«Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий»

19–22 мая 2013 г., Москва

Уважаемые коллеги!

В 2013 году Москва в шестой раз станет местом проведения одного из наиболее значимых событий эндокринологического сообщества – очередного Всероссийского диabetологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий».

Конгресс пройдет в здании Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А.

19 мая с 9.00 начнется регистрация участников и откроется выставка конгресса, на которой будут представлены современные лекарственные средства и изделия медицинского назначения, новые информационные технологии и специализированные печатные и электронные издания.

Поистине историческим станет проведение в первый день конгресса образовательной программы «Highlights of ENDO», или «Вестник Эндокринологического общества США». В программе, подготовленной в тесном сотрудничестве с Российской ассоциацией эндокринологов, американские коллеги представят вашему вниманию наиболее интересные лекции последнего ежегодного конгресса Американского эндокринологического общества. Мероприятие откроет выступление президента Американского эндокринологического общества профессора Уильяма Янга (William F. Young Jr., M.D., M.Sc.).

20 мая в 9.00 состоится пленарная лекция академика РАН и РАМН профессора И.И. Дедова. Выступление профессора И.И. Дедова станет торжественным открытием научной программы VI Всероссийского диabetологического конгресса. Повестка дня чрезвычайно насыщена. С яркими докладами выступят ведущие отечественные и зарубежные специалисты-диabetологи.

Завершит день выступление французского ученого, профессора Бриджит Делемер, в котором она поделится европейским опытом создания и ведения регистров эндокринных заболеваний на примере регистра гипоталамо-гипофизарных опухолей.

21 мая будет посвящено вопросам лечения сахарного диабета и его осложнений, а также сохранения репродуктивного здоровья. Вторая половина дня пройдет под знаменем борьбы с ожирением. В 16.00 состоится открытие первого в России Дня борьбы с ожирением, в ходе заседания выступят ведущие специалисты в области лечения ожирения, врачи диетологи и эндокринологи. Гости смогут пройти экспресс-диагностику метаболических нарушений, состоится пресс-конференция.

Последний день работы конгресса – 22 мая – станет Днем Италии в России. Этот день ознаменуется выступлениями ведущих ученых из Милана по вопросам патофизиологии и лечения сахарного диабета 2 типа.

Завершит день торжественное закрытие и праздничный концерт.

Контактная информация оргкомитета конгресса
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, научно-организационный отдел

Тел.: (499) 129-01-24
Тел./факс: (499) 126-33-06

www.endocrincentr.ru
post@endocrincentr.ru



Антигенспецифическая терапия при сахарном диабете 1 типа

Ю.В. Алексеева, Т.В. Никонова

Адрес для переписки: Татьяна Васильевна Никонова, tatiana_nikonova@mail.ru

Сахарный диабет (СД) 1 типа – заболевание, в основе которого лежит аутоиммунная деструкция бета-клеток поджелудочной железы. Учитывая аутоиммунную природу СД 1 типа, наиболее перспективным направлением патогенетического лечения этого заболевания на сегодняшний день является иммунотерапия.

В настоящем обзоре рассматривается один из видов иммунотерапии – антигенспецифическая иммунотерапия, приводятся результаты международных исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, вакцинация, GAD65, Hsp60, инсулин, Diatyd, DiaPer277

Сахарный диабет (СД) 1 типа – заболевание, в основе которого лежит прогрессирующая аутоиммунная деструкция бета-клеток поджелудочной железы. Сегодня наиболее перспективным направлением патогенетического лечения СД 1 типа считается иммунотерапия.

Первые попытки применения иммуносупрессивной терапии с целью сохранения функции бета-клеток предпринимались еще в 1980-х гг. Исследования по использованию циклоспорина А и азатиоприна показали обратимый характер впервые выявленного СД 1 типа [1]. Однако в связи с развитием значительного количества побочных эффектов возможности применения этих пре-

паратов в клинической практике оказались ограничены.

Иммунотерапевтический подход можно условно разделить на антигенспецифический и антигеннеспецифический. Под антигенспецифической иммунотерапией понимают создание иммунологической толерантности к собственным антигенам путем селективной инактивации аутореактивных Т-клеток, не нарушая нормальную функцию иммунной системы.

Инсулин, глутаматдекарбоксилаза (ГДК), аутоантигены (ауто-АГ) глиальных клеток считаются наиболее ранними предикторами развития СД 1 типа. Учитывая, что на сегодняшний день главный антиген, отвечающий за запуск аутоиммунной агрессии при

СД 1 типа, не определен, для создания вакцин было выбрано несколько аутоАГ. Стратегия вакцинации при СД 1 типа основана на использовании либо всего антигена, либо наиболее иммуногенного эпитопа антигена [2].

Инсулин

Инсулин рассматривается как один из основных аутоАГ при СД 1 типа, в связи с чем в ряде исследований его начали применять с целью профилактики СД 1 типа. Первые эксперименты на линии NOD-мышей продемонстрировали протекторный эффект применения перорального (п/о) инсулина [1].

Первые исследования по профилактическому применению инсулина у людей проходили в Джослинском центре сахарного диабета (Joslin Diabetes Center) (США), а также в больнице Мюнхена. В первом исследовании 5 родственников 1-й степени родства с высоким риском развития СД 1 типа получали каждые 9 месяцев в течение 5 дней внутривенно (в/в) инсулин, сочетая с ежедневными подкожными (п/к) инъекциями инсулина [3]. По прошествии трех лет у 1 из 5 пациентов, получавших инсулин, и у всех 7, отказавшихся от лечения, развился СД 1 типа. Общий срок наблюдения составил 7 лет

[3, 4]. Критерии включения во второе исследование были схожи. 1736 родственников пациентов, больных СД 1 типа, были обследованы на наличие антител к островковым клеткам (ICA, islet cell antibodies). У 64 испытуемых (3,7%) титр ICA был больше 20 Ед; из них 17 (27%) имели низкую секрецию инсулина (менее 5% в 1-й фазе). Эти 17 человек удовлетворяли критериям отбора. В этом исследовании инсулин человека вводили путем в/в непрерывной инфузии в течение 7 дней (каждые 12 месяцев) с последующими ежедневными п/к инъекциями в течение 6 месяцев. В группе лечения у 3 из 7 пациентов, в контрольной группе у 6 из 7 за 7,1 года наблюдения развился клинически явный диабет. Манифестация СД в группе лиц, получавших инсулин, наступила позже (через $5,0 \pm 0,9$ лет), чем в контрольной группе (через $2,3 \pm 0,7$ лет) ($p < 0,03$). Титры антител (ICA, антитела к ГКД, IA2) оставались неизменными [5]. Таким образом, оба исследования показали схожие результаты, однако малая выборка исследуемых не позволила сделать точных выводов.

Полученные результаты послужили основанием для проведения более глобальных исследований. Была инициирована III фаза клинического исследования, известного как Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1, Исследование профилактики сахарного диабета 1 типа). Целью исследования было предотвращение развития СД 1 типа у лиц повышенного риска. В него вошли родственники больных СД 1 типа 1-й и 2-й степени родства с положительными ICA. Результаты исследования не показали ожидаемой эффективности [6, 7]. Разочаровывающие результаты были получены и в некоторых других исследованиях – в финском исследовании DIPP (Diabetes Prediction and Prevention – Прогнозирование и профилактика сахарного диабета), в котором инсулин вводился интраназально детям с высоким иммунологическим риском раз-

вития СД 1 типа [8], в исследовании Immunotherapy Diabetes (IMDIAB VII, Иммунотерапия сахарного диабета) [9]. Также не было установлено каких-либо преимуществ в торможении снижения функции бета-клеток в исследовании, проведенном во Франции, у пациентов с недавно диагностированным СД 1 типа, которые получали п/о 7,5 мг/в день или 2,5 мг/день инсулина или плацебо в дополнение к подкожной инсулинотерапии на протяжении года [10].

В настоящее время проводится исследование Intranasal Insulin Trial II – Исследование интраназального введения инсулина II (INIT II). В уже завершеном исследовании INIT I была доказана безопасность интраназального инсулина [11].

Белки теплового шока

Перспективным направлением является изучение возможности применения вакцин на основе белков теплового шока. Белки теплового шока (heat shock proteins, Hsp) – это класс функционально сходных белков, экспрессия которых усиливается при неблагоприятных для клетки факторах. Белки теплового шока рассматриваются как аутоАГ при СД 1 типа. Несмотря на то что Hsp60 не считается диагностическим маркером при СД 1 типа, проводящиеся широкомасштабные исследования позволяют предполагать, что белки теплового шока играют определенную роль в развитии этого заболевания. Была выделена наиболее иммуногенная часть белка, состоящая из 24 аминокислотных остатков, – p277. Привитие фрагмента Hsp60 p277 здоровым мышам индуцировало аутоиммунный ответ в бета-клетках [2]. Доказательства того, что Hsp60 является бета-клеточным аутоАГ при СД 1 типа, были также получены у человека [12, 13].

Была создана вакцина DiaPer277 (Andromedabiotech, Израиль), представляющая собой синтетический пептидный аналог p277 на основе белка теплового шока.

В доклинических испытаниях и в I фазе клинических испытаний доказана безопасность DiaPer277. Затем последовали II фазы испытаний. Одно из исследований (Израиль) включало 35 взрослых мужчин с СД 1 типа (менее 6 месяцев) с базальным уровнем С-пептида более 0,1 нмоль/л. В группе лечения (1 мг DiaPer277) были отмечены более стабильные показатели стимулированного С-пептида в отличие от неуклонного снижения в группе плацебо в течение 10 месяцев [14, 15]. Исследование было расширено, и пациенты повторно рандомизированы. Исследуемые из группы плацебо перешли в группу лечения и наоборот, либо продолжали принимать DiaPer277. В группе, продолжающей принимать DiaPer277, потребность в экзогенном инсулине снизилась на 20%, при этом средние уровни HbA1c были сопоставимы во всех группах (около 7,5%) [15, 16].

В другое исследование вошли лица женского пола (всего 64 пациентки). Участницы были рандомизированы в группы, получающие 0,04; 0,2; 1,0 мг DiaPer277 или плацебо. Наиболее эффективной была признана доза 1,0 мг. Показана статистически значимая сохранность уровня базального ($p = 0,021$) и глюкагонстимулированного С-пептида ($p = 0,0031$) спустя 12 месяцев в этой группе [15, 16].

В исследовании, проведенном в Венгрии, 50 взрослых пациентов были рандомизированы в группы, получающие 0,2; 1,0; 2,5 мг DiaPer277 либо плацебо. Была отмечена некоторая тенденция к сохранению уровня стимулированного С-пептида в группах 0,2 и 1,0 мг препарата. В группах 2,5 мг и плацебо отмечены статистически значимые потери уровня С-пептида [17].

Похожее исследование проводилось в Бельгии. В эксперимент вошли лица с длительностью СД 1 типа около 42 месяцев. Изучались дозы DiaPer277 0,2; 1,0; 2,5 мг. По итогам, уровень глюкагонстимулированного С-пептида снизился во всех группах, за исключением группы, принимаю-



щей 2,5 мг препарата [18]. Следует отметить, что статистически значимое снижение уровня С-пептида ($p < 0,05$) было отмечено только в группе плацебо.

Изучение безопасности и эффективности DiaPer277 проводилось и у детей с СД 1 типа. Было проведено два исследования, одно в Венгрии, другое в Израиле (значимых различий в дозах экзогенного инсулина и уровнях HbA1c не было) [19].

По результатам анализа исследований II фазы можно сделать вывод о сохранении функции бета-клеток у взрослых с впервые диагностированным СД 1 типа, но не у детей.

Было начато исследование III фазы DIA-AID (DiaPer277* – Arresting Immune Diabetes – Остановка развития аутоиммунного сахарного диабета с помощью DiaPer277*) в 40 клиниках по всему миру. В исследование включались лица обоих полов в возрасте от 16 до 45 лет с длительностью СД 1 типа не более 3 месяцев и уровнем С-пептида выше 0,22 нмоль/л [15]. В итоге было рандомизировано 457 пациентов. Пациенты получали всего 9 инъекций по 1,0 мг DiaPer277 либо плацебо в течение 21 месяца. На настоящий момент проводится 2-й этап исследования – DIA AID 2 [20]. В фазу расширения включали пациентов, которые завершили предыдущее исследование и у которых при этом сохранилась остаточная функция бета-клеток.

Глутаматдекарбоксилаза

Вакцины на основе глутаматдекарбоксилазы (ГДК) – еще один прогрессивный метод антигенспецифической иммунотерапии. Хорошо известно, что антитела к ГДК определяют примерно у 60% пациентов с впервые выявленным СД 1 типа [21]. ГДК – белок, от-

ветственный за превращение глутамата в гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и CO_2 .

При введении рекомбинантной ГДК-65 линии NOD-мышей внутрибрюшинно было установлено торможение развития СД 1 типа по сравнению с группой контроля [22].

Была создана вакцина, состоящая из ГДК-65 в комбинации с суспензией гидроксида магния и алюминия (Diamyd) [22]. В конце 1990-х гг. проведены доклинические испытания, доказывающие безопасность и эффективность вакцины Diamyd [23].

В начале 2000-х гг. начат основной этап клинических испытаний. По итогам исследований I фазы существенных неблагоприятных эффектов отмечено не было [23]. В исследованиях II фазы Diamyd применялся у взрослых с латентным аутоиммунным диабетом (latent autoimmune diabetes of adults, LADA), а также у детей и подростков с СД 1 типа. В одно из исследований вошли 47 взрослых с LADA, им подкожно вводился Diamyd в различных дозах (4, 20, 100 и 500 мкг) в 1-ю и 4-ю недели. В итоге уровни базального и стимулированного С-пептида повысились только в группе, получавшей 20 мкг, по сравнению с плацебо ($p = 0,0015$); уровни С-пептида (базальный и стимулированный) достоверно возросли к 24-й неделе по сравнению с исходными в этой же группе [24]. Спустя 5 лет базальные уровни С-пептида снизились как в группе плацебо, так и в группе, получавшей 500 мкг Diamyd. В группах, получающих 4, 20 и 100 мкг препарата, остаточный уровень С-пептида не снизился [22].

В 2008 г. началось исследование III фазы вакцины Diamyd в 63 клиниках. В него вошли пациенты 10–20 лет с уровнем С-пептида

выше 0,3 нг/мл и длительностью СД 1 типа менее 3 месяцев. Исследуемые были рандомизированы в 3 группы: первая получала Diamyd в 1, 30, 90, 270-й дни исследования; пациентам из второй группы препарат вводили в 1-й и 3-й дни, а плацебо – в 90-й и 270-й; участникам третьей группы вводилось только плацебо во все дни. Прогрессирующее снижение стимулированного С-пептида отмечалось во всех группах. По прошествии 15 месяцев существенных различий в среднесуточной дозе инсулина и уровнях гликированного гемоглобина (HbA1c) отмечено не было. Следует отметить, что в группу плацебо вошло большее количество пациентов старшего возраста. В июне 2011 г. было инициировано исследование III фазы в США [23].

Другое исследование проводилось с участием детей и подростков. В общей сложности в него вошли 70 испытуемых в возрасте 10–18 лет с впервые выявленным СД 1 типа. В группе лечения в 1-й и 30-й дни участники получали по 20 мг Diamyd. В результате через 15 месяцев значимого изменения уровня С-пептида отмечено не было; спустя 30 месяцев – значительно менее выраженное снижение уровня С-пептида в группе лечения по сравнению с плацебо. Таким образом, Diamyd в дозе 20 мкг может способствовать сохранению остаточной секреции инсулина, и наибольший потенциал эффективности следует ожидать у детей с длительностью заболевания менее трех месяцев [25]. В заключение отметим: большое число проводящихся в настоящее время исследований антигенспецифической иммунотерапии СД 1 типа внушает оптимизм в отношении появления в ближайшем будущем патогенетического лечения СД 1 типа. ☼

Литература

1. Phillips B., Trucco M., Giannoukakis N. Current state of type 1 diabetes immunotherapy: incremental advances, huge leaps, or more of the same? // Clin. Dev. Immunol. 2011. Vol. 2011. P. 432016.
2. Nicholas D., Odumosu O., Langridge W.H. Autoantigen based vaccines for type 1 diabetes // Discov. Med. 2011. Vol. 11. № 59. P. 293–301.

3. Кураева Т.Л., Титович Е.В., Петеркова В.А. Последние достижения и перспективы профилактики сахарного диабета 1 типа // Сахарный диабет. 2000. № 1. С. 26–32.
4. Keller R.J., Eisenbarth G.S., Jackson R.A. Insulin prophylaxis in individuals at high risk of type I diabetes // Lancet. 1993. Vol. 341. № 8850. P. 927–928.
5. Fùchtenbusch M., Rabl W., Grassl B. et al. Delay of type I diabetes in high risk, first degree relatives by parenteral antigen administration: the Schwabing Insulin Prophylaxis Pilot Trial // Diabetologia. 1998. Vol. 41. № 5. P. 536–541.
6. Diabetes Prevention Trial – Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. № 22. P. 1685–1691.
7. Sosenko J.M., Skyler J.S., Herold K.C. et al. The metabolic progression to type 1 diabetes as indicated by serial oral glucose tolerance testing in the Diabetes Prevention Trial-type 1 // Diabetes. 2012. Vol. 61. № 6. P. 1331–1337.
8. Nântö-Salonen K., Kupila A., Simell S. et al. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9651. P. 1746–1755.
9. Pozzilli P., Pitocco D., Visalli N. et al. No effect of oral insulin on residual beta-cell function in recent-onset type I diabetes (the IMDIAB VII). IMDIAB Group // Diabetologia. 2000. Vol. 43. № 8. P. 1000–1004.
10. Chaillous L., Lefèvre H., Thivolet C. et al. Oral insulin administration and residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: a multicentre randomised controlled trial. Diabète Insuline Orale group // Lancet. 2000. Vol. 356. № 9229. P. 545–549.
11. www.dvdc.org.au
12. Horváth L., Cervenak L., Oroszlán M. et al. Antibodies against different epitopes of heat-shock protein 60 in children with type 1 diabetes mellitus // Immunol. Lett. 2002. Vol. 80. № 3. P. 155–162.
13. Sobel D.O., Creswell K. Characterization of anti-islet cytotoxic human T-cell clones from patients with type 1 diabetes mellitus // Autoimmunity. 2006. Vol. 39. № 4. P. 323–332.
14. Raz I., Avron A., Tamir M. et al. Treatment of new-onset type 1 diabetes with peptide DiaPep277 is safe and associated with preserved beta-cell function: extension of a randomized, double-blind, phase II trial // Diabetes Metab. Res. Rev. 2007. Vol. 23. № 4. P. 292–298.
15. Eldor R., Kassem S., Raz I. Immune modulation in type 1 diabetes mellitus using DiaPep277: a short review and update of recent clinical trial results // Diabetes Metab. Res. Rev. 2009. Vol. 25. № 4. P. 316–320.
16. Fischer B., Elias D., Bretzel R.G., Linn T. Immunomodulation with heat shock protein DiaPep277 to preserve beta cell function in type 1 diabetes – an update // Expert Opin. Biol. Ther. 2010. Vol. 10. № 2. P. 265–272.
17. Schloot N.C., Meierhoff G., Lengyel C. et al. Effect of heat shock protein peptide DiaPep277 on beta-cell function in paediatric and adult patients with recent-onset diabetes mellitus type 1: two prospective, randomized, double-blind phase II trials // Diabetes Metab. Res. Rev. 2007. Vol. 23. № 4. P. 276–285.
18. Huurman V.A., Decochez K., Mathieu C. et al. Therapy with the hsp60 peptide DiaPep277 in C-peptide positive type 1 diabetes patients // Diabetes Metab. Res. Rev. 2007. Vol. 23. № 4. P. 269–275.
19. Lazar L., Ofan R., Weintrob N. et al. Heat-shock protein peptide DiaPep277 treatment in children with newly diagnosed type 1 diabetes: a randomised, double-blind phase II study // Diabetes Metab. Res. Rev. 2007. Vol. 23. № 4. P. 286–291.
20. Raz I., Linn T., Ziegler A.G. et al. Resent data from DIA-AID 1, a global phase III clinical study using DiaPep277 for the treatment of newly diagnosed type 1 diabetes patients // Diabetologia. 2012. Vol. 55. Suppl. 1. P. 66.
21. Сахарный диабет. Диагностика. Лечение. Профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011. С. 290–301.
22. Larsson H.E., Lernmark A. Does immune-tolerance treatment with Alum-formulated GAD65 protect insulin-production in the pancreatic islet β cells? // Hum. Vaccin. 2011. Vol. 7. № 1. P. 45–49.
23. www.diamyd.com
24. Agardh C.D., Cilio C.M., Lethagen A. et al. Clinical evidence for the safety of GAD65 immunomodulation in adult-onset autoimmune diabetes // J. Diabetes Complications. 2005. Vol. 19. № 4. P. 238–246.
25. Ludvigsson J., Faresjö M., Hjorth M. et al. GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 18. P. 1909–1920.

Antigen-specific therapy in type 1 diabetes mellitus

Yu.V. Alekseyeva, T.V. Nikonova

Federal State Budgetary Institution Endocrinology Research Center

Contact person: Tatyana Vasilyevna Nikonova, tatiana_nikonova@mail.ru

Type 1 diabetes mellitus is fundamentally an autoimmune destruction of pancreatic beta-cells. Taking into account autoimmune nature of the disease, immunotherapy is regarded as the most promising strategy of treatment in type 1 diabetes. In this review, antigen-specific immunotherapy is characterized along with the results of international trials.

Key words: type 1 diabetes mellitus, vaccination, GAD65, Hsp60, insulin, Diamyd, DiaPep277



Проблема взаимозаменяемости препаратов L-тироксина

М.А. Демидова

Адрес для переписки: Марина Александровна Демидова, demidova.m.a@mail.ru

На российском фармацевтическом рынке представлен широкий ассортимент препаратов левотироксина как отечественного, так и зарубежного производства. Препараты левотироксина разных производителей не всегда являются взаимозаменяемыми, так как отличаются по составу вспомогательных веществ. Применение двухосновного фосфата кальция в качестве вспомогательного вещества обеспечивает бóльшую стабильность препаратов левотироксина по сравнению с использованием лактозы.

Ключевые слова: L-тироксин, лактоза, вспомогательные вещества, взаимозаменяемость

Введение

Гипотиреоз представляет собой клинический синдром, развитие которого обусловлено гипофункцией щитовидной железы и характеризуется сниженным содержанием тиреоидных гормонов. Гипотиреоз является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний эндокринной системы, распространенность его среди населения постоянно увеличивается. По статистике, гипотиреоз встречается примерно у 2–3% населения России, а в скрытой форме он выявляется у 10% взрослого населения и 3% детей. Средний возраст больных гипотиреозом – 50–60 лет. Гипотиреоз намного реже встречается у мужчин, чем у женщин (в 3–9 раз). Послеродовый гипотиреоз, как транзиторная форма после беременности, обна-

руживается у 5–10% женщин [1]. Для лечения гипотиреоза необходима заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов, которые относятся к группе жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. Назначение заместительной терапии при гипотиреозе требует тщательного подбора дозы препарата, а после достижения компенсации – динамического наблюдения с контролем уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Целью лечения гипотиреоза является стабильное поддержание концентрации тиреоидных гормонов на нормальном физиологическом уровне. На сегодняшний день левотироксин – наиболее часто принимаемый гормональный препарат в мире, причем большинство пациентов получают монотерапию левотироксином. Ежедневный од-

нократный его прием (стандартная доза 1,6 мкг/кг, но может варьировать в зависимости от возраста и других факторов) позволяет поддерживать эутиреоидное состояние. Одна из самых значимых проблем применения левотироксина связана с взаимозаменяемостью препаратов этого гормона. Препараты-синонимы содержат одно и то же активное лекарственное вещество, но могут отличаться по составу вспомогательных веществ; кроме того, различия могут быть и в технологическом процессе производства препаратов разными предприятиями-производителями.

Вспомогательные вещества в таблеточном производстве предназначены для придания лекарственной форме технологических свойств, обеспечивающих точность дозирования, механическую прочность, распадаемость и стабильность в процессе хранения. Они должны быть химически индифферентными и не должны оказывать отрицательного влияния на организм пациента. В настоящее время в производстве таблеток используют наполнители, связывающие, разрыхляющие (набухающие, газообразующие, улучшающие смачиваемость и водопроницаемость), антифрикционные вещества (скользящие, смазывающие, противоприлипающие). Кроме того, применяют пленкообразователи, улучшители вкуса, запаха и цвета



(красители, пигменты), пластификаторы, пролонгаторы, вещества для создания гидрофобного слоя, растворители. Содержание большей части вспомогательных веществ в составе таблеток нормативной документацией не регулируется. Использование разных вспомогательных веществ разными производителями может отражаться на стабильности, распадаемости и других характеристиках препарата [2].

Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов, содержащих одинаковое действующее вещество, является актуальной для разных препаратов во всех странах мира. Для многих специалистов очевидно, что регистрация препаратов-дженериков только на основании исследования биоэквивалентности является явно недостаточной, необходимо испытание на терапевтическую эквивалентность. Терапевтическая эквивалентность – это комплексное понятие, объединяющее фармацевтическую эквивалентность, биоэквивалентность, доказанную эффективность и безопасность (одинаковый клинический эффект и профиль безопасности), соответствие места производства требованиям качественной производственной практики (GMP, Good Manufacturing Practice). Терапевтически эквивалентные препараты оказывают одинаковый клинический эффект и обладают сходным профилем безопасности. В связи с этим в настоящее время большое число исследований посвящено вопросам взаимозаменяемости препаратов различных фармако-терапевтических групп, для того чтобы гарантировать пациенту равный эффект лекарственных препаратов независимо от производителя.

Цель настоящего исследования – изучить вопросы, связанные с взаимозаменяемостью препаратов левотироксина.

Материалы и методы исследования

В работе изучали российский рынок тиреоидных препаратов,

определяли наличие синонимических препаратов L-тироксина, их торговые наименования, основных производителей, доли в объемах продаж на отечественном фармацевтическом рынке. Для анализа проблемы взаимозаменяемости препаратов L-тироксина проводили их сравнение по различным параметрам, а именно осуществляли сравнительную характеристику препаратов-синонимов по их внешнему виду, дозировке активного ингредиента (L-тироксина натрия), составу вспомогательных веществ, сроку годности и др.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что на отечественном фармацевтическом рынке представлены препараты L-тироксина как отечественного, так и зарубежного производства. Большая часть препаратов L-тироксина поступают в Россию из стран дальнего (Германия, Норвегия, Швейцария, Аргентина) и ближнего зарубежья (Украина). Наиболее известными отечественными производителями препаратов L-тироксина являются ОАО «Акрихин» (Старая Купавна, Московская область), ООО «Озон» (Жигулевск, Самарская область). Таблетированные препараты L-тироксина являются микродозированными, их выпускают в широком диапазоне доз (от 25 мкг до 200 мкг в таблетке), кроме того, технология производства отдельных препаратов позволяет сохранить точность дозировки и при делении таблетки. Все эти факторы позволяют обеспечить достаточно точное дозирование препарата и проведение титрования для определения индивидуальной дозы для заместительной терапии у пациентов различных возрастных групп. Отмечено, что на российском фармацевтическом рынке представлены как монопрепараты L-тироксина, так и комбинации L-тироксина с калия йодидом (Йодокомб®, «Берлин-Хеми АГ», Германия; Йодтирокс®, «Никомед», Норвегия) [3].

Анализ объемов продаж (по данным Фармэксперта за 2012 г.) пре-

паратов L-тироксина на российском фармацевтическом рынке показывает, что наиболее востребованными являются препараты L-Тироксин Берлин-Хеми («Берлин-Хеми АГ», Германия) – 59% доли рынка – и Эутирокс® («Никомед», Норвегия) – 29,9%, объемы продаж препаратов других производителей существенно ниже. Стоимость упаковки монопрепаратов левотироксина варьирует в зависимости от производителя, дозы и числа таблеток в упаковке. Так, например, розничная цена упаковки L-тироксина 100 мкг № 100 (на 3 месяца лечения) в аптечной сети на момент исследования составляла не более 150 рублей, что свидетельствует о высокой доступности препаратов этой группы для пациентов с разным уровнем доходов. Фармакоэкономический анализ показывает, что затраты на лечение препаратами L-тироксина составляют менее 1% от прожиточного минимума (доступными считают препараты, расходы на которые не превышают 5–10% от доходов пациентов).

Учитывая, что все препараты L-тироксина являются доступными для российских потребителей, при выборе препарата конкретнее производителя и переводе пациентов с одного препарата на другой важно учитывать сведения об их взаимозаменяемости. Проблема взаимозаменяемости весьма актуальна для препаратов левотироксина. В первую очередь это связано с тем, что он является высокоактивным (терапевтические дозы составляют микрограммы) и имеет небольшую широту терапевтического действия. Согласно определению Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (US Food and Drug Administration, FDA), препараты с узким терапевтическим диапазоном характеризуются менее чем двукратным отличием между средней летальной и средней эффективной дозами и между минимальной токсической и минимальной эффективной концентрацией в крови. Известно, что при смене препарата левоти-

эндокринология



роксина может возникнуть избыток или недостаток тироксина в организме, что требует дополнительного контроля уровня ТТГ и, как следствие, дополнительных затрат на лечение пациента. Для решения проблемы взаимозаменяемости препаратов левотироксина проанализированы некоторые технологические параметры препаратов левотироксина, производимых разными фармацевтическими компаниями. В таблице приведена характеристика препаратов L-тироксина, представленных на российском фармацевтическом рынке. Отмечено, что препараты этого тиреоидного гормона, выпускаемые разными произво-

дителями, отличаются как по внешнему виду, так и по составу вспомогательных веществ и срокам годности.

В составе большей части препаратов левотироксина (Эутирокс®, Баготирокс, L-Тироксин-Фармак, препараты левотироксина отечественного производства) в качестве вспомогательного вещества использована лактоза (молочный сахар). Применение лактозы в составе лекарственных препаратов в последние годы широко обсуждается, что связано с высокой распространенностью непереносимости этого вещества среди населения. Дефицит фермента лактазы, принимающего участие

в расщеплении лактозы в тонком кишечнике, может быть первичным (наследственным) и вторичным (обусловленным заболеваниями тонкого кишечника, в том числе повреждением слизистой оболочки тонкого кишечника различными агентами). Активность лактазы снижается при переходе на «взрослый» тип питания, что лежит в основе формирования непереносимости лактозы взрослого типа или конституциональной лактазной недостаточности, частота которой в России составляет примерно 16–18% [4]. Основными клиническими проявлениями лактазной недостаточности является осмотическая («бродильная») осмотическая («бродильная»)

Таблица. Характеристика препаратов L-тироксина

Торговое наименование, производитель	Доза, мкг	Описание	Вспомогательные вещества	Срок годности
Эутирокс®, «Никомед», Норвегия	25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150	Белые, круглые таблетки, плоские с двух сторон, со скошенными краями. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне таблетки – гравировка «EM + дозировка»	Крахмал кукурузный, желатин, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, лактозы моногидрат	3 года
L-Тироксин Берлин-Хеми, «Берлин-Хеми АГ», Германия	50, 75, 100, 125, 150	Таблетки от белого до слегка бежевого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, с риской для деления на одной стороне и тиснением с указанием дозировки	Кальция гидрофосфат двухводный, целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмала натриевая соль (тип А), декстрин, глицериды длинноцепочечные парциальные	2 года
L-Тироксин Гексал, «Новартис», Швейцария	25, 50, 75, 100, 125, 175, 150, 200	Таблетки круглые, выпуклые, белого цвета; на одной стороне имеется насечка, на другой нанесено содержание действующего вещества	Маннитол, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолат (тип А), магния стеарат	2 года
Баготирокс, «Баго», Аргентина	50, 100, 150	Таблетки 50 мкг желтого, 100 мкг белого, 150 мкг – голубого цвета прямоугольные с тремя насечками на каждой стороне. На каждой из 4 равных частей таблетки вдавление Т4 на обеих сторонах	Целлюлоза микрокристаллическая, целлюлоза порошкообразная, лактозы моногидрат, магния стеарат, натрия кроскармеллоза, краситель хиолин желтый (таблетки 50 мкг), краситель бриллиант блю (таблетки 150 мкг)	2 года
L-тироксин, ООО «Озон», Россия	50, 100	Таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской с двух сторон и риской с одной стороны	Лактоза, повидон (поливинилпирролидон), магния стеарат, крахмал, целлюлоза микрокристаллическая	3 года
L-Тироксин-Акри, ОАО «Акрихин», Россия	100	Таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета, квадратные с округленными краями, двояковыпуклые с крестообразной насечкой на одной стороне и выдавленными буквами L-T на другой стороне	Лактозы моногидрат (сахар молочный), лудипресс (лактозы моногидрат, повидон, кросповидон), магния стеарат	3 года
L-Тироксин-Фармак, «Фармак», Украина	25, 50, 100	Таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета	Сахар молочный, крахмал картофельный, сахарная пудра, магния карбонат основной, магния стеарат, поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский	3 года

L-Тироксин Берлин-Хеми



**В разных дозах
без лактозы!**



Подробная информация по препарату содержится в инструкции по применению.
Информация для специалистов здравоохранения.

Рег. уд. П N 008963, ЛСР-001294/08, П N 008964, ЛСР-001807/08, ЛСР-001484/08



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «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>



диарея и повышенное газообразование в кишечнике (метеоризм, вздутие кишечника, боли в животе). Выраженность клинической симптоматики широко варьирует, так как она обусловлена различным уровнем снижения фермента, различиями биоценоза кишечника, индивидуальными особенностями чувствительности кишечника и организма в целом, а также объемом поступающей в организм лактозы. Кроме проблемы переносимости лактозы пациентами, использование этого вещества в качестве вспомогательного средства в составе препаратов левотироксина имеет и некоторые технологические аспекты. Исследования стабильности препаратов левотироксина в условиях ускоренного искусственного старения (хранение при температуре 40 °С и относительной влажности 75% в течение 6 месяцев) [5] показали, что препарат L-тироксина, в состав которого входит лактоза, быстрее снижает свою активность по сравнению с препаратом, в состав которого в качестве наполнителя входит двухосновной фосфат кальция. Так, препарат левотироксина, содержащий лактозу, за 6 месяцев показал снижение активности действующего вещества

примерно на 30%, что сопровождалось значительным накоплением влаги (0,8–5%), тогда как при тех же условиях хранения снижение активности левотироксина натрия в препарате, произведенном с двухосновным фосфатом кальция, составило лишь 15%.

Из препаратов левотироксина, не содержащих лактозу, на российском фармацевтическом рынке представлены следующие торговые наименования: L-Тироксин Берлин-Хеми (содержит в качестве вспомогательного вещества двухосновной фосфат кальция вместо лактозы) и L-Тироксин Гексал (в составе вспомогательных веществ этого препарата содержится маннитол вместо лактозы). Замена лактозы на шестиатомный спирт маннитол позволяет решить проблему лактазной недостаточности, но при этом следует учитывать высокую гигроскопичность этого соединения, что может отражаться на стабильности препарата. Отдельные препараты левотироксина (например, Баготирокс) содержат в своем составе красители. С одной стороны, это создает удобства для пациентов, так как позволяет быстро отличать таблетки с различной дозировкой,

но, с другой стороны, увеличивает число вспомогательных веществ, что может отрицательно отразиться на переносимости препаратов пациентами.

Препараты левотироксина разных производителей отличаются и сроками годности (2 или 3 года). Более жесткие требования к срокам годности (L-Тироксин Берлин-Хеми, L-Тироксин Гексал, Баготирокс) направлены на обеспечение равной активности тиреоидного гормона в течение всего срока годности.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что на российском фармацевтическом рынке представлен широкий ассортимент препаратов левотироксина как отечественного, так и зарубежного производства. Препараты левотироксина разных производителей не всегда являются взаимозаменяемыми, так как отличаются по составу вспомогательных веществ. Применение двухосновного фосфата кальция в качестве вспомогательного вещества обеспечивает большую стабильность препаратов левотироксина по сравнению с использованием лактозы. ☼

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология. М.: Медицина, 2007. С. 543–546.
2. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарственных. Т. 2. Харьков: Издательство НФАУ, 2002. С. 330–336.
3. Фадеев В.В., Моргунова Т.Б. Актуальные вопросы заместительной терапии гипотиреоза // Фарматека. 2007. № 11. С. 36–40.
4. Бельмер С.В., Мухина Ю.Г., Чубарова А.И. и др. Непереносимость лактозы у детей и взрослых // Вопросы детской диетологии. 2004. Т. 2. № 1. С. 101–103.
5. Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets // Int. J. Pharm. 2003. Vol. 264. № 1–2. P. 35–43.

Interchangeability of different levothyroxine preparations

M.A. Demidova

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education "Tver State Medical Academy", Tver

Contact person: Marina Aleksandrovna Demidova, demidova.m.a@mail.ru

Wide spectrum of home- and foreign-made levothyroxine preparations is available on the Russian pharmaceutical market. Interchangeability of different levothyroxine preparations may be inadequate due to differences in excipients composition. Using of dibasic calcium phosphate as excipient results in better stability of levothyroxine compared to lactose-containing medicinal forms.

Key words: levothyroxine, lactose, excipients, interchangeability



II МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «МЕДИЦИНА ДОЛГОЛЕТИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ»

• СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

18–20 СЕНТЯБРЯ 2013 ГОДА

МОСКВА, ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ

18 СЕНТЯБРЯ

ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ МЕДИЦИНЫ АНТИСТАРЕНИЯ

Модераторы: Иванова Г.Е., проф., ф.м.н., главный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ; Труханов А.И. д.б.н.; Христос Зубулис (Германия), президент Европейской Ассоциации ААМ (ESOPRAM)

СЕКЦИОННЫЕ ЗАСЕДАНИЯ

ГЕНЕТИКА И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В ANTI-AGE МЕДИЦИНЕ

Модератор: Жученко Н.А. к.м.н.

ФИЗИОТЕРАПИЯ, САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, СПА В МЕДИЦИНЕ АНТИСТАРЕНИЯ

Модератор: Попев Б.А. д.м.н., проф.

НЕЛЕКАРСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ В МЕДИЦИНЕ АНТИСТАРЕНИЯ

Модератор: Зилов В.Г. д.м.н., проф.

19 СЕНТЯБРЯ

ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ ANTI-AGE ТЕХНОЛОГИИ В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Модератор: Жукова И.К. к.м.н.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ

Модератор: Иловайская И.А., д.м.н.

СЕКЦИОННЫЕ ЗАСЕДАНИЯ

НУТРИЦИОЛОГИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ (ВИТАМИНЫ, МИКРОЭЛЕМЕНТЫ, БАДЫ) В ANTI-AGE МЕДИЦИНЕ И ЭСТЕТИКЕ

КРУГЛЫЙ СТОЛ: «ПИТАНИЕ КАК ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ЗДОРОВЬЕ И ДОЛГОЛЕТИЕ. ПРОБЛЕМЫ ПИТАНИЯ СОВРЕМЕННОГО ЧЕЛОВЕКА.»

Модератор: Шендеров Б.А., д.м.н. проф.

МОДЕЛЬ КЛИНИКИ ANTI-AGE МЕДИЦИНЫ

Модератор: Москвичева Е.В.

20 СЕНТЯБРЯ

СЕКЦИОННЫЕ ЗАСЕДАНИЯ, САТЕЛЛИТНЫЕ ИВЕНТЫ, МАСТЕР-КЛАССЫ

- Микроэлементы для anti-age медицины и косметологии.
- Пептидная регуляция в медицине.
- Здоровый образ жизни. Кафедра ФМБА.
- Спорт как неотъемлемая составляющая anti-age медицины.
- Визаж - возможности и особенности применения у возрастных пациентов.

Координаторы научной программы:

Иванова Г.Е., проф., д.м.н., главный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ; Труханов А.И., д.б.н.; Жукова И.К., к.м.н.

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

Журнал Les Nouvelles Esthétiques («Новости эстетик»)»

lesnouvellesesthetiques

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ
WWW.ANTIAGE-EXPO.RU

РАЗДЕЛЫ ВЫСТАВКИ

- Оборудование для фитнеса, SPA, реабилитационных и спортивных центров
- Оборудование для косметологии, физиотерапии и восстановительной медицины
- Препараты и косметические средства коррекции возрастных изменений кожи
- Приборы экспресс-диагностики функциональных состояний и маркеров биологического возраста
- Средства молекулярной диагностики, генетические тесты
- Фармацевтические препараты, витамины и БАД
- Функциональное и диетическое питание, питьевая и минеральная вода
- Медицинские лазерные системы
- Аппараты для коррекции и моделирования фигуры
- Препараты для пред- и послеоперационного ухода, реабилитационные технологии

ОРГАНИЗАТОРЫ:



ЭКСПОМЕДИАГРУППА
«СТАРАЯ КРЕПОСТЬ»
(495) 228-70-71
info@cosmopress.ru
www.cosmopress.ru



ГРУППА
«ASVOMED»
(495) 742-44-40
info@asvomed.ru
www.asvomed.ru



ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»

Эффективный и безопасный контроль гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа при применении фиксированной комбинации пероральных сахароснижающих препаратов

А.М. Мкртумян

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Сахарный диабет (СД) 2 типа ассоциируется не только с гипергликемией, но и с повышенным атерогенным риском. В этой связи сахароснижающая терапия должна быть не только эффективной, но и безопасной в отношении развития микро- и макрососудистых осложнений. Для интенсификации гипогликемической терапии у пациентов, не достигающих компенсации заболевания на монотерапии метформинном или производным сульфонилмочевины, рациональной признана комбинация этих двух пероральных сахароснижающих препаратов. Одной из таких комбинаций, позволяющих эффективно, безопасно и экономически целесообразно достигать терапевтических целей лечения СД 2 типа, является фиксированная комбинация метформина и гликлазида (препарат Глимекomb®).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, метформин, гликлазид, фиксированная комбинация

На 71-м Ежегодном конгрессе Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) (Сан-Диего, июнь 2011 г.) президент ADA по вопросам общественного здоровья и образования Элизабет Майер-Дэвис (Elizabeth Mayer-Davis) привела прогноз экспертов, согласно которому каждый третий человек, рожденный после 2000 г., на протяжении своей жизни заболе-

ет сахарным диабетом (СД) [1]. По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, заболеваемость СД 2 типа в Российской Федерации за 10 лет возросла на 50%. Количество больных СД 2 типа на 1 января 2010 г. составило 3 121 318 человек [2], а на 1 января 2012 г. – уже 3 549 630 человек. Сегодня СД 2 типа занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудис-

тых и онкологических заболеваний. Основная причина смерти пациентов с СД 2 типа – развитие острого инфаркта миокарда (55%) и острого нарушения мозгового кровообращения (29%) [3, 4, 5]. Несмотря на то что в терапии СД 2 типа широко используются сахароснижающие препараты, степень влияния различных представителей этой группы на долгосрочный риск смертельных и не смертельных сердечно-сосудистых событий не определена [6]. Для проверки гипотезы о положительном влиянии инсулина на течение острого инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 типа было проведено исследование DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction – Сахарный диабет, инфузии глюкозы с инсулином в острую фазу инфаркта миокарда) [7]. Его результаты показали, что применение инфузии глюкозоинсулинокалиевой смеси с последующим режимом инсулинотерапии при развитии острого инфаркта миокарда позволяет снизить смертность через 1 и 3 года по сравнению с традиционной терапией пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП). Однако не было ясно, чем обусловлен этот эффект: назначе-



нием инсулина в острой фазе инфаркта миокарда или постоянным применением инсулина вместо ПССП. Для решения этого вопроса было организовано исследование DIGAMI-2. Сравнительный анализ данных пациентов, получавших терапию инсулином или ПССП, за 5 лет наблюдения показал отсутствие значительных отличий в уровне сердечно-сосудистой смертности между группами [8].

В ходе исследования UKPDS-34 (UK Prospective Diabetes Study 34 – Проспективное исследование сахарного диабета в Великобритании) показано, что метформин значительно эффективнее, чем инсулин и производные сульфонилмочевины (ПСМ), снижал смертность от всех причин при одинаковом качестве контроля гликемии и снижении уровня HbA1c. Эти наблюдения позволили предположить, что помимо сахароснижающих свойств метформин обладает дополнительным защитным эффектом в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений [9, 10, 11].

Данные исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation – Действие при диабете и сосудистой болезни: контролируемая оценка Претеракса и Диамикрона МВ), в котором в качестве базовой терапии в группе интенсивного контроля использовался гликлазид модифицированного высвобождения, убедительно продемонстрировали низкий риск гипогликемических состояний и важную роль препарата в снижении сердечно-сосудистой смертности [12].

В исследованиях ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Исследование по контролю риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа) [13] и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial – Исследование сахарного диабета у ветеранов войн США) [14] установлено, что агрессивная многокомпонентная терапия повышает частоту тяжелых гипогликемий в группах интенсивного

контроля и является одним из основных факторов увеличения смертности.

Данные многих исследований, в том числе крупных национальных регистров, свидетельствуют о повышении риска общей и, в ряде случаев, сердечно-сосудистой смертности на фоне терапии глибенкламидом по сравнению с другими ПСМ. В этом отношении интерес представляют результаты крупного популяционного исследования, завершеного в 2011 г., согласно которым монотерапия большинством ПСМ, включая глимепирид, глибенкламид, глипизид и толбутамид, ассоциируется с увеличением риска смерти и сердечно-сосудистых исходов по сравнению с метформином [15]. В другой работе риск сердечно-сосудистой смерти при лечении гликлазидом оказался ниже по сравнению с глибенкламидом [16].

К осторожности при выборе глибенкламида в качестве сахароснижающей терапии призывают и международные документы, регламентирующие тактику лечения СД 2 типа. В Консенсусе экспертов ADA и Европейской ассоциации по изучению СД (European Association for the study of diabetes, EASD) из группы ПСМ, рекомендованных в качестве терапии первого ряда при интенсификации лечения СД 2 типа, глибенкламид (Глибурид) и хлорпропамид исключены [17].

Таким образом, применение сахароснижающих препаратов для уменьшения частоты сердечно-сосудистых заболеваний и снижения смертности у больных СД 2 типа остается предметом обсуждения. Большой интерес представляет влияние сахароснижающих препаратов на течение ишемической болезни сердца.

Несмотря на то что тактика лечения СД 2 типа обсуждается в многочисленных публикациях и сообщениях, у подавляющего большинства больных не удается компенсировать углеводный обмен. При этом их общее самочувствие может оставаться хорошим. Это обманчивое состояние

может сохраняться несколько лет и обернуться впоследствии инвалидностью или даже смертью больного [18]. Диабетик не всегда осознает значение самоконтроля, проверяет уровень сахара в крови от случая к случаю, как правило, после застолья. Из-за иллюзии относительного благополучия, основанной на удовлетворительном самочувствии, у многих больных СД 2 типа медикаментозная терапия начинается несвоевременно. Следует также помнить о том, что утренняя нормогликемия не исключает высокий уровень гликированного гемоглобина, то есть именно уровень HbA1c является объективным критерием оценки степени компенсации СД.

Назначая лечение, прежде всего необходимо учитывать образ жизни и режим питания пациента, особенности течения и степень тяжести СД 2 типа. Залог успешной терапии больных СД 2 типа – обучение в школе для больных сахарным диабетом. Врачу необходимо чаще общаться с пациентами и поддерживать в них стремление бороться с болезнью [19]. Необходимо мотивировать больного к похудению, так как даже умеренное уменьшение веса (на 5–10% от исходного) позволяет существенно снизить гликемию, уровень липидов в крови и артериальное давление. В ряде случаев состояние больных улучшается настолько, что необходимость в противодиабетических средствах отпадает. Ожирением той или иной степени страдают 90% больных СД 2 типа, поэтому первостепенное значение имеет снижение веса с помощью низкокалорийного питания и хорошо рассчитанных физических нагрузок.

Низкокалорийная диета может быть сбалансированной и несбалансированной. При сбалансированной низкокалорийной диете общая калорийность пищи снижается без изменения ее качественного состава, в отличие от несбалансированной диеты с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров. В рацион больных должны входить богатые

эндокринология



клетчаткой продукты (зерновые культуры, овощи, фрукты, хлеб из муки грубого помола). В диету можно включать и волокнистую клетчатку – пектин или гуар – около 15 г/сут. Если пациенту сложно ограничить количество жиров в пище, ему показан орлистат, который препятствует расщеплению и всасыванию 30% принятого жира и, по некоторым данным, снижает инсулинорезистентность. Монотерапия диетой может дать результат только при снижении веса на 10% и более, именно в этом случае существенно уменьшается инсулинорезистентность. Этого можно достичь, только если одновременно со снижением калорийности питания повышать физическую активность.

Физические нагрузки относят к дополнительным лечебным мероприятиям, они должны подбираться с учетом возможностей и состояния здоровья больного. Каким бы преклонным ни был возраст больного, ежедневные тренировки незаменимы. Во время физических упражнений мышцы поглощают больше глюкозы, повышается чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшается кровоснабжение органов и тканей, что в свою очередь снижает гипоксию – неминуемую спутницу плохо компенсированного СД в любом возрасте, особенно пожилым.

Объем физических упражнений у пожилых людей, гипертоников и пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе должен определять врач. Если нет иных предписаний, можно ограничиться ежедневной 30-минутной ходьбой (3 раза по 10 минут). Важно помнить, что при декомпенсированном СД физические упражнения малоэффективны. Кроме того, при больших физических нагрузках может развиваться гипогликемия, поэтому дозы сахароснижающих препаратов и особенно инсулина необходимо снижать на 20%.

Если диета и физические упражнения не позволяют нормализовать гликемию, следует прибегнуть к медикаментозному лечению СД 2 типа [20].

Преимущество Глимекомба по сравнению с существующими на рынке комбинациями глибенкламида и метформина заключается в высокой избирательности действия гликлазида, который восстанавливает ранний пик секреции инсулина, сокращает промежуток времени от момента приема пищи до начала секреции инсулина, а также снижает постпрандиальную гипергликемию без гиперинсулинемии натощак.

Более 60% больных СД 2 типа принимают ПССП. Уже около 60 лет основой пероральной сахароснижающей терапии СД 2 типа остается сульфонилмочевина. Связываясь со специфическим белком на мембране бета-клетки поджелудочной железы, препараты сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина. Некоторые ПСМ восстанавливают (повышают) чувствительность бета-клеток к глюкозе. Препаратам этой группы также приписывают способность повышать чувствительность клеток жировой, мышечной, печеночной и некоторых других тканей к действию инсулина, увеличивать активность некоторых ферментов печени, ускорять транспорт глюкозы в скелетных мышцах, угнетать распад жира и проч.

Целесообразность применения ПСМ не подлежит сомнению, так как важнейшим звеном патогенеза СД 2 типа является секреторный дефект бета-клетки. В то же время СД 2 типа почти постоянно сопутствует инсулинорезистентность, что обуславливает необходимость применения метформина. Таким образом, если у больного СД 2 типа хорошо сохранилась функция секреции инсулина, эффективной является комбинированная терапия ПСМ и бигуанидом (метформином).

В настоящее время интерес к метформину резко возрос. Это связано с механизмом действия препарата. Можно сказать, что главными свойствами метформина являются повышение чувствительности тканей к инсулину, подавление

продукции глюкозы печенью и, естественно, снижение гликемии натощак, замедление всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте. У препарата есть и дополнительные эффекты: он положительно влияет на жировой обмен, свертываемость крови и артериальное давление.

Метформин в комбинации с ПСМ интенсивно используется клиницистами уже много лет. Такая комбинированная форма терапии позволяет добиться снижения дозы препаратов сульфонилмочевины. По мнению исследователей, комбинированная терапия метформином и ПСМ так же эффективна, как комбинированная терапия инсулином и ПСМ или монотерапия инсулином у пациентов с плохим эффектом от предшествовавшей терапии [21].

Форма комбинации может быть как свободной, так и фиксированной. Именно наблюдения о том, что комбинированная терапия сульфонилмочевинной и метформином имеет существенные преимущества перед монотерапией ПСМ, способствовали созданию официальной формы препарата, содержащей оба компонента в фиксированных дозах. Однако слабым звеном такого препарата является вынужденное увеличение дозы одного из компонентов при необходимости увеличения дозы второго компонента. Так, при увеличении суточной дозы метформина до 2000 мг нужно контролировать и суточное увеличение дозы сульфонилмочевины. В связи с этим важно учитывать,

Выбор препарата с учетом основного звена патогенеза

Решение для каждого врача



- Широкий спектр дозировок – оптимальные возможности для выбора терапии
- Большой опыт клинического применения
- Качество производства

ВЕДУЩИЙ РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ





что сахароснижающий эффект ПСМ сильнее всего проявляется при назначении дозы, равной половине максимальной терапевтической дозы, а максимальных суточных доз необходимо избегать. Наиболее распространенной и доступной фиксированной комбинацией ПСМ и метформина является комбинация глибенкламида и метформина.

Таким образом, рациональным вариантом представляется фиксированная комбинация метформина с ПСМ, так как она характеризуется наименьшим риском развития гипогликемии и наиболее «щадящим» воздействием на бета-клетки поджелудочной железы [22]. Важно учитывать механизм взаимодействия разных классов ПСМ с бета-клетками, поскольку к моменту постановки диагноза СД 2 типа функциональная плотность бета-клеток может быть снижена на 50–70%. Благодаря высокой аффинности к рецепторам бета-клеток наиболее выраженным сахароснижающим эффектом среди препаратов ПСМ второго поколения обладает глибенкламид. Высокая сахароснижающая активность глибенкламида может стать причиной гипогликемий, повышенного риска сердечно-сосудистых событий, увеличения веса. Следует отметить, что у пациентов, получающих глибенкламид, гликлазид или глимепирид, сопоставимое снижение гликемии достигается с наибольшей стимуляцией секреции эндогенного инсулина именно на фоне приема глибенкламида.

При выборе сахароснижающей терапии важным критерием является безопасное достижение контроля гликемии с дополнительными преимуществами в виде предупреждения микро- и макрососудистых осложнений. С этой точки зрения интерес представляет фиксированная комбинация метформина с гликлазидом.

С 2010 г. для практического применения в России доступна оригинальная фиксированная комбинация гликлазида и метформина Глимекомб® (ОАО «АКРИХИН») в дозах 40 мг и 500 мг соответственно. Преимущество такой комбинации по сравнению с существующими на рынке комбинациями глибенкламида и метформина заключается в высокой избирательности действия гликлазида, который восстанавливает ранний пик секреции инсулина, сокращает промежуток времени от момента приема пищи до начала секреции инсулина, а также снижает постпрандиальную гипергликемию без гиперинсулинемии натощак [22]. Особенность дозировки активных веществ Глимекомба позволяет проводить подбор максимальной дозы метформина до 2500 мг, оставая при этом концентрацию гликлазида в «среднесуточном диапазоне» в 200 мг.

Глимекомб® принимают во время или сразу после еды 2 раза в сутки (утром и вечером), максимальная доза составляет 5 таблеток в сутки. Рациональным представляется назначение препарата Глимекомб® для интенсификации терапии

у пациентов, не достигающих компенсации СД 2 типа на фоне монотерапии метформином или сульфонилмочевинной.

Сочетание положительных свойств активных веществ – компонентов препарата и дополнительные преимущества формы фиксированной комбинации позволяют назвать препарат Глимекомб® новым инструментом в арсенале эндокринологов, позволяющим эффективно, безопасно и экономически целесообразно достигать терапевтических целей лечения СД 2 типа.

Преимуществом применения у пациентов с СД 2 типа фиксированной комбинации метформина и гликлазида в составе препарата Глимекомб® является комплексное воздействие на звенья патогенеза заболевания за счет разных механизмов действия препаратов, входящих в состав комбинации. Через 3 месяца приема препарата Глимекомб® отмечалось снижение уровня глюкозы плазмы крови натощак, постпрандиальной гликемии, концентрации HbA1c, иммунореактивного инсулина, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, улучшение показателей липидного профиля, при этом прибавка массы тела не наблюдалась [23]. Среднесуточная доза препарата Глимекомб®, при которой выявлено улучшение метаболических показателей, составляет 3–4 таблетки, распределенных на 2 приема [24]. У всех пациентов отмечены хорошая переносимость препарата, отсутствие тяжелых гипогликемий и аллергических реакций [25].

Литература

1. Майоров А.Ю. 71-й Ежегодный конгресс Американской Диабетической Ассоциации (ADA), 24–28 июня 2011 г., Сан-Диего // Сахарный диабет. 2011. № 3. С 120–121.
2. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (плерная лекция) // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 6–13.
3. Zimmet P., Shaw J., Alberti K.G. Preventing Type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // Diabet. Med. 2003. Vol. 20. № 9. P. 693–702.
4. Genuth S., Alberti K.G., Bennett P. et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 11. P. 3160–3167.
5. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции // РМЖ. Эндокринология. 2011. № 27. С. 1694–1699.
6. Чукаева И.И. Изучение влияния воспаления на прогноз острой кардиоваскулярной патологии. Пути коррекции // Российский кардиологический журнал. 2009. № 5. С. 30–34.
7. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group // BMJ. 1997. Vol. 314. № 7093. P. 1512–1515.
8. Malmberg K., Rydén L., Wedel H. et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mel-



- litus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. № 7. P. 650–661.
9. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
 10. Selvin E., Bolen S., Yeh H.C. et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review // Arch. Intern. Med. 2008. Vol. 168. № 19. P. 2070–2080.
 11. Аметов А.С., Козедубова И.В. Комбинированная терапия как особенность управления сахарным диабетом типа 2 у кардиальных больных // Болезни сердца и сосудов. 2007. № 2. С. 26–31.
 12. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
 13. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
 14. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
 15. Schramm T.K., Gislason G.H., Vaag A. et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32. № 15. P. 1900–1908.
 16. Khalangot M., Tronko M., Kravchenko V. et al. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study // Diabetes Res. Clin. Pract. 2009. Vol. 86. № 3. P. 247–253.
 17. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 1. P. 173–175.
 18. Чазова Т.Е., Масенко В.П., Зыков К.А. и др. Роль факторов воспаления в развитии острого коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и нарушенной толерантностью к глюкозе // Терапевтический архив. 2007. Т. 79. № 6. С. 60–64.
 19. Alberti G. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1998–1999 International Diabetes Federation European Region // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1999. Vol. 107. № 7. P. 390–420.
 20. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.
 21. Charles M., Clark J. Oral therapy in type 2 diabetes: Pharmacological properties and clinical use of currently available agents // Diabetes spectrum. 1998. Vol. 11. № 4. P. 211–221.
 22. Hosker J.P., Rudenski A.S., Burnett M.A. et al. Similar reduction of first- and second-phase B-cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy // Metabolism. 1989. Vol. 38. № 8. P. 767–772.
 23. Ворохобина Н.В., Кузнецова А.В., Арефьева Е.В. и др. Комбинированная сахароснижающая терапия. Применение новой фиксированной комбинации гликлазида и метформина у больных сахарным диабетом 2-го типа // Лечащий врач. 2012. № 3. С. 83–86.
 24. Давыдова А.В., Казанцева С.Н., Алексейчикова Н.А. и др. Опыт использования комбинированного сахароснижающего препарата Глимекомб® в лечении больных сахарным диабетом 2 типа в амбулаторно-поликлинической практике // Эндокринология. 2011. № 4. С. 2–7.
 25. Смирнова Е.Н., Степанова А.В. Комбинированная терапия сахарного диабета: место фиксированных комбинаций // Эндокринология. 2011. № 5. С. 16–20.

Fixed combination of oral antidiabetics for the effective and safe glycemic control in type 2 diabetic patients

A.M. Mkrtumyan

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov'

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

Type 2 diabetes mellitus is associated with hyperglycemia and atherogenic risk. Thus, hypoglycemic therapy should ensure both efficacy and safety regarding the prevention of micro- and macrovascular complications. To improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on monotherapy with sulfonylurea or metformin combination treatment with both agents should be recommended. Glimekomb® (fixed combination of metformin and sulfonylurea derivative gliclazide) is an effective, safe and cost-effective drug promoting attainment of diabetes treatment goals.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metformin, gliclazide, fixed combination



Производные сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета 2 типа: фокус на Диабетон МВ

О.М. Смирнова, И.В. Кононенко

Адрес для переписки: Ирина Владимировна Кононенко, shakhtarina@bk.ru

В статье рассматриваются препараты сульфонилмочевины в аспекте их влияния на функцию бета-клеток поджелудочной железы и сердечно-сосудистый риск. Акцент сделан на дополнительных преимуществах гликлазида модифицированного высвобождения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, производные сульфонилмочевины, гликлазид МВ

Последние годы ознаменовались выдающимися достижениями в области клинической диабетологии. При изучении патогенеза сахарного диабета (СД) получены важные результаты, позволяющие объяснить прогрессирование самого СД и его сосудистых осложнений, а также ухудшение течения любых сопутствующих заболеваний. Накоплен огромный опыт эффективного лечения СД, разработаны и внедрены в клиническую практику новые группы препаратов. Все это позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов с СД как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Вместе с тем трудно не согласиться с высказыванием Н.С. Gerstein: «Медицина может выиграть битву за контроль глюкозы, но проигрывает войну с диабетом» [1]. К сожалению, сегодня оптимальное лечение доступно немногим,

вероятно, даже не большинству больных, которым оно могло бы принести пользу. Отсутствие экономически обоснованного подхода к лечению больных СД и общепринятых стандартов клинической практики обусловлено, с одной стороны, большим объемом и сложностью доказательной базы, с другой – трудностями оказания самой диабетологической помощи.

Одним из путей решения этой проблемы является разработка соответствующих руководств и методических указаний. В последние годы опубликован целый ряд подобных документов, в том числе международных, национальных и региональных. Однако большинство из них не учитывают новейшие строгие методические требования к идентификации и анализу данных. В соответствии с действующей концепцией доказательной медицины Американ-

ская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA) в 2009 г. предложила систему оценки качества научных данных, лежащих в основе клинических рекомендаций, – классификацию уровней доказательности (табл. 1) [2].

В структуре смертности больных СД основное место занимают инфаркт миокарда (56%) и инсульт (17%). Их совокупная частота в 20 раз больше частоты смерти от микрососудистых осложнений и осложнений гипергликемии (от диабетической комы умирают 1–4% пациентов). Среди пациентов с СД смертность от инфаркта миокарда как в острой стадии, так и при длительном наблюдении в 1,5–2 раза выше, чем среди больных, не страдающих этим заболеванием.

По данным исследования ТАМІ (Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction – Тромболитическая терапия и ангиопластика в исследовании инфаркта миокарда), у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД внутрибольничная смертность после инфаркта миокарда почти в 2 раза выше, как и частота клинически подтвержденного повторного инфаркта. Кроме того, у пациентов с СД чаще развивалась сердечная недостаточность [3]. Аналогичные результаты



были получены и в других крупномасштабных исследованиях.

В совместных рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the study of diabetes, EASD) следующие положения обозначены как обладающие высоким уровнем доказательности (А):

1. Существует взаимосвязь между гипергликемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Установлена корреляция между увеличением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и увеличением риска ССЗ [4].

2. Риск ССЗ у мужчин с СД в 2–3 раза, а у женщин в 3–5 раз выше, чем у лиц без СД [5].

3. Уровень постпрандиальной гликемии в большей степени является фактором риска ССЗ, чем гликемия натощак. Повышение уровня постпрандиальной гликемии увеличивает риск развития ССЗ у лиц с нормальным уровнем гликемии натощак [6, 7].

«Сахарный диабет и ССЗ – это две стороны одной медали», – считают авторы рекомендаций. Признавая главную роль ССЗ в структуре смертности, в том числе ранней, больных СД, Американская ассоциация кардиологов (American Heart Association, АНА) также рассматривает СД как эквивалент ССЗ. Таким образом, очень важно, чтобы диабетологи и кардиологи сотрудничали с целью своевременной диагностики нарушений углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), с одной стороны, и ИБС и атеросклероза у больных СД – с другой. Кроме того, необходимо разрабатывать совместную тактику лечения больных с нарушениями углеводного обмена / СД и ССЗ, что позволит снизить смертность от сердечно-сосудистых причин у больных СД 2 типа [6, 8, 9, 10].

В этой связи при выборе тактики лечения пациента с СД 2 типа возникают два основных вопроса:

- какие показатели гликемии будут эффективны и безопасны

Таблица 1. Уровни доказательности клинических практических рекомендаций ADA (2009)

Уровень доказательности	Характеристика уровня доказательности
А	Четко обоснованные данные контролируемых рандомизированных исследований, выполненных в соответствии со стандартами, с достаточной статистической силой и поддающихся обобщению, в том числе: <ul style="list-style-type: none"> ■ данные многоцентровых исследований; ■ данные крупных метаанализов, учитывающих рейтинг качества анализируемых исследований. Веские неэкспериментальные данные (по принципу «все или ничего», разработанные Центром медицины, основанной на доказательствах, Оксфорд (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine)). Подтвержденные данные рандомизированных исследований, выполненных в соответствии со стандартами и с достаточной статистической силой, в том числе: <ul style="list-style-type: none"> ■ данные исследований, проведенных в одном или более медицинских институтах; ■ данные метаанализов, учитывающих рейтинг качества анализируемых исследований
В	Подтвержденные данные когортных исследований, выполненных в соответствии со стандартами, в том числе: <ul style="list-style-type: none"> ■ данные проспективных когортных исследований или регистров; ■ данные метаанализов, когортных исследований. Подтвержденные данные исследований «случай – контроль», выполненных в соответствии со стандартами
С	Данные недостаточно контролируемых или неконтролируемых исследований, в том числе: <ul style="list-style-type: none"> ■ данные рандомизированных клинических исследований с наличием одного или более крупных либо трех или более мелких методологических нарушений, оказывающих влияние на убедительность результатов; ■ данные неэкспериментальных исследований с потенциально высокой степенью необъективности (например, исследования по сравнению с данными анамнеза); ■ данные исследований серии или отдельных клинических случаев. Противоречивые данные с преобладанием данных, подтверждающих рекомендацию
Е	Данные, основанные на консенсусе экспертов и/или клиническом опыте

Рекомендации с уровнями доказательности А, В или С зависят от качества доказательств. Отдельную категорию рекомендаций представляет собой мнение экспертов (Е): оно не подтверждено результатами клинических исследований и может применяться, когда проведение клинических исследований невыполнимо или при наличии противоречивых доказательств.

с точки зрения риска прогрессирования макрососудистых осложнений [11];

- все ли гипогликемические препараты одинаково безопасны для больных с макрососудистыми осложнениями [12, 13, 14].

В декабре 2011 г. состоялся 21-й конгресс Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), на котором были сформулированы следующие принципы эффективного лечения СД 2 типа:

- необходимость и эффективность мультифакторного подхода;
- раннее начало интенсивного лечения;

- достижение целевых значений HbA1c, артериального давления, липидов крови. Для большинства больных целевым значением признается уровень HbA1c < 7%, однако подчеркивается, что целевые значения должны определяться индивидуально [15];
- международный алгоритм ведения пациента с СД 2 типа является общим руководством и служит основой для создания региональных и национальных рекомендаций.

Согласно алгоритму IDF (2011), модификация образа жизни (изменение типа питания, повышение уровня физической активности,



уменьшение избыточной массы тела, отказ от курения) – обязательный компонент терапевтической тактики, вводимый на первом же этапе лечения и присутствующий на всем его протяжении. Начиная с момента постановки диагноза одновременно с немедикаментозной терапией назначают метформин.

Алгоритм построен по принципу интенсификации терапии. Каждый раз когда в течение 3-месячного периода не удается достичь целевого уровня HbA1c, терапия должна быть изменена. На каждом этапе эксперты IDF предлагают два подхода: стандартный и альтернативный.

В качестве препарата первого выбора для стартовой терапии рекомендован метформин (при отсутствии противопоказаний, таких, например, как почечная недостаточность). Основанием для такой рекомендации послужили следующие характеристики препарата: благоприятное влияние на массу тела, безопасность в отношении развития гипогликемических состояний, положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему, невысокая стоимость. Результаты применения метформина у пациентов с избыточной массой тела в рамках исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study – Проспективное исследование сахарного диабета в Великобритании) свидетельствуют о том, что метформин способен снизить сердечно-сосудистый риск в большей степени, чем можно было предположить, исходя из величины снижения уровня HbA1c. У пациентов с впервые выявленным СД 2 типа назначение метформина статистически значимо снижало риск смерти, ассоциированной с диабетом, на 42% и смерти от всех причин на 36% по сравнению с пациентами из группы изменения образа жизни [13].

В качестве альтернативных препаратов первого ряда в алгоритме IDF рассматриваются производные сульфонилмочевины (ПСМ) и ингибиторы альфа-глюкозидазы.

Если монотерапия метформином не позволяет достичь целевого

уровня гликемии, необходимо назначить второй препарат: в рамках стандартного подхода рекомендован ПСМ (стандартный подход), альтернативного – ингибитор альфа-глюкозидазы, либо ингибитор дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4), либо тиазолидиндион.

Если контроль диабета все еще остается неудовлетворительным, следует добавить третий пероральный препарат (ингибитор альфа-глюкозидазы, или ингибитор ДПП-4, или тиазолидиндион) или перевести пациента на инсулинотерапию. В качестве альтернативы на третьей линии терапии алгоритм IDF предлагает агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [16].

Таким образом, в арсенале эндокринолога представлен широкий спектр лекарственных препаратов для коррекции гипергликемии с убедительной доказательной базой их эффективности и безопасности. Вместе с тем отсутствуют исследования, позволяющие всесторонне сравнить все фармакологические классы и клинические исходы, особенно это актуально для новых препаратов. Выбор конкретного препарата затруднен еще и потому, что большинство противодиабетических средств, назначаемых в виде монотерапии, характеризуются сопоставимой эффективностью (снижение уровня HbA1c ~ на 1%). Результаты проведенных исследований также не позволяют сделать выводы относительно сравнительной эффективности противодиабетических препаратов в снижении общей смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также риска микрососудистых исходов. Это значительно затрудняет разработку схем лечения СД 2 типа. Без комплексной оценки пользы и безопасности сахароснижающих препаратов невозможно реализовать индивидуальный подход к лечению больных СД. Обеспечение желаемого длительного контроля гликемии во многом затрудняет прогрессирующее ухудшение функции бета-клеток. В связи с этим боль-

шего внимания заслуживают препараты, сохраняющие их свойства и функцию.

В мае 2012 г. были опубликованы новейшие предложения ADA и EASD по тактике лечения СД 2 типа. Ключевые положения этого документа гласят:

- целевые значения гликемии и гипогликемизирующая терапия должны быть индивидуализированы;
- диета, физическая нагрузка и обучение по-прежнему являются фундаментом терапии пациентов с СД 2 типа;
- при отсутствии противопоказаний метформин – оптимальный препарат первой линии терапии СД 2 типа;
- в настоящее время недостаточно данных о преимуществах тех или иных препаратов на следующем этапе лечения. Разумной является комбинация метформина с 1–2 пероральными или инъекционными сахароснижающими препаратами, назначаемыми с учетом возможных побочных эффектов и противопоказаний;
- основное внимание при лечении следует уделять снижению комплексного сердечно-сосудистого риска.

Согласно последним международным рекомендациям (ADA/EASD, IDF), при лечении СД 2 типа необходимо стремиться к достижению уровня HbA1c менее 7% у большинства больных. Достижение более низких показателей HbA1c (6,0–6,5%) может быть рекомендовано только пациентам с небольшой длительностью заболевания, с высокой ожидаемой продолжительностью жизни и в отсутствие тяжелых ССЗ.

Совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) разработал «Консенсус по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа» [17], в котором главный акцент сделан на индивидуальном подходе, безопасности и эффективности в лечении пациентов. При выборе индивидуального целевого уровня HbA1c в первую очередь рекомендовано учитывать:



- возраст пациента;
- ожидаемую продолжительность жизни;
- наличие тяжелых осложнений;
- риск развития тяжелых гипогликемий.

Тактика интенсивного лечения СД 1 и 2 типа, принципиальным отличием которой является достижение целевых значений гликемии с использованием всех существующих сахароснижающих препаратов, доказала свою неоспоримую эффективность в отношении уменьшения количества микрососудистых осложнений СД – ретинопатии и нефропатии.

Актуальной задачей по-прежнему остается анализ взаимосвязи степени компенсации углеводного обмена с развитием и прогрессированием макрососудистых осложнений [18]. Ни одно из проведенных исследований не продемонстрировало существенного влияния интенсивного контроля гликемии на снижение сердечно-сосудистых рисков, а также на частоту таких конечных точек, как общая смертность и смертность от ССЗ.

Доступные сегодня данные носят противоречивый характер. Результаты метаанализа данных 13 рандомизированных контролируемых исследований позволили авторам прийти к заключению о том, что интенсивная терапия СД не оказывала влияния на уровень общей смертности и смертности от ССЗ, однако ассоциировалась с уменьшением риска несмертельного инфаркта миокарда (отношение рисков (ОР) 0,85, доверительный интервал (ДИ) 0,74–0,96, $p < 0,001$) и микроальбуминурии (ОР 0,90, ДИ 0,85–0,96, $p < 0,001$) [11]. При этом на фоне интенсивной терапии более чем в 2 раза увеличивался риск тяжелой гипогликемии (ОР 2,33, ДИ 1,62–3,36, $p < 0,001$). Более того, после завершения исследований ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Исследование по контролю риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа) и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial –

Исследование сахарного диабета у ветеранов войн США) был сделан вывод о том, что интенсивное снижение уровня глюкозы может быть опасным для пациентов с СД 2 типа с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Большой выбор сахароснижающих препаратов и возможность их комбинирования увеличивают количество вариантов лечения, из-за чего возрастает и неопределенность выбора правильного метода. Практикующие врачи нуждаются в четком руководстве по тактике последовательного лечения СД.

Представленный РАЭ «Консенсус по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа» [17] – это первый отечественный алгоритм лечения СД 2 типа, в котором тактика лечения определена в зависимости от исходного уровня HbA_{1c}. Препаратами первого ряда для начала лечения при уровне HbA_{1c} 6,5–7,5% являются метформин, ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов ГПП-1. В качестве альтернативных препаратов для начала лечения могут быть использованы ПСМ, глиниды, тиазолидиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидазы. ПСМ рекомендуются как альтернатива для применения в качестве препаратов первого ряда при HbA_{1c} 6,5–7,5% из-за возможных побочных действий – риска развития гипогликемий и прибавки массы тела. Назначение этих препаратов особенно оправдано в отсутствие избыточной массы тела или ожирения (что свидетельствует в пользу сниженной секреции инсулина у конкретного пациента), а также при наличии непереносимости препаратов с низким риском гипогликемии или противопоказаний к их применению. Из препаратов ПСМ предпочтительнее назначать гликлазид МВ (модифицированного высвобождения) или глимепирид. Препарат глибенкламид не рекомендован в качестве стартового сахароснижающего средства, так как он ассоциируется с наиболее высоким риском развития гипогликемии.

При исходном уровне HbA_{1c} 7,6–9,0% сразу с момента диагностики СД 2 типа целесообразно назначать комбинацию двух сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития заболевания: инсулинорезистентность и дефект секреции инсулина. К наиболее рациональным комбинациям относятся сочетания метформина и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина: ПСМ, ингибиторов ДПП-4, агонистов ГПП-1 или глинидов. У больных с выраженной декомпенсацией углеводного обмена (HbA_{1c} более 8,5%) предпочтение отдается комбинации метформина с ПСМ или инсулином.

При исходном уровне HbA_{1c} более 9,0% лечение СД 2 типа должно начинаться с инсулинотерапии. Режимы инсулинотерапии могут быть различными, возможны комбинации инсулина продленного действия с пероральными сахароснижающими препаратами, в том числе и с ПСМ. Если за 6 месяцев инсулинотерапии удастся достигнуть индивидуальной цели гликемического контроля или уровень HbA_{1c} снижается более чем на 1,5%, возможен переход на комбинацию двух или трех пероральных сахароснижающих препаратов с отменой инсулина.

ПСМ – наиболее часто используемые препараты во всем мире. Они образуют связи с АТФ-чувствительными калиевыми каналами (K_{АТФ}-каналы) на поверхности ряда клеток, прежде всего бета-клеток. Данные структуры представляют собой октамерный комплекс, образованный из двух белковых субъединиц, одна из которых является рецептором сульфонилмочевины (sulfonylurea receptor 1 или 2 типа, SUR 1 или SUR 2), вторая – формирующей пору субъединицей Kir 6.x (Kir 6.1 или Kir 6.2). Обеспечивая изменение мембранного потенциала, K_{АТФ}-каналы участвуют в регуляции обменных процессов в разных тканях, включая бета-клетки, сердце, скелетные мышцы, гладкомышечную ткань сосудов, ткань мозга. Кроме того, K_{АТФ}-каналы обладают тканевой специфичнос-

эндокринология



тью, которая зависит от структуры и молекулярной массы составляющих субъединиц, что в свою очередь определяет электрофизиологические свойства тканей и их реакцию на различные факторы и лекарственные препараты. $K_{ATФ}$ -каналы играют роль «сенсоров» при возникновении таких метаболических стрессов, как гипергликемия, гипогликемия, ишемия и гипоксия.

В стенке сосудов $K_{ATФ}$ -каналы участвуют в регуляции мышечного тонуса, в коронарных артериях – в вазодилатации в ответ на ишемию. $K_{ATФ}$ -каналы (Kir 6.2 / SUR 1) гипоталамуса участвуют в регуляции секреции глюкагона в ответ на гипогликемию, а также в регуляции продукции глюкозы печенью. В бета-клетках ПСМ стимулируют высвобождение инсулина путем прямого связывания с SUR-субъединицей и закрытия $K_{ATФ}$ -каналов. Во время ишемии активация $K_{ATФ}$ -каналов в миокарде способствует защите мышцы от повреждения. Этот эндогенный защитный механизм, повышающий резистентность сердца к летальным повреждениям, называют ишемическим прекодиционированием. Ишемическая метаболическая адаптация была впервые описана

и определена как «повышение резистентности миокарда к ишемическому воздействию в результате повторяющихся кратковременных эпизодов сублетальной ишемии, чередующихся с периодами реперфузии». В нормальных физиологических условиях $K_{ATФ}$ -каналы в сердечной мышце закрыты, их открытие во время гипоксии приводит к защитному укорочению сердечных потенциалов действия, ухудшающему работу сердца. Угнетение $K_{ATФ}$ -каналов в сердце нарушает феномен «закаливания ишемией» (ишемического прекодиционирования).

Блокада $K_{ATФ}$ -каналов сердца препаратами сульфонилмочевины может быть пагубной для миокарда в состоянии ишемии, так как она подавляет ишемическое прекодиционирование. Некоторые ПСМ (глибенкламид и толбутамид) связываются с $K_{ATФ}$ -каналами как бета-клетки, так и кардиомиоцита. В ряде исследований было доказано, что глибенкламид и глипизид упраздняют кардиопротективный эффект ишемического прекодиционирования, причем даже терапевтических доз этих ПСМ было достаточно для блокирования защитного эффекта прекодиционирования в миокарде человека. В отличие от них, гликлазид (препарат Диабетон МВ) обладает способностью связываться только с рецептором сульфонилмочевины (SUR 1) на бета-клетке и не взаимодействует с рецепторами другой локализации. Подчеркнем, подобной селективностью среди всех препаратов группы ПСМ характеризуется только Диабетон МВ.

В связи с неоднозначным и неоднородным характером действия ПСМ на сердце, несомненный интерес представляют исследования, направленные на оценку влияния долгосрочной сахароснижающей терапии (включая терапию ПСМ) на смертность и значимые сердечно-сосудистые события у больных СД 2 типа, в том числе на развитие острого инфаркта миокарда и его исходы.

Для оценки риска развития острого инфаркта миокарда в зависимости

от предшествующей сахароснижающей терапии и смертности от него было проведено популяционное исследование по типу «случай – контроль», охватившее 6738 больных, впервые госпитализированных в связи с острым инфарктом миокарда в период с 1994 по 2002 г. в Дании. Данные были получены из национального регистра Северной Ютландии (Дания) – The Hospital Discharge Registry (HDR) of North Jutland County, Denmark. В качестве контроля были проанализированы истории болезни 67 374 пациентов соответствующего возраста и пола, имеющих факторы риска развития инфаркта миокарда [19].

После анализа всех данных было установлено, что применение любого сахароснижающего препарата ассоциируется с риском развития инфаркта миокарда. Для пациентов, принимавших в течение как минимум 90 дней перед госпитализацией так называемые старые ПСМ (глибенкламид, хлорпропамид, глипизид), скорректированный относительный риск развития инфаркта миокарда составил 2,07 (95% ДИ 1,81–2,37) и был достоверно выше, чем для «новых» ПСМ (глимепирид и гликлазид) (ОР 1,36, 95% ДИ 1,01–1,84, $p = 0,01$). Риск развития инфаркта миокарда у пациентов, получавших инсулин, был выше, чем у тех, кто получал пероральную сахароснижающую терапию ($p < 0,005$). Риск развития инфаркта миокарда при приеме препаратов, не относящихся к группе ПСМ (метформин – 78% больных), при назначении других препаратов (акарбоза – 19%, репаглинид – 3%) был такой же, как и при приеме «новых» ПСМ. Комбинация пероральных сахароснижающих препаратов не ассоциировалась с риском развития острого инфаркта миокарда. Вместе с тем отсутствие сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа соответствовало максимальному риску госпитализации в связи с острым инфарктом миокарда (табл. 2). Анализ данных о более длительной сахароснижающей терапии – в течение 180 дней до госпитализации – существенных различий не выявил.

Таблица 2. Риск развития инфаркта миокарда у больных СД 2 типа в зависимости от предшествующей в течение 90 дней сахароснижающей терапии

Сахароснижающие препараты	Скорректированный относительный риск (95% ДИ)
«Новые» ПСМ	1,36 (1,01–1,84)
■ глимепирид	1,36 (0,93–1,99)
■ гликлазид	1,37 (0,84–2,22)
«Старые» ПСМ	2,07 (1,81–2,37)
■ глибенкламид	2,98 (1,77–2,45)
■ глипизид	1,97 (1,50–2,45)
■ хлорпропамид	2,32 (1,48–3,64)
Другие пероральные сахароснижающие препараты*	1,38 (0,90–2,11)
Инсулин	2,56 (2,16–3,03)
Любые комбинации	1,02 (0,7–1,47)
Больные СД, не получающие медикаментозной терапии	3,51 (2,92–4,22)

* Метформин – 78% пациентов, акарбоза – 19%, репаглинид – 3%.



Таблица 3. Риск общей, сердечно-сосудистой смерти и комбинированной сердечно-сосудистой точки (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) при терапии различными секретагогами по сравнению с метформином

Наличие инфаркта миокарда в анамнезе	Препараты	Общая смертность		Сердечно-сосудистая смертность		Инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть	
		Отношение рисков (95% ДИ)	Р	Отношение рисков (95% ДИ)	Р	Отношение рисков (95% ДИ)	Р
Без инфаркта миокарда в анамнезе	Метформин	1		1		1	
	Глибенкламид	1,13 (1,02–1,25)	0,03	1,13 (0,98–1,31)	0,10	1,16 (1,04–1,29)	0,009
	Глипизид	1,16 (1,03–1,30)	0,02	1,24 (1,06–1,46)	0,009	1,24 (1,09–1,40)	0,001
	Толбутамид	1,12 (0,99–1,26)	0,08	1,16 (0,98–1,36)	0,02	1,17 (1,03–1,33)	0,001
	Глимепирид	1,27 (1,18–1,36)	0,001	1,26 (1,14–1,39)	0,001	1,29 (1,20–1,39)	0,001
	Гликлазид	1,05 (0,91–1,21)	0,50	1,15 (0,95–1,39)	0,15	1,18 (1,02–1,36)	0,03
	Репаглинид	1,00 (0,78–1,29)	0,98	1,03 (0,37–2,83)	0,96	0,87 (0,49–1,54)	0,87
С инфарктом миокарда в анамнезе	Метформин	1		1		1	
	Глибенкламид	1,34 (1,03–1,75)	0,031	1,40 (1,04–1,88)	0,03	1,10 (0,85–1,41)	0,50
	Глипизид	1,58 (1,19–2,09)	0,002	1,53 (1,06–2,21)	0,02	1,54 (1,12–2,10)	0,008
	Толбутамид	1,46 (1,06–2,01)	0,02	1,85 (1,67–2,92)	0,009	1,44 (1,01–2,05)	0,04
	Глимепирид	1,30 (1,08–1,57)	0,007	1,29 (1,04–1,60)	0,02	1,22 (1,30–1,46)	0,03
	Гликлазид	0,85 (0,61–1,17)	0,32	0,75 (0,52–1,08)	0,87	0,71 (0,52–1,99)	0,04
	Репаглинид	1,15 (0,68–1,98)	0,91	1,10 (0,61–2,00)	0,75	1,10 (0,67–1,82)	0,69

При анализе 30-дневной смертности от острого инфаркта миокарда при использовании разных ПСМ установили, что при применении «новых» препаратов сульфонилмочевины – глимепирида и гликлазида – смертность была достоверно ниже.

Особый интерес представляют данные крупного популяционного исследования, спланированного для изучения сердечно-сосудистого риска и смертности на фоне терапии различными секретагогами по сравнению с метформином. Анализировались данные Датского национального регистра по всем пациентам в возрасте старше 20 лет, начавшим терапию секретагогами или метформином в период с 1997 по 2006 г. Большинство пациентов (77%) получали секретагоги или метформин в виде монотерапии в течение всего периода наблюдения, который в среднем составил 3,3 года. В общей сложности в исследование было включено 107 806 пациентов, из них 9607 – с инфарктом миокарда в анамнезе. В качестве конечных точек оценивались общая, сердечно-сосудистая смертность и комбинирован-

ная точка, включавшая инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистую смерть.

Результаты анализа показали достоверное повышение риска общей смертности и комбинированной сердечно-сосудистой точки при терапии глибенкламидом у пациентов без инфаркта миокарда и с инфарктом миокарда в анамнезе; статистической значимости достигли и различия по риску сердечно-сосудистой смертности. Аналогичные данные получены в группах других неселективных препаратов ПСМ – толбутамида, глипизиды и глимепирида – как у больных с инфарктом миокарда, так и без него. И напротив, риски общей и сердечно-сосудистой смертности на терапии гликлазидом и репаглинидом значимо не отличались от группы метформина и между собой (табл. 3).

Таким образом, анализируя представленные данные, можно заключить, что гликлазид обладает несомненным преимуществом в сравнении с другими ПСМ в отношении риска общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и комбинированной конечной

точки (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть).

При анализе Украинского национального регистра, включившего 64 288 пациентов, получавших глибенкламид (n = 50 341), глимепирид (n = 2479) или гликлазид (n = 11 368), терапия гликлазидом и глимепиридом ассоциировалась с достоверно меньшим риском общей смертности по сравнению с глибенкламидом: ОР 0,33 (95% ДИ 0,26–0,41, p < 0,001) и ОР 0,605 (95% ДИ 0,413–0,886, p < 0,001) соответственно. В отношении сердечно-сосудистой смертности достоверное снижение риска по сравнению с глибенкламидом отмечалось только в группе гликлазида: ОР 0,29 (95% ДИ 0,21–0,38, p < 0,001). Эти данные стали основанием для принятия решения об отказе от использования в Украине глибенкламида в пользу гликлазида и глимепирида.

Более благоприятный сердечно-сосудистый прогноз у пациентов, получающих терапию гликлазидом, предположительно, обусловлен особыми фармакокинетическими свойствами гликлазида, а именно – обратимостью взаимодействия

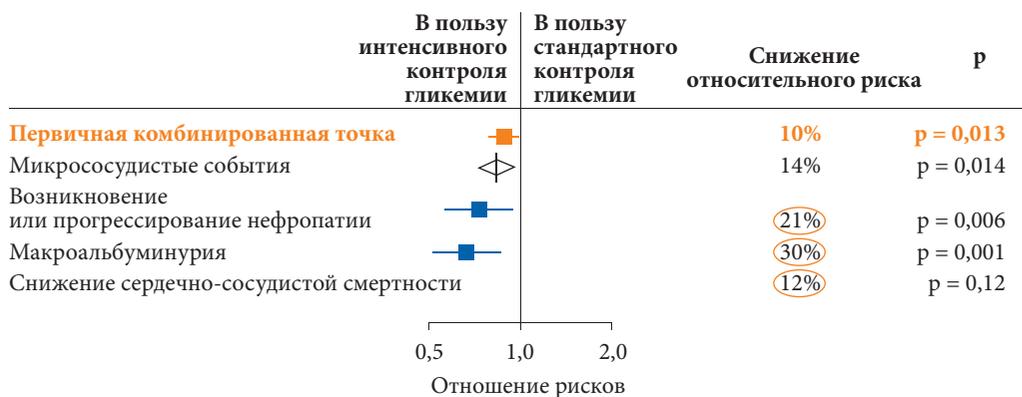


Рис. 1. Результаты интенсивного контроля гликемии с применением Диабетона МВ

с рецептором бета-клетки, что предупреждает избыточную секрецию инсулина и способствует сохранению секреторного ответа.

Влияние Диабетона МВ на риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД наглядно продемонстрировало исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) [20], самое крупное исследование в современной диабетологии. Целью исследования ADVANCE было изучить эффективность режима интенсивного контроля гликемии, основанного на применении гликлазида модифицированного высвобождения (Диабетона МВ), а также эффективность антигипертензивной терапии с помощью современной комбинации индапамида и периндоприла А (Нолипрел А) в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа. Гликлазид МВ использовался в сочетании с другими препаратами, которые по усмотрению врача назначались для достижения уровня HbA1c 6,5% и ниже. Дополнительные пероральные сахароснижающие препараты и инсулин включали в схему терапии только после достижения максимальной дозы Диабетона МВ (120 мг/сут) и в случае невозможности снижения HbA1c до целевого значения 6,5% на монотерапии гликлазидом. Стандартный контроль гликемии подразумевал достижение целевого уровня HbA1c в соответствии с местными рекомендациями по лечению

СД. Первичной конечной точкой были нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смерть.

К концу наблюдения средний уровень HbA1c в группе интенсивного контроля гликемии составил 6,5%, в группе стандартного контроля – 7,3%. При интенсивной терапии уровень HbA1c был ниже на 0,67 (p < 0,001), а уровень гликемии натощак – на 1,2 ммоль/л (p < 0,001), чем при стандартной терапии. Среднее систолическое артериальное давление также было ниже в группе интенсивного гликемического контроля (135,5 мм рт. ст. против 137,9 мм рт. ст.; p < 0,001), при этом различия были выявлены уже через 3 месяца испытания и сохранялись до его окончания. К концу исследования средняя масса тела у пациентов из группы интенсивного контроля гликемии оказалась на 0,7 кг выше, чем у пациентов из группы стандартного гликемического контроля. Через 1 год от начала терапии в группе интенсивного лечения был достигнут уровень HbA1c 6,4%, в группе стандартного лечения – 7,5%. Данные показатели сохранялись в течение всего периода наблюдения (5 лет).

Результаты, которых удалось добиться в группе интенсивного контроля гликемии при использовании стратегии лечения, основанной на применении Диабетона МВ, обобщены на рисунке 1. Эти данные послужили доказательной базой для применения Диабетона МВ в профилактике осложнений СД 2 типа путем ин-

тенсивного контроля. Все вышесказанное позволяет нам говорить о Диабетоне МВ 60 мг как об уникальном препарате, определяющем роль производных сульфонилмочевины в лечении СД 2 типа.

В исследовании ADVANCE у пациентов и с высоким, и с низким уровнем систолического артериального давления наблюдалось замедленное прогрессирование нефропатии. Кроме того, в группе интенсивного контроля на фоне терапии Диабетом МВ впервые был продемонстрирован регресс и даже нормализация альбуминурии.

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

Поскольку прогрессирование СД связано с неуклонным снижением функции и массы бета-клеток, активно обсуждается вопрос, может ли длительное применение ПСМ привести к дисфункции и апоптозу бета-клеток, ускоряя тем самым развитие инсулинопотребности. Однако все еще не известно, отличаются ли ПСМ друг от друга по степени влияния на процессы апоптоза в бета-клетке. В связи с этим особый интерес представляют результаты исследования, в котором оценивалось влияние различных ПСМ и нателглинида на уровни окислительного стресса и апоптоза в культуре бета-клеток поджелудочной железы. Клетки

НОВАЯ ФОРМА для эффективного контроля гликемии



ДИАБЕТОН® МВ 60

ADVANCE

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PHENAZOL AND DIAMMONIUM IRI CONTROLLED BY VALIATION



- Простота достижения максимально эффективной дозы
- Повышение приверженности больных к лечению
- Сохранение всех преимуществ: снижение риска осложнений, низкий риск гипогликемий



на правах рекламы



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел. (495) 937 0700, факс: (495) 937 0701.

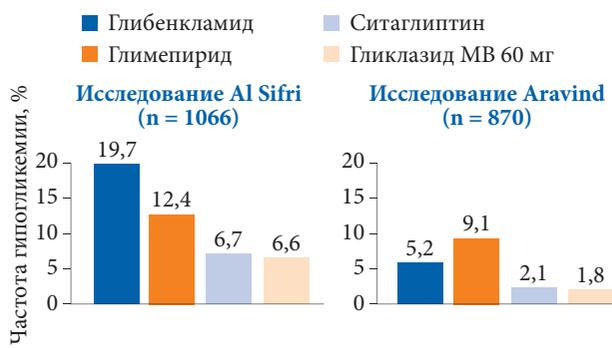


Рис. 2. Частота эпизодов гипогликемии с клиническими проявлениями у пациентов с сахарным диабетом, соблюдающих пост во время Рамадана

подвергали воздействию различных препаратов сульфонилмочевинны (глибенкламида, глимепирида и гликлазида) и натеглинида в разных концентрациях. Воздействие на клетки глибенкламида, глимепирида и натеглинида в течение 24 часов привело к значительному увеличению внутриклеточного образования реактивных форм кислорода, величина которого зависела от концентрации препарата. Оценка образования реактивных форм кислорода показала, что стимулирующее воздействие глибенкламида на апоптоз достоверно сильнее, чем глимепирида или натеглинида. Обработка клеток гликлазидом не привела к достоверному увеличению числа апоптотических клеток, что свидетельствует о явном преимуществе данного препарата.

Ранее были опубликованы сообщения о том, что гликлазид уменьшает индуцированную перекисью водорода гибель бета-клеток путем апоптоза. В подтверждение того, что гликлазид в меньшей степени вызывает недостаточность бета-клеток, чем глибенкламид, говорят результаты проведенного ретроспективного анализа. Было показано, что пациенты, которые получали гликлазид, нуждались в инсулине реже и значительно позднее, чем пациенты, получавшие глибенкламид.

Антиоксидантные свойства гликлазида обусловлены особенностями строения молекулы препарата: Диабетон – единственное производное сульфонилмочевинны, в составе молекулы которого имеется

кольцевая структура (аминоазобисциклооктановая группа). Недавнее исследование с использованием метода электронно-спинового резонанса подтвердило эффективность гликлазида в нейтрализации гидроксильных и супероксидных радикалов. Таким образом, гликлазид может уменьшать окислительный стресс за счет способности нейтрализовать свободные радикалы и не оказывает ускоряющего влияния на процессы апоптоза в бета-клетках.

Обсуждая вопросы эффективности и безопасности сахароснижающей терапии, нельзя обойти молчанием исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности новых групп препаратов. Так, в поисках оптимального метода лечения СД 2 типа был изучен принципиально новый механизм регуляции гомеостаза глюкозы посредством гормонов желудочно-кишечного тракта, называемых инкретинами. К естественным инкретинам человека относятся глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, вырабатываемый К-клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки, и глюкагоноподобный пептид-1, синтезируемый L-клетками слизистой подвздошной кишки. Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток, их уровень повышается в ответ на прием пищи.

Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции бета-клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим аденозинмонофосфатом. По характеру воздействия на желудочно-кишечный тракт, секрецию инсулина и глюкагона ГПП-1 представляет интерес в связи с лечением больных СД 2 типа. Нативный ГПП-1 имеет небольшую терапевтическую ценность, так как быстро разрушается ферментом ДПП-4

(время его полужизни составляет лишь 1,5–2,0 минуты).

Были созданы две группы лекарственных препаратов:

- вещества, имитирующие действие ГПП-1;
- вещества, пролонгирующие действие эндогенного ГПП-1, или ингибиторы ДПП-4.

Распространено мнение о том, что препараты этих групп в силу своего механизма действия характеризуются более высоким профилем безопасности и практически не вызывают гипогликемии, в отличие от ПСМ.

Однако недавно завершившееся исследование, в котором оценивали частоту эпизодов гипогликемии у пациентов с СД, соблюдающих пост в период Рамадана, показало, что число эпизодов гипогликемии у пациентов, получавших Диабетон МВ, было не выше, чем у пациентов, получавших ингибитор ДПП-4 ситаглиптин (рис. 2) [21].

Эти данные подтверждают то, что гликлазид МВ благодаря строению молекулы обладает особыми свойствами и его следует рассматривать отдельно от группы препаратов сульфонилмочевинны.

Опубликованные на данный момент экспериментальные и клинические данные говорят о потенциальном кардиопротективном эффекте инкретинов. Благодаря механизму действия агонисты ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 могут сокращать сердечно-сосудистый риск, однако эта возможность должна быть подтверждена большими долгосрочными клиническими испытаниями.

В заключение необходимо еще раз отметить, что, несмотря на выдающиеся успехи современной фармакологии и внедрение в клиническую практику диабетологии новых групп препаратов, производные сульфонилмочевинны по-прежнему остаются востребованными и не уступают своих позиций. Одним из лучших и наиболее безопасных препаратов этого ряда, без сомнения, остается Диабетон МВ, свойства которого хорошо изучены, а эффекты доказаны и знакомы практическим врачам. ☺



Литература

1. Gerstein H.C., Pogue J., Mann J.F. et al. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis // *Diabetologia*. 2005. Vol. 48. № 9. P. 1749–1755.
2. Викулова О.К. Стандарты оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом Американской диабетической ассоциации: пересмотр 2009 года (краткое содержание) // *Сахарный диабет*. 2009. № 1. С. 71–75.
3. Granger C.B., Califf R.M., Young S. et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993. Vol. 21. № 4. P. 920–925.
4. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–412.
5. Juutilainen A., Lehto S., Ronnema T. et al. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 4. P. 714–719.
6. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *Lancet*. 2010. Vol. 375. № 9733. P. 2215–2222.
7. Zoungas S., Chalmers J., Ninomiya T. et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55. № 3. P. 636–643.
8. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease--preterax and diamicon MR controlled evaluation // *Diabetologia*. 2001. Vol. 44. № 9. P. 1118–1120.
9. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G. et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 141. № 6. P. 421–431.
10. Stettler C., Allemann S., Jüni P. et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials // *Am. Heart. J.* 2006. Vol. 152. № 1. P. 27–38.
11. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M. et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. 2011. Vol. 343. P. d4169.
12. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
13. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
14. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet*. 2000. Vol. 355. № 9200. P. 253–259.
15. Hamet P. What matters in ADVANCE and ADVANCE-ON // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. Suppl. 1. P. 20–29.
16. Смирнова О.М., Кононенко И.В. Гипогликемизирующая терапия больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца, в том числе с инфарктом миокарда и после интервенционных вмешательств // *Сахарный диабет*. 2012. № 3. С. 27–38.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. 2011. № 4. С. 6–17.
18. Kengne A.P., Patel A., Marre M. et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011. Vol. 18. № 3. P. 393–398.
19. Johnsen S.P., Monster T.B., Olsen M.L. et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of anti-diabetic drugs // *Am. J. Ther.* 2006. Vol. 13. № 2. P. 134–140.
20. Zoungas S., de Galan B.E., Ninomiya T. et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 11. P. 2068–2074.
21. Çetinkalp Ş. Sulfonylurea therapy: fighting diehard beliefs // <http://www.diafocus.com/2013/02/05/sulfonylurea-therapy-fighting-diehard-beliefs/>

Sulfonylureas for the treatment of type 2 diabetes mellitus: focus at Diabeton MR

O.M. Smirnova, I.V. Kononenko

Federal State Budgetary Institution Endocrinology Research Center

Contact person: Irina Vladimirovna Kononenko, shakhtarina@bk.ru

The authors analyze effects of sulfonylureas on the function of pancreatic beta-cell and cardiovascular risks with special focus at the benefits of modified-release gliclazide (Diabeton MR).

Key words: type 2 diabetes mellitus, sulfonylureas, gliklazide MR

Эндокринология



¹ ГБУЗ МО ФУВ
«Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт им.
М.Ф. Владимирского»

² ГБОУ ВПО
«Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет им.
Н.И. Пирогова»

Применение Актовегина у больных с сахарным диабетом 2 типа

М.Н. Дадашева¹, Л.А. Подрезова²

Адрес для переписки: Марина Николаевна Дадашева, donveles777@inbox.ru

Исследовано влияние Актовегина на когнитивные, чувствительные и психоэмоциональные расстройства у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Проведен курс лечения Актовегином 120 больных СД 2 типа. Доказано, что препарат Актовегин обладает комплексным механизмом действия, высокой степенью эффективности и благоприятным профилем безопасности для лиц с СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, Актовегин

Введение

Сахарный диабет (СД) – наиболее распространенное из тяжелых метаболических заболеваний, как и среди эндокринных нарушений. Согласно данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, в настоящее время в России СД страдают свыше 3 млн человек. Так, по данным на 1 января 2011 г., всего за медицинской помощью обратились 3,4 млн больных СД. У 45–51% пациентов с этим заболеванием отмечаются различные осложнения. Наблюдается ежегодное увеличение числа больных СД, в первую очередь за счет роста заболеваемости СД 2 типа. Многие исследователи связывают это с тяже-

лым социально-экономическим положением в мире, снижением жизненного уровня населения, дисбалансом питания (преобладанием в пище углеводов). Большое значение в возникновении заболевания имеют психоэмоциональное напряжение, стресс. Эмоциональный стресс через усиленную симпатико-адренергическую стимуляцию может вести к повышению уровня сахара в крови с последующим выделением его с мочой. Увеличение выброса катехоламинов при психической и физической нагрузке через торможение высвобождения инсулина из бета-клеток поджелудочной железы может вести к тому, что обмен углеводов

меняется в направлении диабетического модуса [1, 2].

При СД в той или иной степени поражаются все органы и системы. Развиваются как микро-, так и макроангиопатии. Клинические проявления микроангиопатии – это ретинопатия, нефропатия, нейропатия. Типичными проявлениями диабетической макроангиопатии являются ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, в том числе безболевого типа, инсульт, заболевания периферических сосудов. К наиболее ранним проявлениям диабетических осложнений у больных СД 2 типа относят признаки нейропатии, самой распространенной формой которой является дистальная симметричная соматосенсорная полинейропатия (ДПН). Сроки развития ДПН различны – не всегда прослеживается корреляция между уровнем гипергликемии, длительностью СД и манифестацией полинейропатии. В отдельных случаях сначала выявляются клинические симптомы ДПН, а затем уже диагностируется СД. Именно дистальная симметричная соматосенсорная полинейропатия



часто приводит больных СД к инвалидизации. Механизм развития ДПН сложен. Хроническая гипергликемия запускает каскад биохимических реакций, приводящих к образованию свободных радикалов, гипоксии и ишемии периферических нервов, что в конечном итоге обуславливает их повреждение. Хроническая гипергликемия, микро- и макрососудистые расстройства оказывают также повреждающее действие на нейроны головного мозга, что ведет к снижению концентрации таких нейромедиаторов, как ацетилхолин, дофамин, норадреналин и серотонин, что в свою очередь приводит к нарушению когнитивных функций и к психоэмоциональным расстройствам. Высокие заболеваемость, а также уровень инвалидизации, смертности определяют актуальность проблемы инсулиннезависимого диабета и требуют решения ряда практических вопросов, направленных на улучшение как диагностики, так и лечения, повышения качества жизни больных [3, 4, 5, 6].

Разработка принципов комплексной терапии, включающих, помимо базисной терапии СД, применение нейропротекторов, немедикаментозную психотерапию у больных СД 2 типа, определяли цель и новизну исследования.

Материал и методы исследования

В клинко-диагностическом центре было проведено комплексное обследование 120 амбулаторных больных с СД 2 типа (48 мужчин (40%), 72 женщины (60%), средний возраст составил 68,4 года). По типу течения заболевания больные распределились следующим образом: у 54 человек (45%) отмечался СД легкой, у 66 – средней степени тяжести. Пациенты с тяжелым течением СД не включались в программу.

В задачи исследования входило изучение у данной группы больных неврологических, психоэмоциональных, а также когнитивных расстройств. Неврологический

осмотр обязательно включал исследование сенсорной функции (оценка разных видов чувствительности: болевой, тактильной, вибрационной), сухожильных рефлексов, автономной функции (вариабельность сердечного ритма, ортопроба). Всем больным проводились клинко-функциональные, лабораторные исследования, при необходимости проводили электромиографию. Для исследования психоэмоциональных расстройств, когнитивных нарушений и изучения эффективности терапии до и после окончания курса лечения проводилось нейропсихологическое тестирование с использованием следующих шкал и нейропсихологических тестов: шкала «Мини-ког», тест «3 слов», субъективная шкала оценки астении, шкала Гамильтона.

В качестве нейропротектора был выбран препарат Актовегин (депротеинизированный гемодериват из крови телят). При выборе нейропротектора мы основывались на результатах проведенных исследований, в которых было показано, что препарат обладает комплексным механизмом действия, безопасен, эффективен при когнитивных, психоэмоциональных и полиневритических нарушениях. Клинические исследования показали, что Актовегин улучшает скорость проведения нервного импульса, вибрационную чувствительность, благодаря чему больные отмечали уменьшение боли в конечностях, что способствовало их активизации и увеличивало расстояние, преодолеваемое пациентом пешком. Под действием препарата Актовегин происходит снижение рефлекторной возбудимости в центральных отделах нервной системы, усиление тормозных процессов в нейронах корковых и подкорковых структур головного мозга, потенцирование ГАМК(гамма-аминомасляная кислота)-ергической медиации, что сопровождается нейропротекторными и антиагистеническими эффектами. Актовегин оказывает положительное влияние на сон, удлиняя время сна

и уменьшая время засыпания. Доказана его эффективность при повышенной нервной возбудимости, утомляемости, раздражительности, беспокойстве, чувстве внутреннего напряжения.

Актовегин, представляющий собой депротеинизированный препарат из крови телят, полученный посредством диализа и ультрафильтрации, содержит только физиологические вещества, низкомолекулярные пептиды и производные аминокислот, электролиты, микроэлементы. Данные ряда исследований убедительно доказали, что препарат увеличивает концентрации аденозинтрифосфата (АТФ), аденозиндифосфата (АДФ), фосфокреатина, а также аминокислот – глутамата, аспартата и ГАМК. Препарат повышает утилизацию кислорода, улучшает транспортировку глюкозы внутрь клетки и движение ее в самой клетке, улучшает микроциркуляцию. На молекулярном уровне Актовегин вызывает увеличение утилизации и потребления кислорода (повышает устойчивость к гипоксии), активизирует энергетический метаболизм и потребление глюкозы. Предотвращает повреждение и гибель клеток вследствие гипоксии, что в условиях сниженного кровотока как в центральной нервной системе, так и на периферии (эндоневрально) имеет огромное положительное значение. Суммарный эффект всех этих процессов заключается в усилении энергетического состояния клетки, особенно в условиях недостаточности. Особенностью Актовегина является его способность усиливать перенос глюкозы в головной мозг независимо от инсулина и инсулиновых рецепторов. Актовегин увеличивает количество нейронов, их аксональную длину, ускоряет проводимость импульса по нерву. Взаимодействия с другими препаратами не выявлено.

Курс лечения больных СД 2 типа состоял из внутривенных капельных вливаний Актовегина 250 мл 1 раз в день 20 дней (1 мл раствора

эндокринология



содержит депротеинизированный гемодериват из крови телят, соответствующий 8 мг сухой массы, во флаконе 250 мл раствора). Скорость инфузии составляла около 2 мл/мин. Затем препарат вводили внутримышечно по 5,0 мл № 10. В последующем назначали Актовегин перорально до еды по 3 таблетки, покрытых оболочкой, 3 раза в день (1 таблетка содержит 200 мг сухого депротеинизированного деривата из крови телят). Продолжительность лечения составляла 12 недель. Кроме проводимой базисной терапии гипогликемическими препаратами и назначения Актовегина, всем больным проводилась групповая, а при необходимости – индивидуальная психотерапия.

Результаты и их обсуждение

Среди обследованных больных осложнения в виде дистальной сенсорной полинейропатии были выявлены у 18 больных (15%), сомоторной – у 12 больных (10%). У 6 пациентов (5%) имелись различные повреждения на коже в виде мацерации и язвенных дефектов. Эта группа больных предъявляла жалобы на преимущественно ночную боль различной интенсивности и характера – стреляющего, тянущего, по типу жжения. Отмечались также парестезии, онемение, покалывание. При осмотре у 5 пациентов выявлялась аллодиния, у 7 – гиперестезия или гипестезия по типу «высоких носков» и «перчаток», у 4 – снижение вибрационной чувствительности (в камертонном тесте) и снижение глубоких сухожильных рефлексов. У больных с сомоторной полинейропатией отмечались жалобы не только на чувствительные расстройства, но и на слабость при ходьбе по типу «ватных ног», у 6 больных этой группы объективно выявлялись парезы дистальных отделов нижних конечностей на 4,5–3 балла и атрофия мелких мышц стоп.

Развитие нейропатии отмечалось даже при компенсированном СД. У 54 человек (45%) диагностиро-

вана дисциркуляторная энцефалопатия I стадии. Для всех больных была характерна рассеянная неврологическая симптоматика. Выявленные нарушения носили субсиндромальный характер. У 18 человек (30%) отмечались головные боли с ощущением тяжести в голове, у 36 (70%) – непостоянного характера головокружение, шум в голове, «мушки» перед глазами, расплывчатость контуров предметов, неустойчивость и пошатывание при ходьбе.

Нейропсихологическое тестирование у этой группы больных выявило легкие когнитивные нарушения. Они проявлялись повышенной утомляемостью, психической истощаемостью, неспособностью к длительной концентрации внимания, снижением инициативы и памяти на текущие события, трудностями при переключении с одной деятельности на другую. При неврологическом осмотре выявлялась неврологическая симптоматика в виде болезненности точек выхода тройничного нерва, недоведения глазных яблок, косоглазия, легкой асимметрии носогубных складок, девиации языка, анизорефлексии, неуверенности при выполнении координаторных проб, отмечались неустойчивость в позе Ромберга, промахивания в пальце-носовой пробе, неточность выполнения коленно-пяточной пробы, адиадохокинеза, изменения походки по типу легкой атаксии.

У 88 человек (75%) диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) II стадии. Были выявлены следующие клинические неврологические синдромы: у 25 человек – цефалгический по типу головной боли напряжения; у 12 – вестибулярный, при котором отмечались преимущественно несистемное головокружение, шум в голове; у 26 – атактический в виде неустойчивости при ходьбе и координаторных нарушений; у 19 – пирамидный, выявлялись анизорефлексия, нарушение иннервации нижней части лица (сглаженность носогубной складки) и языка (девиация, диз-

артрия), парезы на 4–3,5 балла, чаще в нижних конечностях, патологические рефлексы (симптом Бабинского); у 2 – псевдобульбарный синдром, отмечались рефлексы орального автоматизма, дисфония, замедленность и скованность движений, гипомимия, ритмичный тремор рук и головы; торпидность сухожильных расстройств; у 4 – синдром пароксизмальных нарушений в виде дроп-атак или синкопальных состояний. У всех больных с ДЭ II стадии имелись умеренные когнитивные расстройства, которые носили выраженный характер и проявлялись стойким снижением памяти и умственной работоспособности, повышенной истощаемостью, расстройствами мышления в виде торпидности и обстоятельности, значительными трудностями при переключении внимания. Пациентов с деменцией в исследование не включали.

У всех больных этой подгруппы обнаруживались признаки психоэндокринного синдрома, который проявлялся снижением психической и физической активности, изменениями настроения. Снижение психической активности проявлялось повышенной истощаемостью, пассивностью, сужением круга интересов. В некоторых наблюдениях отмечались изменения влечений и инстинктов, что проявлялось в понижении или усилении аппетита, жажды, полового влечения. Аффективные нарушения характеризовались лабильностью настроения с быстрыми и беспричинными переходами от одного аффекта к другому. Нередко имелись диссоциированные расстройства, например, приподнятое настроение сочеталось с бездеятельностью и двигательной заторможенностью. Аффективные расстройства при психопатоподобном синдроме эндокринного генеза отличались длительностью, возникали либо усиливались эпизодически. Среди психоэмоциональных нарушений наиболее распространенными были астенические расстройства. Жалобы, связанные



с астенией, отмечались у 72 больных (60%). Клинически астенические расстройства проявлялись собственно астенией, вегетативными расстройствами и нарушениями сна. Астенический синдром, как правило, развивался постепенно. На начальных этапах астения чаще была преходящей и характеризовалась в основном астеновегетативными реакциями. Первыми проявлениями были общая слабость, вялость, неустойчивость настроения, снижение работоспособности. Больные жаловались на повышенную утомляемость при физической нагрузке, раздражительность, расстройство сна, головные боли, боли в ногах и руках.

Вазовегетативные расстройства проявлялись тахикардией, потливостью, вазомоторными нарушениями. Больные жаловались на неприятные ощущения в теле в виде зябкости, похолодания, «ползания мурашек» в ногах и руках, сухость кожных покровов, трофические нарушения на коже.

У 8 больных этой группы (11,1%) отмечались респираторные вегетативные кризы в виде нарушения ритма и глубины дыхания. По мере дальнейшего прогрессирования заболевания происходило углубление имеющихся расстройств. Выраженная инсомния при СД 2 типа отмечалась у 66 больных (55%) и серьезно ухудшала их состояние. Расстройства сна в виде удлинения периода засыпания и тревожных сновидений обычно были связаны с ухудшением течения заболевания, гипергликемией.

Укорочение сна, или инсомния, встречалась чаще гиперсомнии, которая была выявлена у 24 человек (20%). Инсомния была нескольких видов, в зависимости от того, какой отрезок сна был нарушен: пресомническая (расстройство засыпания), постсомническая (преждевременное пробуждение), интрасомническая (дробный сон).

Расстройства засыпания, как правило, были связаны с повышен-

ной эмоциональной возбудимостью, с тревожными опасениями за здоровье, кожным зудом, ощущением зябкости, онемением конечностей. У некоторых больных СД 2 типа возникающее желание спать исчезало, как только они оказывались в постели. Больные отмечали, что в это время у них усиливались боль и разнообразные неприятные ощущения в конечностях. Часто возник страх, связанный с наступлением сна, приобретавший нередко навязчивый характер.

Интрасомнические расстройства проявлялись ощущением недостаточной глубины сна, частыми пробуждениями и трудностями засыпания после них. У больных часто возникало ощущение недостаточности сна или полной бессонницы ночью, хотя объективно количество времени во сне могло составлять 6–7 часов. Пробуждения посреди ночи были обусловлены как внешними (прежде всего звуками, при поверхностном и тревожном сне), так и внутренними факторами (чувством зябкости дистальных отделов конечностей, «ползанием мурашек», болью или позывами к мочеиспусканию). Все эти факторы легко пробуждали больных, а процесс засыпания после этого был затрудненным. Постсомническая бессонница проявлялась в раннем пробуждении. Как правило, это было связано с утренней тревогой. Сон не приносил чувства отдыха, а пробуждение характеризовалось вялостью.

У 12 больных (10%) нарушения сна были вызваны лекарственными средствами, которые больные принимали при сопутствующей соматической патологии. К таким лекарственным средствам относились гипотензивные препараты (бета-блокаторы), антиаритмические средства, противокашлевые средства, гормональные препараты, некоторые антибиотики, гипополипидемические средства.

Истерические синдромы отмечались у 6 больных (5%), они возникали в основном в психогенно травмирующих и конфликтных

ситуациях. Нередко они имитировали проявления различных неврологических и соматических заболеваний (гиперкинезы, алгии, анестезии, спазмы, обмороки и др.).

У 6 больных (5%) отмечалось формирование фобического синдрома. Больные опасались возникновения гипогликемических ком в одиночестве, отсутствия еды в нужное время, развития осложнений, ведущих к значительной инвалидизации (потеря зрения, ампутация конечностей), неизвестного будущего, «скорой смерти». Фобические проявления отличались конкретным содержанием, сопровождались эмоциональными нарушениями в виде легкой ранимости, слезливости, субдепрессивного настроения.

Ипохондрические переживания отмечались у 18 больных (15%) и характеризовались патологически преувеличенным опасением за свое здоровье. Ипохондрические переживания сочетались с обсессивной и депрессивной симптоматикой. Больных беспокоили навязчивые мысли о наличии какого-либо другого заболевания, например поражения сосудов конечностей и формирования тромбов.

Изменения вследствие болезни социального статуса больного, снижение трудоспособности, появление ощущения физического неблагополучия являлись почвой для формирования аффективных расстройств депрессивного круга у 24 больных (20%). Депрессивные расстройства носили непсихотический характер и сочетались с астеническими, тревожно-фобическими нарушениями. Преобладали протрагированные депрессивные реакции. Больные жаловались на сниженное настроение, пессимистически оценивали свое будущее.

В 8 случаях (в возрасте больных от 50 до 60 лет, при длительности течения СД от 6 месяцев до 7 лет при субкомпенсированном течении) можно было говорить об адинамической депрессии. При этом соматические призна-

эндокринология



ки депрессии (расстройства сна, аппетита, снижение массы тела) были выражены наиболее отчетливо. В депрессивном синдроме большое место занимала тревога. Больные жаловались на «плохую сообразительность», «замедление осмысления», отсутствие физических сил, чувство разбитости. Иногда больные говорили о возникновении мыслей о самоубийстве или о «неминуемой скорой собственной смерти», жаловались на чувство подавленности, тоски, тревоги, безысходности. Депрессивные синдромы характеризовались сочетанием подавленного настроения, снижения психической и двигательной активности с соматическими, в первую очередь вегетативными, расстройствами. Преморбидные особенности личности оказывали значительное влияние на развитие и структуру психопатологических расстройств. В ряде наблюдений присущие больным личностные особенности, малозаметные в обычных условиях, особенно отчетливо проявлялись при развитии обострения течения СД. Оценивая в совокупности выраженность и индивидуальную окраску психогенных реакций и своеобразие течения СД, можно говорить о существенной роли личностных особенностей обследуемых в возникновении и клиническом оформлении психических расстройств. Наличие соматически и органически измененной почвы значительно облегчало возникновение реакций на психотравмирующие ситуации, приводило к их фиксации. Это же обуславливало снижение способности к их преодолению. В генезе и прогрессировании психопатологических синдромов у больных СД имели значение такие факторы, как возраст появления и длительность гипергликемии, характер, тяжесть течения СД, своевременность и правильность диагностики заболевания, адекватность терапии, наличие осложнений, сопутствующие болезни. Поскольку полное излечение от СД, который относят к психосоматическим заболеваниям, не-

Актовегин способствовал клиническому регрессу основных симптомов ДПН, отмечалось достоверное улучшение тактильной, вибрационной, температурной и болевой чувствительности. Благодаря комплексному нейротрофическому и метаболическому действию Актовегин корректирует концентрацию нейромедиаторов, что приводит к нормализации психоэмоционального состояния и поведения больных СД без назначения психотропных препаратов.

возможно, усилия психотерапевта в первую очередь были направлены на формирование у больного адекватного восприятия своего заболевания, изменение его отношения к болезни, выработку у него навыков адаптации к изменяющемуся физическому и социальному статусу, укрепление уверенности в возможности жизни в условиях, ограниченных болезнью (соблюдение диеты, постоянный прием препаратов, выполнение физических упражнений). Особое внимание уделялось «преодолению болезни», то есть преодолению стресса, трудностей, вызываемых болезнью. Помогая больному выработать адекватное отношение к своей болезни, можно положительно влиять на ее течение, усиливать эффект базисной медикаментозной терапии в сочетании с нейропротекторами, а при необходимости с психофармакологическими средствами. После проведенного курса лечения клиническое состояние пациентов оценивали по результатам исследования неврологического статуса и данным дополнительных методов исследования. Полученные данные свидетельствовали о достоверном положительном клиническом эффекте. Нейропсихологическое тестирование показало положительное влияние на динамику когнитивных функций. Отмечалось улучшение слухо-речевой памяти и зрительно-моторной координации. К концу исследования при

выполнении заданий по шкалам больным требовалось меньше времени, и они делали меньше ошибок, что существенно сказывалось на результатах – увеличился объем кратковременной памяти. Оценка когнитивных функций по шкале «Мини-ког» показала, что к концу исследования стартовый суммарный балл повысился с $24,18 \pm 0,83$ до $26,1 \pm 0,6$, в тесте «3 слов» – с $9,02 \pm 1,13$ до $9,75 \pm 1,24$, в тесте «рисование часов» – с $7,12 \pm 0,9$ до $8,80 \pm 1,5$ балла. К 12-й неделе исследования у 96 больных (80%) отмечалось улучшение эмоционально-волевой сферы: результаты по Субъективной шкале оценки астении изменились с $65,0 \pm 0,9$ до $59,0 \pm 0,1$ балла, по шкале Гамильтона – с $21,5 \pm 1,2$ до $23,3 \pm 0,9$ балла, что клинически выражалось уменьшением жалоб на раздражительность, эмоциональную неустойчивость и тревожность, отмечались нормализация сна и повышение активности. В процессе динамического обследования было выявлено положительное влияние Актовегина. Препарат способствовал клиническому регрессу основных симптомов ДПН, отмечалось достоверное улучшение тактильной, вибрационной, температурной и болевой чувствительности. При динамическом проведении электромиографии выявлялось улучшение нейрофизиологических показателей, в частности, скорость проведения по сенсорным

эндокринология



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).**
- **Диабетическая полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. **Торговое название** – Актовегин. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций – 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест – 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru



и моторным нервным волокнам, амплитуда М-ответа изменялась в среднем от 89 до применения препарата до 128 к концу лечения. У 6 больных с мацерациями и нейропатическими язвами на фоне терапии Актовегином наблюдалось заживление повреждений на коже, что значительно улучшало качество жизни.

Поскольку при хронической гипергликемии образуются свободные кислородные радикалы, запускающие эндоневральную гипоксию, которая приводит к дисфункции нерва и усиливает активность свободнорадикального окисления в нервных волокнах, антиоксидантное и антигипоксантажное действие Актовегина обуславливает его высокую эффективность у больных с ДПН.

Все больные закончили исследование. Полученные данные свидетельствовали о высоком уровне безопасности, эффективности и хорошей переносимости терапии Актовегином при лече-

нии когнитивных, полиневритических и психоэмоциональных нарушений у больных СД 2 типа.

Заключение

Инсулинорезистентность при СД 2 типа усугубляет имеющиеся нарушения обмена веществ, в том числе липидного, способствуя развитию атеросклероза. Гипоксические, ишемические расстройства, колебания уровня глюкозы в плазме крови в виде гипер- и гипогликемических перепадов приводят к различным дегенеративным изменениям ткани головного мозга и нервных волокон и появлению различной степени выраженности когнитивных, полиневритических и психоэмоциональных нарушений.

Поскольку Актовегин является мощным антиоксидантом, антигипоксантажом, ноотропом, он оказывает положительное влияние на интеллектуально-мнестические, чувствительные функции, на аффективную сферу,

течение сопутствующих соматических заболеваний. Благодаря комплексному нейротрофическому и метаболическому действию Актовегин корректирует концентрацию нейромедиаторов, что приводит к нормализации психоэмоционального состояния и поведения больных СД без назначения психотропных препаратов, применение которых у больных СД требует особой осторожности в силу повышенной чувствительности к побочному действию препаратов, а также их возможного отрицательного влияния на течение заболевания.

Таким образом, ранняя диагностика психоневрологических осложнений СД 2 типа, своевременное начатое комплексное лечение Актовегином, при необходимости в сочетании с психотерапией, будут способствовать более эффективному лечению этой категории пациентов и существенно улучшат качество жизни и прогноз заболевания. ☼

Литература

1. Котов С., Калинин А., Рудакова И. Диабетическая нейропатия // Медицинская газета. 2001. № 41.
2. Кравчун Н.А. Оптимизация медикаментозного лечения диабетической нейропатии: все необходимое доступно // Здоровье Украины. 2007. № 15–16. С. 65.
3. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. Приложение 1. С. 57–64.
4. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. Приложение 1. С. 4–12.
5. Benbow S.J., Wallymahmed M.E., MacFarlane I.A. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life // QJ Med. 1998. Vol. 91. P. 733–737.
6. Brownlee M. PNP // Neuropathien im Dialog. 2003. Vol. 8. P. 22.
7. Мкртумян А.М., Верткин А.Л. Трагизм и оптимизм пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 27. С. 1693.

Actovegin in patients with type 2 diabetes mellitus

M.N. Dadasheva¹, L.A. Podrezova²

¹ State-Financed Health Institution of the Moscow Region 'Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov', Postgraduate Medical School

² State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov'

Contact person: Marina Nikolayevna Dadasheva, donveles777@inbox.ru

Effects of Actovegin on cognitive, sensory and psychoemotional disorders were estimated in 120 patients with type 2 diabetes mellitus. Actovegin was characterized by multimodal mechanism of action, high efficacy and good safety profile in type 2 diabetes patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, Actovegin

эндокринология



www.rosmedobr.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

31 МАЯ – 1 ИЮНЯ 2013 г.

МОСКВА, МИВЦ «ИНФОПРОСТРАНСТВО»

ОРГАНИЗАТОРЫ



Департамент здравоохранения
города Москвы



НАЦИОНАЛЬНАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ
ПАЛАТА



АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ

**Повышение эффективности
деятельности медицинских
организаций и труда
медицинского персонала**

**Безопасность пациентов
и стандарты аккредитации
в медицинских организациях**

**Новые медицинские
технологии и изменение
инфраструктуры медицинских
организаций**

**Развитие
государственно-частного
партнерства**

В ПРОГРАММЕ:

- Влияние новых медицинских технологий на инфраструктуру медицинских организаций (МО);
- Оптимальная мощность больниц и структура коечного фонда;
- Показатели качества и эффективности деятельности руководящих работников и МО в целом;
- Эффективное использование ресурсов МО, экономика МО;
- Международная аккредитация МО;
- Опыт аккредитации по международным стандартам JCI;
- Персонифицированный учет образовательной активности персонала МО;
- ГЧП в строительстве больниц;
- Особенности и порядок предоставления платных медицинских услуг в государственных и муниципальных МО.

АУДИТОРИЯ:

- Руководители федеральных и региональных органов управления здравоохранением;
- Главные врачи и заместители главных врачей МО;
- Руководители территориальных фондов обязательного медицинского страхования и страховых медицинских организаций;
- Руководители компаний производителей лекарственных средств, медицинских изделий и оборудования;
- Руководители медицинских профессиональных и пациентских объединений.

Условия участия и размер регистрационного сбора опубликованы на официальном сайте конференции www.rosmedobr.ru. Регистрационный сбор включает: посещение конференции, портфель и материалы, полноценное питание на 2 дня, Интернет-доступ к итоговым материалам конференции, 3-месячную подписку на электронную систему поддержки принятия клинических решений «Консультант врача».

Оргкомитет:

Тел. 495-9213907, доб. 288, 114

Моб. 917-5504875

Елена Гусева, Эльвира Лазарева

conf@medobr.ru

rosmedobr@medobr.ru

Регистрация участников и прием

тезисов на сайте

www.rosmedobr.ru



ГБОУ ВПО
«Новосибирский
государственный
медицинский
университет»,
Новосибирск

Альфа-липоевая кислота (Эспа-Липон) – доказательства эффективности лечения диабетической нейропатии

И.А. Бондарь, Е.А. Королева

Адрес для переписки: Ирина Аркадьевна Бондарь, bondaria@oblmed.nsk.ru

Представлен обзор недавних работ по изучению механизма действия и эффективности альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты у больных сахарным диабетом с поражением нервной системы. Показано, что патогенетическая терапия диабетических осложнений при помощи антиоксидантов (например, препарат тиоктовой кислоты Эспа-Липон) способствует снижению показателей окислительного стресса, уменьшению клинических симптомов диабетической нейропатии, улучшению гликемического профиля.

Ключевые слова: диабетическая нейропатия, альфа-липоевая кислота

Диабетическая нейропатия (ДН) – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате сахарного диабета (СД). Выделяют различные формы ДН: периферическую (сенсорную, моторную) и автономную (вегетативную). ДН является распространенным осложнением СД 1 и 2 типов. Частота нейропатии у больных СД колеблется, по данным разных исследователей, от 5 до 90% в зависимости от возраста, длительности заболевания, тяжести СД и методов диагностики. Так,

при использовании для диагностики периферической сенсомоторной ДН электромиографии частота выявления ДН возрастает и достигает 70–90% [1]. По данным работы Диамобила (передвижного диабетологического центра) в районах Новосибирской области в 2012 г., при обследовании 874 больных СД 2 типа частота ДН составила 50,8% (ДН выявлена у 444 человек). Диагностику ДН осуществляли путем определения вибрационной, болевой, температурной и тактильной чувствительности стандартными методами, выраженность проявлений полинейропатии оценивали с помощью шкалы неврологических расстройств NDS (Neuropathy

Disability Score). При впервые выявленном СД 2 типа ДН диагностирована у 15,3%, при длительности диабета 1–5 лет – у 34,2% больных, при «стаже» СД 5–10 лет – у 55,4%, а при длительности СД более 10 лет частота ДН достигала 76,9%. Степень выраженности проявлений ДН по шкале NDS увеличивалась от 1 балла при впервые выявленном СД 2 типа до 2 баллов при длительности СД от 5 до 10 лет и составила 10 баллов при длительности болезни более 10 лет. Ранним признаком ДН в обследованной группе больных СД 2 типа были нарушения вибрационной чувствительности.

Причинами развития ДН служат как декомпенсация углеводного обмена, так и длительность заболевания, пожилой возраст, комы в анамнезе, ожирение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, протеинурия [1, 2]. К прогрессированию поражения нервной системы при СД могут приводить хроническая почечная недостаточность и уремия, а также другие сопутствующие заболевания (гепатит, гипотиреоз, анемия, опухоли, дефицит витаминов группы В, заболевания соединительной ткани и некоторые наследственные болезни), а также интоксикации (алкоголизм).



Среди этиологических факторов ДН главное значение имеет хроническая гипергликемия. Ведущая роль гипергликемии подтверждается тем, что частота нейропатии у больных СД 1 и 2 типа практически одинакова. Хотя патогенез этих форм диабета различен, их общей чертой является гипергликемия и сниженный эффект инсулина. Длительная компенсация СД улучшает течение ДН и способствует резкому уменьшению частоты этого осложнения. Об этом убедительно свидетельствуют результаты проспективного многоцентрового исследования DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial – Исследование по контролю сахарного диабета и его осложнений), в котором у пациентов с длительной компенсацией СД 1 типа удалось достичь значительного снижения частоты ДН (на 70%) по сравнению с больными, имеющими декомпенсированный СД.

В патогенезе ДН принимают участие хроническая ишемизация нервного волокна вследствие микроангиопатии, окислительный стресс, дефицит миоинозитола, нарушение образования фактора роста нервов, активация полиолового пути утилизации глюкозы с образованием сорбитола – высокотоксичного спирта, повреждающего нервные волокна, хроническое воспаление и генетические факторы [1, 2, 3].

Важная роль в патогенезе ДН принадлежит активации окислительных процессов с участием активированных кислородных метаболитов (АКМ) – окислительному стрессу. АКМ являются важными регуляторами клеточных процессов и ключевым элементом изменения программ дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток. Генерацию АКМ при СД связывают с гипергликемией, которая вызывает аутоокисление глюкозы, неферментативное гликирование белков и образование конечных продуктов повышенного гликирования (AGE's – advanced glycation end products), усиление NADPH-оксидазной активности,

интенсификацию сорбитолового пути, недостаточность ряда антиоксидантных ферментов [4]. Дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами, вызывающий избыток свободных радикалов и накопление АКМ, приводит к поражению мембран и клеточных структур, что является основной причиной эндотелиальной дисфункции, окислительной модификации липопротеидов, внутрисосудистого тромбоза, развития воспаления [3, 4, 5]. Повышенная генерация АКМ оказывает на нейроны и шванновские клетки прямой повреждающий эффект, а также может нарушать кровотоки и вызывать эндоневральную гипоксию.

В последние годы интенсивно изучается использование антиоксидантов в эксперименте и у больных СД, что позволило получить сведения о механизме их действия и эффективности.

Большинство клинических работ в данной области посвящено применению альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (АЛК), которая является природным эффективным антиоксидантом и ко-антиоксидантом. АЛК – это универсальный «чистильщик» свободных радикалов, который работает как на мембране, так и в клеточной цитоплазме. При участии АЛК происходят регенерация и восстановление других антиоксидантов в организме через воздействие на тканевую глутатион и убихинон. Уникальность химической структуры АЛК позволяет ей стимулировать регенерацию клеточных структур самостоятельно, без участия других соединений.

АЛК также может выступать в качестве кофермента мультиферментных комплексов окислительного декарбоксилирования пировиноградной и альфа-кетокислот (альфа-кетоглутарата и разветвленных альфа-кетокислот). АЛК активирует пируватдегидрогеназу и подавляет пируваткарбоксилазу [4]. АЛК играет важную роль в процессе образования энергии (аденозинтрифосфата, АТФ), уменьшая, таким об-

разом, дефицит энергии в тканях. Показана способность АЛК стимулировать синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) посредством активации рецепторов, связанных с G-белком и аденилатциклазой [6].

АЛК способна предотвращать образование конечных продуктов гликирования, тем самым снижая образование АКМ и уменьшая тяжесть окислительного стресса [4]. Нейропротективный эффект АЛК обусловлен не только ее антиоксидантными свойствами, но и способностью повышать уровень миоинозитола и креатинфосфата в нервах [3].

Уменьшение симптомов ДН при лечении препаратами АЛК может быть обусловлено улучшением эндоневрального кровотока на фоне лечения. Известно, что в развитии дисфункции эндотелия при СД важную роль играет активация ядерного транскрипционного фактора каппа-В (NF-κB) и других факторов транскрипции, чувствительных к окислительному стрессу. В эндотелиальных клетках NF-κB контролирует экспрессию ряда цитокинов, факторов роста, эндотелина-1. Показано, что в условиях окислительного стресса АЛК блокирует в клетках эндотелия активацию и поступление в ядро NF-κB и экспрессию генов, находящихся под его контролем. Даже трехдневное введение 600 мг АЛК перорально может приводить к снижению повышенного уровня NF-κB в моноцитах крови у больных СД [4].

В настоящее время доказаны противовоспалительные эффекты АЛК. Так, АЛК подавляет активность и цитотоксичность НК-клеток; лечение АЛК снижает уровень интерлейкинов 6 и 17 (ИЛ-6, ИЛ-17), пролиферацию Т-клеток (на 90%). В исследовании S. Salinthonе и соавт. (2010) были представлены новые доказательства, поддерживающие гипотезу о том, что противовоспалительные свойства АЛК реализуются через каскад цАМФ/протеинкиназа А. Так, содержание цАМФ повышалось на 43% в течение 4 часов

эндокринология



после инфузии АЛК, что сопровождалось снижением уровня провоспалительных цитокинов, а введение пептидного ингибитора протеинкиназы А блокировало подавляющее действие АЛК на ИЛ-1 и гамма-интерферон. Авторы считают, что действие АЛК реализуется посредством протеинкиназы А [6].

Необычным свойством АЛК оказалась способность улучшать утилизацию глюкозы тканями. Данный эффект связан с фосфорилированием тирозиновых остатков инсулиновых рецепторов, активацией транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4 и рядом других эффектов в инсулинзависимых тканях. В плацебоконтролируемом исследовании S. Jacob и соавт. (1999) показали, что улучшение чувствительности к инсулину у больных СД 2 типа наблюдается через 4 недели перорального приема АЛК (600 мг) 1, 2 или 3 раза в день [3]. Н. Ansar и соавт. (2011) показали значительное снижение тощаковой и постпрандиальной гликемии, улучшение показателей инсулинорезистентности в группе больных СД 2 типа, получавших АЛК в течение 2 месяцев в дозе 300 мг в сутки [7].

Улучшение гликемического профиля и снижение показателей окислительного стресса были отмечены в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у больных СД 2 типа при лечении различными дозами АЛК (300, 600, 900 и 1200 мг/сут). Через 6 месяцев в группе лечения отмечалась тенденция к снижению уровня гликемии и HbA_{1c}, степень снижения зависела от дозы АЛК. Экскреция с мочой PGF₂α-IsoP (простагландин F₂-альфа-изопропан) была ниже в группе лечения, чем плацебо. Авторы делают вывод о том, что применение АЛК ассоциируется с улучшением показателей гликемии и меньшей выраженностью окислительного стресса [8].

Терапевтическая эффективность АЛК в лечении ДН доказана в исследованиях ALADIN (Alpha-

Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy – Альфа-липоевая кислота при диабетической нейропатии) и DECAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie – Германское исследование кардиальной автономной нейропатии). Исследование ALADIN показало, что внутривенное введение больным СД 2 типа АЛК (600 и 1200 мг в течение 3 недель) уменьшает клинические симптомы ДН: боль, жжение, онемение, парестезии [9]. В исследовании DECAN доказана способность АЛК (800 мг/сут перорально в течение 4 месяцев) уменьшать проявления кардиальной автономной ДН, в частности, увеличивать вариабельность сердечного ритма [10].

Позже опубликованы результаты других клинических испытаний и постмаркетинговых исследований, подтвердивших эффективность АЛК. Важные данные получены в ходе исследования ALADIN-II. В рамках данного проекта было показано, что длительная пероральная терапия АЛК (600 или 1200 мг в течение 2 лет) позволяет не только контролировать симптомы периферической ДН, но и улучшать электрофизиологические показатели функции нервов [11]. В исследовании отмечен высокий профиль безопасности АЛК: частота побочных эффектов у принимавших препарат и в группе плацебо была одинаковой. Очевидным недостатком ALADIN-II стал высокий процент выбывания больных и выбраковки данных (в окончательный анализ включено лишь 65 из 299 пациентов).

Представляют интерес результаты исследования ALADIN-III. Эффективность препарата была исследована у 509 больных СД 2 типа с периферической ДН. После курса внутривенных инъекций (600 мг/сут в течение 3 недель) лечение было продолжено до 6 месяцев – прием АЛК перорально 1800 мг/сут, что способствовало закреплению достигнутого положительного эффекта и дальнейшему улучшению неврологических показателей [11].

По данным исследования ORPIL (ORal PILot Study), пероральный прием высоких доз АЛК (1800 мг/сут в течение 3 недель) эффективно контролирует симптомы периферической ДН и без предшествующего внутривенного введения препарата.

Для оценки влияния длительной, в течение 4 лет, пероральной терапии АЛК на прогрессирование ДН проведено многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование NATHAN I (Neurological Assessment of Thioctic Acid in diabetic Neuropathy – Неврологическая оценка эффекта тиоктовой кислоты при диабетической нейропатии). В исследование включались больные СД 1 и 2 типа с ДН. В динамике (первичный исход) оценивали изменение сочетанного показателя, включающего динамику по шкале NIS (Neuropathy Impairment Score) – LL (Lower Limbs – нижние конечности), а также 7 дополнительных тестов нервной проводимости, предложенных P.J. Dyck и соавт. в 1997 г. Вторичные конечные точки включали оценки по шкалам NIS, NIS-LL, NSC (Neuropathy Symptom and Change), TSS (Total Symptom Score), оценку температурной чувствительности и электрофизиологические показатели. Исходы оценивали через 2 и через 4 года терапии. Первичный исход по показателю «NIS-LL + 7 электрофизиологических тестов» снизился на 0,45 в группе лечения и повысился на 0,34 в группе плацебо, однако эти различия не достигли уровня статистической значимости. Достоверные различия между группами отмечались через 4 года по показателю NIS и NSC: в группе лечения отмечено улучшение, в группе плацебо – ухудшение. В группе АЛК также значительно уменьшилась мышечная слабость (p = 0,045). Отмечено увеличение процента больных, ответивших улучшением на лечение в группе активной терапии по сравнению с плацебо. Электрофизиологические показатели, автономные тесты через 4 года не продемонстриро-



вали статистически достоверной разницы между группами. Проведенное исследование показало, что длительное лечение АЛК улучшает течение ДН, особенно состояние мелких волокон нервов и мышечную функцию. Отсутствие улучшения по первичной композитной точке связано в первую очередь с отсутствием значительного ухудшения в группе плацебо, что было опосредовано снижением уровня HbA1c [12].

Метаанализ клинических исследований ALADIN, SYDNEY (Symptomatic Diabetic Neuropathy trial – Исследование симптомной диабетической нейропатии), ORPIL, SYDNEY2 и ALADIN III (2011) выявил улучшение неврологической симптоматики при внутривенном введении АЛК по сравнению с плацебо. Значительное улучшение отмечено при сочетании парентеральной (600 мг в день 3 недели) и пероральной терапии (600 мг 1–3 раза в день в течение 6 месяцев). Дозы 600 мг и 1200 мг в день показали одинаковую эффективность, однако доза 1200 мг ассоциировалась с большей частотой побочных эффектов. Во всех исследованиях продемонстрировано достоверное уменьшение симптомов ДН, однако электрофизиологические показатели (особенно нервное проведение) менялись незначительно. Отчасти это может быть объяснено тем, что АЛК в большей степени улучшает состояние мелких нервных волокон, которое трудно оценить электрофизиологическими методами. Можно также предположить, что улучшение и сохранение нервного проведения станет очевидным через несколько лет после лечения (как в исследовании ALADIN II). Отмечено, что в исследовании NATHAN I было показано некоторое прогрессирование ДН в группе плацебо и улучшение ее течения в группе длительного лечения АЛК [13].

Интересно, что у больных с ДН после внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг в течение 3 недель улучшение неврологических

показателей сохраняется длительно, до 2 месяцев [14].

В опубликованном в European Journal of Endocrinology обзоре (2012) представлен метаанализ клинических исследований по оценке влияния АЛК на течение периферической ДН [15]. При этом в анализ включались исследования, в рамках которых проводили оценку эффективности по изменению клинических симптомов, сухожильных рефлексов и скорости проведения возбуждения по нерву. Поиск осуществлялся в базах данных Medline с 1966 до 2011 г., Embase с 1980 до 2011 г., Cochrane central register контролируемых исследований и Chinese Biological Medicine с 1978 до 2011 г. без языковых ограничений. В анализ были включены только рандомизированные контролируемые исследования, нерандомизированные исследования и клинические наблюдения исключались. Оценивались группы лечения, в которых АЛК назначалась по 300–600 мг в день в/в, группы контроля получали

схожую терапию, исключая АЛК. Параметры оценки включали динамику (улучшение) симптомов, сухожильных рефлексов и скорости проведения возбуждения по нерву. Из анализа исключались исследования, использовавшие для оценки эффективности тесты TSS или NIS, и исследования, в которых эффективность оценивалась после в/в введения АЛК с последующим длительным пероральным ее приемом. Таким образом, в окончательный анализ вошли 15 протоколов исследований, включивших 1118 пациентов с ДН, средний возраст больных составил от 43,9 до 66,0 лет (таблица) [15]. Длительность лечения АЛК составляла от 14 до 28 дней. В девяти исследованиях оценивалась клиническая эффективность лечения (улучшение симптомов и сухожильных рефлексов): в группе больных, получавших АЛК, отмечено достоверное улучшение ($p < 0,00001$, отношение рисков 4,03, 95% ДИ 2,73; 5,94). В десяти исследованиях оценивалась скорость проведения по чувствитель-

Таблица. Характеристика 15 протоколов исследований АЛК при ДН, включенных в метаанализ European Journal of Endocrinology, 2012

Исследование	n (Л/К)	Средний возраст (Л/К)	Вид терапии		Доза АЛК, мг/сут	Длительность, дни
			Л	К		
Zhao Y.Y. (2008)	75 (39/36)	54,5/55,3	A + M	M	600	21
Zou J.J. и соавт. (2008)	60 (30/30)	65,0/66,0	A + P + M	P+M	600	14
Huang H. и соавт. (2008)	60 (30/30)	62,3/63,4	A + P	P	600	14
Zhang X.L. и соавт. (2009)	60 (30/30)	58,8/59,0	A + M	M	600	21
Suo L.N. и Zhang D. (2009)	64 (32/32)	62,3/63,1	A + M	M	600	14
Li J. и Xu Q.L. (2008)	90 (45/45)	43,9/47,6	A + G	G	600	14
Wang J. (2009)	80 (40/40)	55,9/57,6	A + M	M	600	28
Wu Y.X. и соавт. (2008)	86 (46/40)	60,0/61,0	A + P	P	450	14
Fu Y. (2008)	67 (33/34)	50,0/54,0	A + M	M	300	21
Li H.J. (2008)	78 (39/39)	58,6/57,1	A + M	M	600	21
Xia W. и соавт. (2008)	74 (38/36)	61,7/62,0	A + V	V	600	21
Chen L.Y. и соавт. (2008)	38 (19/19)	51,8/53,7	A + P	P	600	14
Lu Y.H. (2009)	50 (27/23)	56,1/56,2	A + L	L	600	21
Qiao Y.C. (2009)	96 (48/48)	54,0/54,0	A + M	M	600	21
Zhou L. (2009)	80 (40/40)	52,3/53,4	A + C	C	600	21

Л – группа лечения, К – группа контроля, А – АЛК, М – метилкобаламин, Р – простагландин E1, G – инъекции экстракта гинкго билоба, V – витамин B₁, L – лигустразин, C – цилостазол.



ным и двигательным волокнам *n. medianus*. Преимущество АЛК доказано во всех случаях (отличия статистически достоверны, $p < 0,00001$). В восьми протоколах исследовалась скорость проведения возбуждения по моторным волокнам *n. peroneus*, в шести – по чувствительным. Преимущество АЛК также имело статистическую значимость ($p < 0,00001$). При этом в проведенных исследованиях не было сообщений о серьезных нежелательных явлениях. Таким образом, проведенный метаанализ показал, что назначение АЛК в/в на период 2–4 недели приводит к значительному (достоверному) повышению скорости проведения возбуждения по чувствительным и двигательным нервным волокнам у больных с периферической ДН. Лечение АЛК не связано с риском серьезных нежелательных побочных явлений [15].

Недавно были представлены результаты исследования, показывающие высокую эффективность применения АЛК в сочетании с другим антиоксидантом супероксиддисмутазой у 50 больных СД 2 типа, имеющих моторную и сенсорную формы ДН. После 4 месяцев лечения значительно улучшились показатели чувствительности и электронейромиографические параметры [16].

В настоящее время показана эффективность АЛК в лечении ДН не только у взрослых больных с СД, но и у детей и подростков [17]. Так, назначение АЛК в дозе 1800 мг в сутки перорально уже через 3 недели вызывало значительное улучшение чувствительности (по шкалам TSS, NDS) и положительно влияло на электронейромиографические показатели, а поддерживающая терапия в дозе 600 мг в течение 2 месяцев приводила к стабилизации ДН. Авторы делают вывод, что АЛК может назначаться подросткам с СД 1 типа для лечения ДН.

В последние годы намечены подходы к профилактике и лечению других осложнений СД с помощью АЛК. Описано улучшение течения микроангиопатий при

применении АЛК. Защитный эффект этого антиоксиданта при диабетической нефропатии связан со способностью препарата улучшать функцию вольтажзависимых анионных каналов мембраны митохондрий в почках [18]. У 32 больных с СД 2 типа с диабетической ретинопатией выявлена достоверная эффективность длительного применения АЛК (2 года) в дозе 600 мг в сутки для лечения ретинопатии (по картине глазного дна) [19]. В исследовании В.В. Heinisch и соавт. (2010) лечение АЛК в дозе 600 мг внутривенно в течение 3 недель улучшало эндотелийзависимую вазодилатацию при СД 2 типа [20]. Препарат не влиял на динамику макулярного отека. Так, при оценке эффективности применения АЛК в лечении макулярного отека у больных СД 2 типа (600 мг в сутки в течение 6 месяцев, группа на лечении – 235 больных, плацебо – 232 больных) не было получено достоверного терапевтического эффекта от АЛК [21].

Препараты АЛК различаются по дозировке, количеству активного вещества в таблетированной или инфузионной форме. В медицинской практике используется ряд инфузионных препаратов АЛК, которые представлены тремя солями: этилендиаминовой (Эспа-Липон, «Берлитион»), трометамоловой (Тиоктацид), меллюминовой (Тиогамма). Эспа-Липон компании «Esparma» выпускается в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий (300 или 600 мг) и таблеток (600 мг). Препарат широко известен врачам, опыт его применения в России – более 15 лет. В небольших [22] и крупных клинических исследованиях [23] Эспа-Липон показал свою клиническую эффективность. В 1995 г. компания-производитель препарата («Esparma Pharmazeutische Fabrik GmbH») провела клиническое исследование ESPALIPON II [23], в котором приняли участие 3509 больных с ДН, получавших Эспа-Липон в дозе 600 мг/сут. Исследование было направлено на оценку

эффективности и переносимости пациентами различных форм выпуска лекарственного препарата: Эспа-Липон раствор для инфузий, а также таблетки в оболочке для приема внутрь. В 83% случаев лечащие врачи и в 80% – пациенты оценили эффективность препарата как «очень хорошую» и «хорошую». В ходе лечения наблюдалось улучшение клинической симптоматики ДН: парестезий, болей, нарушений моторики и трофики. Помимо этого у больных отмечалось улучшение обмена веществ и снижение АД. В 95% случаев лечащие врачи и в 95% – больные оценили переносимость препарата как «хорошую» или «очень хорошую». В качестве побочных эффектов имели место слабая тошнота, головные боли, головокружение, диспепсия, а также чувство жжения и зуд/боль после быстрого в/в введения препарата. Наблюдаемые побочные эффекты препарата Эспа-Липон были указаны ранее в документации к препарату.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные позволяют рассматривать антиоксидант Эспа-Липон (АЛК) как весьма перспективный препарат, способный оказывать протективное действие на механизмы развития нейропатии и других осложнений диабета. Нерешенными остаются вопросы об адекватных дозах АЛК и длительности применения, критериях эффективности, а также о том, при каком уровне гликемии можно достигать максимального эффекта от применения препарата.

Основным методом профилактики ДН при СД является поддержание стабильной нормогликемии, которая препятствует активации процессов окислительного стресса. Достижение стабильной компенсации заболевания и использование патогенетических средств (Эспа-Липон) с доказанным терапевтическим эффектом являются важными и необходимыми способами коррекции окислительного стресса у больных СД и с поражением нервной системы. ☼

ЭСПА-ЛИПОН

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота

НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЕЦКОЕ
КАЧЕСТВО

Всё в наших руках!



- ✓ доза таблетки 600 мг соответствует терапевтической***
- ✓ раствор в виде этилендиаминовой соли альфа-липоевой кислоты имеет доказанный эффект при клиническом применении****
- ✓ привлекательные фармакоэкономические показатели

Алкогольная полинейропатия*

Диабетическая полинейропатия**



* исследования ALADIN, ALADIN III, SYDNEY и NATHAN II

** Министерство Здравоохранения РФ утвердило в стандартах лечения наркологических больных приказом №140 от 28 апреля 1998 года применение альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты

*** Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004; 21:114-21

Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial, Diabetes Care, 2006 Nov;29(11):2365-70.

**** Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии М.И. Балаболкин, Э.Р.Хасанова, А.М.Мкртумян, В.М.Креминская, «Клиническая фармакология и терапия», 1998, т.7, №2

Реклама

Представительство Эспарма ГмБХ в России:

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.

тел.: 8 (499) 579-33-70, факс: 8 (499) 579-33-71



www.esparma-gmbh.ru



Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 512 с.
2. Бондарь И.А., Демин А.А., Королева Е.А. Диабетическая автономная нейропатия. Новосибирск: Издательство НГТУ, 2006. 164 с.
3. Меньщикова Е.Г., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008. 284 с.
4. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма «Слово», 2006. 553 с.
5. Mollo R., Zaccardi F., Scalone G. et al. Effect of α -lipoic acid on platelet reactivity in type 1 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. № 2. P. 196–197.
6. Salinthon S., Yadav V., Schillace R.V. et al. Lipoic acid attenuates inflammation via cAMP and protein kinase A signaling // *PLoS One*. 2010. Vol. 5. № 9. P. e13058.
7. Ansar H., Mazloom Z., Kazemi F., Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients // *Saudi. Med. J*. 2011. Vol. 32. № 6. P. 584–588.
8. Porasuphatana S., Suddee S., Nartnampong A. et al. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha-lipoic acid: a randomized double-blinded placebo-controlled study // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 21. № 1. P. 12–21.
9. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia*. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
10. Ziegler D., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy // *Diabetes*. 1997. Vol. 46. Suppl. 2. P. S62–S66.
11. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.
12. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
13. McIlduff C.E., Rutkove S.B. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy // *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2011. Vol. 7. P. 377–385.
14. Ametov A.S., Novosadova M.V., Barinov A.N. et al. Long-term effect of 3-week intravenous alpha-lipoic acid administration in symptomatic diabetic polyneuropathy with clinical manifestations // *Ter. Arkh.* 2010. Vol. 82. № 12. P. 61–64.
15. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 167. № 4. P. 465–471.
16. Bertolotto F., Massone A. Combination of alpha lipoic acid and superoxide dismutase leads to physiological and symptomatic improvements in diabetic neuropathy // *Drugs R. D.* 2012. Vol. 12. № 1. P. 29–34.
17. Светлова Г.Н., Кураева Т.Л., Ходжамирян Н.Л., Петеркова В.А. Результаты применения Тиоктацида БВ в лечении диабетической периферической сенсомоторной нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. 2007. № 1. С. 36–41.
18. Wang L., Wu C.G., Fang C.Q. et al. The protective effect of α -Lipoic acid on mitochondria in the kidney of diabetic rats // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2013. Vol. 6. № 2. P. 90–97.
19. Трахенберг Ю.А., Миленккая Т.М., Аметов А.С., Демидова Т.Ю. Изучение эффективности альфа-липоевой кислоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и непролиферативной диабетической ретинопатией // *Сахарный диабет*. 2006. № 3. С. 39–41.
20. Heinisch B.B., Francesconi M., Mittermayer F. et al. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial // *Eur. J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 40. № 2. P. 148–154.
21. Haritoglou C., Gerss J., Hammes H.P. et al. Alpha-lipoic acid for the prevention of diabetic macular edema // *Ophthalmologica*. 2011. Vol. 226. № 3. P. 127–137.
22. Недосузова Л.В. Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии // *Международный эндокринологический журнал*. 2007. Т. 8. № 2. С. 49–51.
23. Клиническое исследование Espalipon II. Дозировка 600 мг (№ исследования 616-14-94-002 02.05.1995).

Alpha-lipoic acid (Espa-Lipon): evidence-based efficacy of treatment of diabetic neuropathy

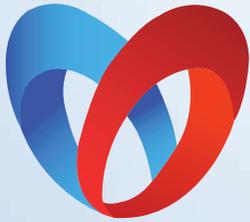
I.A. Bondar, Ye.A. Korolyova

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Novosibirsk State Medical University', Novosibirsk

Contact person: Irina Arkadyevna Bondar, bondaria@oblmed.nsk.ru

The authors review recent studies on the mechanisms of action of alpha-lipoic (thioctic) acid and its efficacy in diabetic neuropathy. In patients with complications of diabetes mellitus, pathogenetic treatment with antioxidants (e.g. thioctic acid preparation Espa-Lipon) reduces oxidative stress, improves diabetic neuropathy symptoms and glycemic profile.

Key words: diabetic neuropathy, alpha-lipoic acid



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российское кардиологическое общество
Российская академия медицинских наук

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

25–27 сентября 2013 г., Санкт-Петербург

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 25–27 сентября 2013 года в г. Санкт-Петербурге по адресу: ул. Кораблестроителей, д. 14 (гостиница «Парк Инн Прибалтийская»).

Тематика конгресса

- Совершенствование кардиологической помощи
- Фундаментальные исследования
- Новые медицинские технологии
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы
- Патология малого круга кровообращения
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Коморбидные состояния в кардиологии
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии
- Геронтологические аспекты диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Трансплантация сердца
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организация сестринского дела

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. Полная научная программа будет размещена на сайте www.scardio.ru за 2 месяца до начала конгресса.

ВНИМАНИЕ!

**Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 1 июня 2013 г.
Убедительная просьба – заблаговременно подавайте Ваши тезисы.**

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Информационный партнер обязуется:

разместить информационное письмо конгресса в своем издании на бесплатной основе.

Оргкомитет Российского национального конгресса обязуется:

- предоставить информационному партнеру выставочное место (стол и 2 стула, без фриса) на выставке фармацевтических компаний в дни проведения конгресса;
- разместить логотип информационного партнера в каталоге выставки конгресса и научной программе конгресса.

Будем рады сотрудничеству с Вами!





От первых исследований до инновационных технологий в контроле сахарного диабета

За последние несколько лет отношение к применению инсулина у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа изменилось коренным образом: от подхода, предполагающего назначение инсулинотерапии на последнем этапе лечения, когда все другие возможности исчерпаны, до парадигмы, согласно которой базальный инсулин следует вводить уже на первом этапе интенсификации терапии. Доказано, что ранняя диагностика СД 2 типа и своевременное начало инсулинотерапии играют важную роль в решении проблемы контроля, улучшения течения заболевания и предотвращения развития его осложнений. Обсуждению контролируемых рисков и преимуществ ранней инсулинотерапии при СД 2 типа было посвящено одно из пленарных заседаний IX Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы – 2013» (Москва, 28–30 марта 2013 г.), прошедшее под председательством главного эндокринолога Департамента здравоохранения г. Москвы, д. м. н., профессора Михаила Борисовича АНЦИФЕРОВА.



Профессор
Г.Р. Галстян

Существуют разные точки зрения на оптимальные сроки назначения инсулинотерапии, но в главном специалисты единодушны: врач должен в максимальном объеме использовать все возможности современной медицины.

Своевременное назначение базального инсулина: от исследований к клиническим рекомендациям

Как отметил в начале своего выступления д. м. н., профессор Гагик Радикович ГАЛСТЯН (ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва), назначением базального инсулина контролируется, прежде всего, уровень гликемии натощак. Это важнейший показатель, тесно связанный со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Даже умеренное повышение уровня глюкозы плазмы натощак (выше 5,6 ммоль/л) увеличивает риск смерти в 1,5–2 раза, что влияет на жизненный прогноз пациентов с СД 2 типа (рис. 1)^{1,2}. Развитие осложнений СД 2 типа связано также с еще одной проблемой, остро стоящей во всем мире: у многих пациентов заболевание выявляется поздно, и они

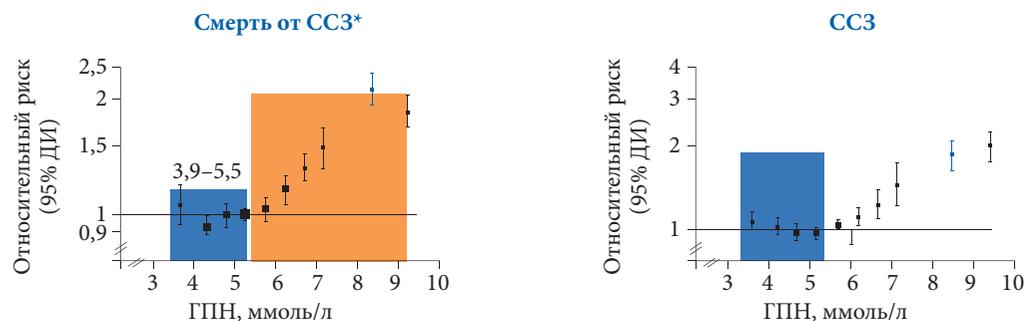
на протяжении долгого времени не получают необходимого лечения. Но и больным, получающим противодиабетическое лечение, далеко не всегда удается достичь целевых значений уровня гликемии. Применительно к СД 2 типа работает правило «пятидесяти процентов», согласно которому из 100 человек, страдающих этим заболеванием, только 50% поставлен диагноз. Из пятидесяти пациентов с диагностированным СД лишь 50% получают адекватное лечение. Из получающих адекватное лечение 25 пациентов только 50% достигают цели лечения. Среди них только у 50% при помощи лечения удается добиться реальной профилактики микро- и макрососудистых осложнений СД. Таким образом, важнейшей

IX Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы – 2013»

цели терапии удается достичь у 5–7% больных СД 2 типа.

Существуют данные, указывающие на то, что увеличение сроков инициации инсулинотерапии коррелирует с повышением частоты сосудистых осложнений (рис. 2)³. Именно поэтому назначение базального инсулина в дополнение к метформину для интенсификации терапии при недостижении терапевтических целей на монотерапии метформином включено в большинство международных рекомендаций. Более того, на протяжении последних лет, когда появление новых сахароснижающих препаратов влекло за собой изменение алгоритмов ведения пациентов с СД 2 типа, место базального инсулина в этих схемах оставалось неизменным (например, совместные рекомендации Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the study of diabetes, EASD) 2006⁴, 2009⁵ и 2012⁶ гг.). Согласно новейшему документу ADA/EASD (2012), комбинация метформина и базального инсулина обладает самой высокой эффективностью по сравнению с добавлением к метформину препарата сульфонилмочевины (ПСМ), или тиазолидиндиона, или ингибитора дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4), или агониста глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Однако в документе отмечено, что инсулинотерапия сопряжена с повышением риска развития гипогликемии и увеличением

■ Нет сведений о наличии СД в анамнезе ■ Известный анамнез СД на начало исследования



* Данные 50 исследований (16 211 случаев).

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ГПН – глюкоза плазмы натощак, СД – сахарный диабет.

Рис. 1. Смертность и макрососудистые риски в зависимости от уровня глюкозы плазмы натощак

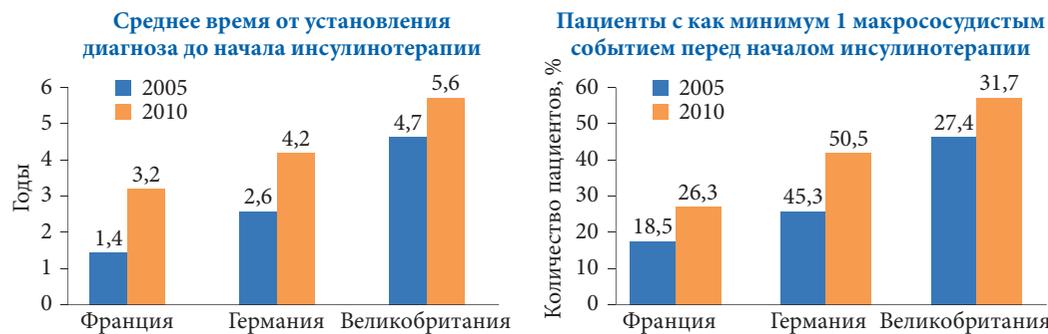


Рис. 2. Частота сосудистых осложнений СД и время начала инсулинотерапии

массы тела. Кроме того, стоимость инсулинотерапии напрямую зависит от режима введения и выбора препарата⁶.

Каково же соотношение «польза/риск» и в каких случаях показано назначение базального инсулина? В ходе многочисленных исследований была доказана целесообразность и высокая эффективность назначения базального инсулина

гларгин в дополнение к пероральным сахароснижающим препаратам (ПССП) у пациентов с уровнем гликемии 8–9%. Благодаря этой терапевтической стратегии целевые значения гликированного гемоглобина (HbA1c < 7%) достигаются в течение 12 недель после начала лечения. Применение базального инсулина гларгин позволяет удерживать достигнутый уровень

¹ Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 9. P. 829–841.

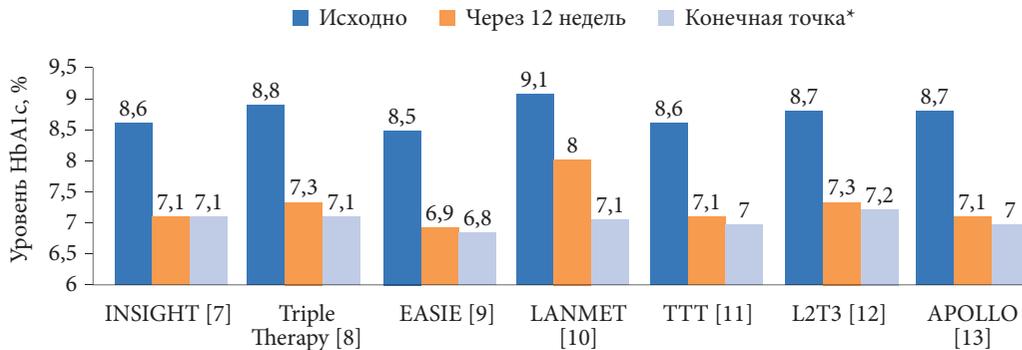
² Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9733. P. 2215–2222.

³ Kostev K., Mergenthaler U. Time to insulin initiation, glucose control and occurrence of diabetes related complications in France, Germany and UK from 2005 to 2010 // Diabetologia. 2011. Vol. 54. № 1. Suppl. 1. P. S159.

⁴ Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 8. P. 1963–1972.

⁵ Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.

⁶ Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. 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. Vol. 35. № 6. P. 1364–1379.



* Конечная точка (длительность исследований) – 24–44 недели.

Рис. 3. Контроль уровня HbA1c в исследованиях, в которых инсулиноterapia была начата инсулином гларгин

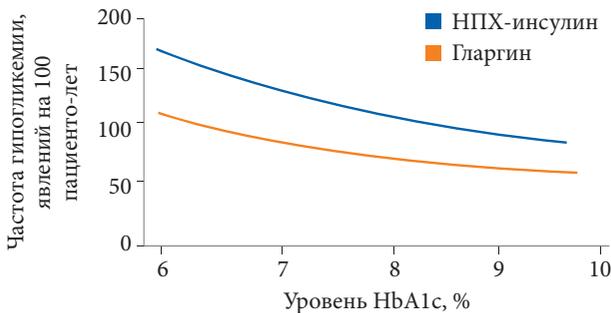


Рис. 4. Частота гипогликемии на фоне терапии инсулином гларгин и инсулином НПХ у пациентов с СД 2 типа (данные метаанализа 11 исследований)

HbA1c на протяжении длительного времени (рис. 3)⁷⁻¹³. Кроме того, анализ данных 2193 пациентов, в течение 24 не-

дель получавших инсулин гларгин с титрацией дозы на базовой терапии ПССП, показал, что чем ниже исходный уровень HbA1c, тем у большего количества пациентов удается достичь целевого уровня HbA1c. Почти 75% пациентов с исходным уровнем HbA1c < 8% достигли целевого уровня HbA1c < 7% по сравнению с 34% пациентов с исходным уровнем HbA1c ≥ 9,5%. При этом частота гипогликемии на фоне терапии инсулином гларгин была одинаковой независимо от исходного уровня HbA1c¹⁴. Объединенный анализ данных 11 исследований, в которых у 2171 пациента с неудовлетво-

рительным гликемическим контролем на монотерапии ПССП, комбинации двух ПССП, монотерапии ПСМ, на комбинации «метформин + ПСМ» или на монотерапии метформином изучали эффективность терапии инсулином гларгин в течение 24 недель, показал, что исходный уровень HbA1c снизился на 1,8, 1,7, 1,7, 1,7 и 2,0% соответственно, а целевого уровня HbA1c < 7% достигли 54,7, 52,7, 50,4, 56,4 и 68,1% пациентов соответственно. Таким образом, наиболее эффективной в отношении гликемического контроля является комбинация «метформин + базальный инсулин»¹⁵.

Тем не менее и врачи, и пациенты настороженно относятся к ранней инсулинотерапии при СД 2 типа. Одно из предубеждений связано со страхом увеличения массы тела. Однако, по мнению докладчика, увеличение массы тела определяется в основном степенью декомпенсации СД 2 типа: на фоне инсулинотерапии при снижении уровня HbA1c на 1% масса тела увеличивается в среднем на 2 кг. И чем раньше инсулиноterapia будет начата, тем меньше будет ожидаемый набор веса¹⁶. С клинической точки зрения более значимым риском инсулинотерапии представляется развитие гипогли-

⁷ Gerstein H.C., Yale J.F., Harris S.B. et al. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study // *Diabet. Med.* 2006. Vol. 23. № 7. P. 736–742.

⁸ Rosenstock J., Sugimoto D., Strange P. et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulphonylurea plus metformin in insulin-naïve patients // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 3. P. 554–559.

⁹ Aschner P., Chan J., Owens D.R. et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial // *Lancet.* 2012. Vol. 379. № 9833. P. 2262–2269.

¹⁰ Yki-Järvinen H., Kauppinen-Mäkelin R., Tuikkainen M. et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study // *Diabetologia.* 2006. Vol. 49. № 3. P. 442–451.

¹¹ Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J.; *Insulin Glargine 4002 Study Investigators*. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 11. P. 3080–3086.

¹² Swinnen S.G., Dain M.P., Aronson R. et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 6. P. 1176–1178.

¹³ Bretzel R.G., Nuber U., Landgraf W. et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial // *Lancet.* 2008. Vol. 371. № 9618. P. 1073–1084.

¹⁴ Riddle M., Vlajnic A., Zhou R. et al. Baseline A1C predicts the likelihood of reaching the 7.0% A1C target with structured titration of add-on insulin glargine: patient-level analysis of 12 studies in type 2 diabetes mellitus // *Diabetes.* 2009. Vol. 58. Suppl. 1. P. A125.

¹⁵ Fonseca V., Gill J., Zhou R., Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulphonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 9. P. 814–822.

¹⁶ Mäkimattila S., Nikkilä K., Yki-Järvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus // *Diabetologia.* 1999. Vol. 42. № 4. P. 406–412.

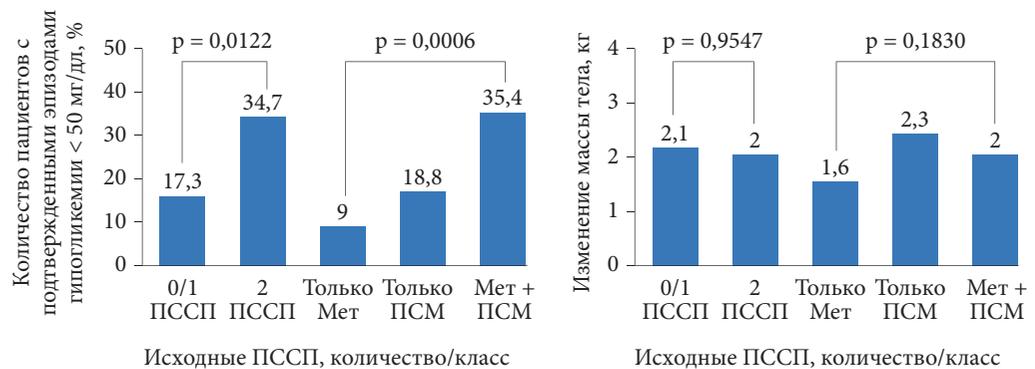


IX Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы – 2013»

кемических состояний, поскольку именно они ассоциируются с сердечно-сосудистыми осложнениями и смертью. В этой связи следует иметь в виду, что современные базальные инсулины коренным образом отличаются от препаратов инсулина длительного действия (нейтральный протамин Хagedорна, НПХ), позволяя достичь целевого уровня HbA1c с минимальным риском развития гипогликемии (рис. 4)¹⁷.

При добавлении инсулина гларгин к терапии нашедшими широкое применение в клинической практике ПСМ риск развития гипогликемических состояний выше, чем у пациентов, получающих комбинацию «метформин + инсулин гларгин». Статистически значимых различий в отношении изменения массы тела между группами терапии не наблюдалось, а прибавка массы тела в 1,6 кг клинического значения не имеет (рис. 5)¹⁵.

Недавно проведенный объединенный анализ частоты гипогликемических событий в 5 рандомизированных клинических исследованиях, в которых базальный инсулин (гларгин) в течение 24 недель добавляли к терапии метформином (n = 607), показал, что большинство пациентов (62%) достигли целевого уровня HbA1c < 7% (исходный уровень HbA1c 8,7%) при низкой частоте гипогликемии: 12% пациентов при уровне глюкозы плазмы крови < 3,9 ммоль/л пережили 0,7 эпизода ночной гипогликемии на 1 пациента в год и 5,5% с уровнем глюкозы плазмы < 3,1 ммоль/л – 0,3 эпизода ночной гипогликемии на 1 пациента в год. При этом только 1,7% пациентов пережили 0,05 эпизодов на 1 пациента в год тяжелой гипогликемии (уровень



ПССП – пероральный сахароснижающий препарат, Мет – метформин, ПСМ – препарат сульфонилмочевины.

Рис. 5. Влияние терапии инсулином гларгин на частоту гипогликемии и массу тела в зависимости от исходной терапии ПССП (данные объединенного анализа 11 исследований)

глюкозы плазмы < 2 ммоль/л, требовалась помощь третьего лица). В ходе данного анализа удалось установить очень важную в практическом аспекте закономерность: эпизоды ночной гипогликемии начинают возникать после 50 дней от начала инсулинотерапии, а значит, именно в этот критичный для пациента период врач должен усилить контроль¹⁸.

Еще одним значимым преимуществом раннего назначения инсулинотерапии является ее способность замедлять скорость функционального снижения активности бета-клеток поджелудочной железы. Своевременно начатая инсулинотерапия позволяет не только быстро снять глюкозотоксичность и достичь ремиссии заболевания, но и в определенной степени улучшить эндокринную функцию поджелудочной железы. Так, в ходе исследования, в котором 382 пациентам с впервые выявленным СД 2 типа в стадии декомпенсации (уровень HbA1c 9,5–9,8%) проводили интенсивную инсулинотерапию в режиме непрерывного подкожного

введения или многократных инъекций, установлено: 97,1% и 95,2% пациентов достигли целевого уровня гликемии за 4 и 5,6 дня терапии соответственно по сравнению с 83,5% за 9,3 дня в группе пациентов, получавших ПССП. При этом через 1 год наблюдения (в течение этого периода пациенты не получали противодиабетической терапии, соблюдая рекомендации по изменению образа жизни и режима питания) ремиссии СД удалось достичь 51,1% и 44,9% пациентов после инсулинотерапии соответственно против 26,7% пациентов, получавших ПССП (p = 0,0012)¹⁹.

Положительное влияние инсулинотерапии на стабильность течения СД 2 типа было подтверждено и в реальной клинической практике. В ходе продленной фазы наблюдательного исследования (9 месяцев наблюдения были продлены до 32 месяцев), в котором 1915 пациентов с СД 2 типа (включая российскую когорту пациентов) получали инсулин гларгин в дополнение к терапии ПССП, было показано, что достигну-

¹⁷ Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H. et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus // Clin. Ther. 2007. Vol. 29. № 8. P. 1607–1619.

¹⁸ DeVries J.H., Meneghini L., Barnett A. et al. Pooled hypoglycemia event rates with insulin glargine added to metformin (IG-M) from Treat-to-Target Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) trials // Diabetes. 2012. Vol. 61. Suppl. 1. P. A553.

¹⁹ Weng J., Li Y., Xu W. et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial // Lancet. 2008. Vol. 371. № 9626. P. 1753–1760.



тый в течение первых 9 месяцев уровень HbA1c < 7% (исходный уровень HbA1c 8,6%) сохранился в течение всего периода наблюдения²⁰.

Эффективность ранней инсулинотерапии в профилактике развития СД 2 типа была продемонстрирована в исследовании ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine INtervention), в которое вошли 12 537 пациентов из 40 стран в возрасте старше 50 лет с предиабетом или ранним СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском. В основной группе участники получали сочетание инсулина гларгин (Лантус) с препаратом омега-3 (полиненасыщенные жирные кислоты) либо с плацебо, а в контрольной – стандартную сахароснижающую тера-

пию с препаратами омега-3 или плацебо. За 6,2 года исследования свыше 11% пациентов контрольной группы были вынуждены начать инсулинотерапию, поскольку традиционное лечение не позволило достичь приемлемого контроля гликемии. И наоборот, раннее назначение инсулинотерапии позволило снизить прогрессирование предиабета в СД 2 типа. Так, у пациентов, получавших инсулин гларгин, вероятность развития СД 2 типа была на 28% ниже, чем у пациентов, получавших стандартную терапию: после первого орального теста на толерантность к глюкозе СД был диагностирован у 24,7% пациентов из группы инсулина гларгин и у 31,2% пациентов из группы стандартной терапии (отношение рисков (ОР) 0,72, 95%

доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,91, $p = 0,006$)²¹.

Таким образом, ранний интенсивный контроль с помощью инсулина может поддерживать и улучшать функцию бета-клеток и снижать инсулинорезистентность. Раннее применение комбинации базального инсулина с метформином ассоциировано с хорошим гликемическим контролем на фоне низких показателей частоты гипогликемии и прибавки массы тела. Развивающееся на фоне ранней инсулинотерапии базальным инсулином состояние функционального покоя бета-клеток уменьшает потребность в эскалации терапии СД 2 типа и снижает общую стоимость лечения, что важно как с медицинской, так и с фармакоэкономической точки зрения.



Профессор
М. Ханефельд

Аспекту безопасности инсулинотерапии с применением базального инсулина было посвящено выступление директора Центра клинических исследований Дрезденского технического университета (Германия) профессора Маркольфа ХАНЕФЕЛЬДА (Markolf Hanefeld, Centre for Clinical Studies at the Technical University in Dresden, Germany).

Оценка рисков и преимуществ использования базальных инсулинов в клинической практике: баланс гликемического контроля и риска гипогликемии

Суточные колебания уровня глюкозы плазмы у здорового человека находятся в чрезвычайно узком диапазоне 4,5–7,8 ммоль/л. Для поддержания состояния эугликемии требуется слаженная работа самых разных органов и систем человеческого организма. Первыми признаками, указывающими на наличие нарушений углеводного обмена при развитии СД, являются нарушение гомеостаза глюкозы и постпрандиальная гипергликемия. При этом создаются благоприятные условия для развития окислительного стресса, повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Постпрандиальную гипергликемию сегодня принято рассматривать как отдельную проблему, возникающую у пациентов с СД 2 типа. Именно поэтому определение уровня гликемии через два часа после нагрузки глюкозой

во многих странах мира является таким же рутинным исследованием, назначаемым больным СД 2 типа, как определение гликемии натощак или уровня HbA1c. Неконтролируемые колебания уровня глюкозы (гипергликемия – гипогликемия) вызывают повреждения бета-клеток поджелудочной железы и сосудистой стенки, что, в свою очередь, приводит к развитию целого ряда системных патологических процессов в организме человека (рис. 6).

Метаанализ данных 5 проспективных рандомизированных исследований, в которых в общей сложности приняли участие 33 040 больных СД 2 типа, показал, что терапевтическая тактика интенсивного гликемического контроля по сравнению со стандартным подходом позволяет на 17% уменьшить риск развития несмертельного инфаркта миокарда, однако на общую смерт-

²⁰ Schreiber S.A., Ferlinz K., Haak T. The long-term efficacy of insulin glargine plus oral antidiabetic agents in a 32-month observational study of everyday clinical practice // *Diabetes Technol. Ther.* 2008. Vol. 10. № 2. P. 121–127.

²¹ ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 4. P. 319–328.

IX Московский городской съезд эндокринологов
«Эндокринология столицы – 2013»

ность пациентов с СД не влияет²². Сердечно-сосудистая безопасность сахароснижающей терапии изучалась в нескольких широкомасштабных исследованиях: ACCORD, VADT, ADVANCE, ORIGIN. Однако только в исследовании ORIGIN терапевтической целью было снижение уровня глюкозы крови натощак $\leq 5,3$ ммоль/л. Кроме того, впервые влияние раннего назначения инсулина гларгин на сердечно-сосудистые исходы (включая смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) оценивалось у пациентов с предиабетом или СД 2 типа на ранней стадии²³. В ходе исследования ORIGIN было установлено, что достижение целевых значений глюкозы натощак не оказывало влияния на сердечно-сосудистые исходы (частота несмертельного инфаркта и несмертельного инсульта). Таким образом, была показана безопасность применения базального инсулина в отношении влияния на развитие сердечно-сосудистых событий (в том числе у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в анамнезе). Результаты исследования ORIGIN также показали безопасность терапии инсулином гларгин в отношении риска развития злокачественных опухолей (ОР 1,0, 95% ДИ 0,88–1,13, $p = 0,97$) и риска смерти от онкологических заболеваний (ОР 0,94, 95% ДИ 0,77–1,15, $p = 0,52$). Исследование ORIGIN предоставило некоторые новые данные, указывающие на наличие профилактического действия инсулинотерапии в отношении микрососудистых осложнений СД 2 типа. В ходе исследования ORIGIN также было показано, что раннее назначение инсулина гларгин позволяет соблюсти баланс между эффективностью контроля гликемии и риском развития гипогликемии. При этом инсулин гларгин оказался эффективнее, чем стандартная тера-



ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, СЖК – свободные жирные кислоты.

Рис. 6. Патолофизиологические последствия дисгликемии

пия, в отношении контроля уровня HbA1c (рис. 7)²¹. Приверженность лечению у пациентов, получавших инсулин гларгин, оставалась чрезвычайно высокой на протяжении всего периода проведения исследования: к концу 7-го года инсулин продолжали принимать 83,6% пациентов, при этом доза инсулина оставалась постоянной на протяжении всего периода исследования (0,31 МЕ/кг в 1-й год терапии, 0,36 – во 2-й, 0,38 – в 3-й, 0,39 – в 4-й и 5-й, 0,40 – в 6-й и 0,41 – в 7-й). В группе пациентов, получавших инсулин гларгин, эпизоды тяжелой гипогликемии регистрировались относительно редко, что объясняется как безопасностью самого препарата, так и ранним началом инсулинотерапии²¹. Важность этого наблюдения становится ясной в контексте другого авторитетного исследования, недавно проведенного R.G. McCoу и соавт. (2012). Оно показало, что увеличение частоты эпизодов тяжелой гипогликемии коррелирует с увеличением смертности пациентов с СД²². Результаты исследования, проведенного при участии M. Hanefeld (работа подана в журнал Diabetes Care), показали, что существует связь между количеством желудоч-

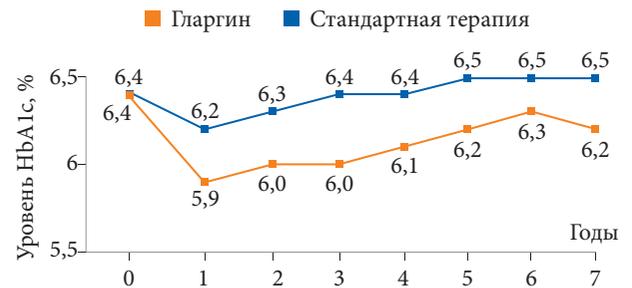
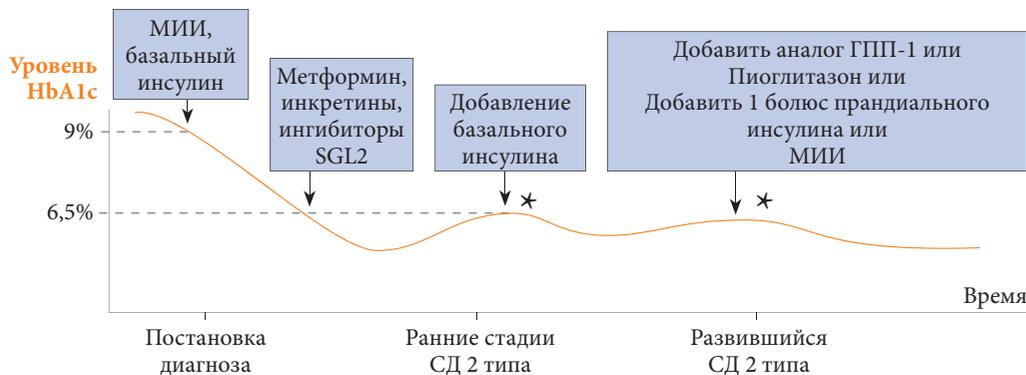


Рис. 7. Стабильность гликемического контроля на фоне терапии инсулином гларгин (данные исследования ORIGIN)

ковых экстрасистол и амплитудой колебания уровня глюкозы (MAGE) и длительностью состояния гипогликемии (ниже 3,1 ммоль/л). Наибольший риск возникновения желудочковой аритмии возникает при средней амплитуде колебания уровня глюкозы в диапазоне $< 4,02$ и $> 5,61$ ммоль/л и длительности гипогликемии ($< 3,1$ ммоль/л) дольше 35 минут²³. Особенно чувствительны к гипогликемии пациенты с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Как правило, это больные старшей (> 70 лет) возрастной группы, нередко страдающие вегетативной кардиальной нейропатией, гипокалиемией и другими сопутствующими заболеваниями, получающие инсулинотерапию в комбинации с ПСМ. Такие пациенты нуждаются

²² Ray K.K., Seshasai S.R., Wijesuriya S. et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9677. P. 1765–1772.

²³ Origin Trial Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) // Am. Heart J. 2008. Vol. 155. № 1. P. 26–32, 32.e1–6.



SGL2 – sodium-glucose co-transporter 2 – натрий-глюкоза ко-транспортера 2, МИИ – многократные инъекции инсулина, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1.

* Индивидуальные целевые значения уровня HbA1c менее жесткие у пожилых и ослабленных пациентов.

Рис. 8. Активная стратегия гликемического контроля, направленная на предотвращение прогрессирования СД 2 типа и развитие осложнений

в назначении наиболее безопасного в отношении риска развития гипогликемии базального инсулина, например инсулина гларгин.

Профессор М. Ханефельд привел данные собственного исследования EARLY (2012), в котором изучали эффективность, целесообразность и безопасность раннего назначения базального инсулина (гларгин) в условиях клинической практики у пациентов (n = 1438) с СД 2 типа в стадии декомпенсации на монотерапии метформин в максимальных терапевтических дозах в течение не менее 3 месяцев. Через 24 недели терапии уровень HbA1c снизился с 8,7% до 7,4% (p < 0,001), а глюкозы крови натощак – с 10,1

до 7,2 ммоль/л (p < 0,001). За время инсулинотерапии у 2,45% пациентов была зарегистрирована симптоматическая гипогликемия, при этом тяжелая гипогликемия была отмечена у 0,07%, а ночная – у 0,65% пациентов. Масса тела в среднем снизилась на 1 кг. Результаты исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики, позволили сделать вывод о том, что добавление инсулина гларгин к метформину в максимальных терапевтических дозах, которые способен переносить пациент, на раннем этапе является рациональной комбинацией и может приостановить прогрессирование СД 2 типа²⁴.

Безопасность инсулина гларгин по сравнению с инсулином НПХ доказана результатами метаанализа, включившего данные долговременных (продолжительностью > 5 лет) исследований: риск ночной гипогликемии снижается в 2 раза при использовании инсулина гларгин по сравнению с НПХ-инсулином²⁵. В исследовании, проведенном в условиях повседневной клинической практики, было показано, что последующая интенсификация инсулинотерапии (до базально-болюсного режима) требовалась меньшему количеству пациентов, у которых к ПССП был добавлен инсулин гларгин, по сравнению с пациентами, получавшими комбинацию «ПССП + НПХ-инсулин». Так, на базально-болюсный режим инсулинотерапии все пациенты, получавшие НПХ-инсулин, перешли через 6,5 лет, а пациенты, получавшие инсулин гларгин, на 1,75 года позже²⁶.

Сравнение инсулина гларгин и инсулина детемир при добавлении к ПССП продемонстрировало сопоставимую эффективность этих препаратов – через 52 недели терапии уровень HbA1c снизился на 1,5%. Однако все пациенты из группы инсулина гларгин получали инсулинотерапию 1 раз в сутки, в то время как 55% пациентов из группы инсулина детемир понадобились инъекции инсулина 2 раза в сутки, причем вторая

²⁴ Hanefeld M., Fleischmann H., Landgraf W., Pistrosch F. EARLY-Studie: Frühe Basalinsulintherapie unter realen Bedingungen bei Typ-2-Diabetikern // Diabetes, Stoffwechsel und Herz. 2012. № 2. P. 91–97.

²⁵ Home P.D., Fritsche A., Schinzel S. et al. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine // Diabetes. 2010. Vol. 12. № 9. P. 772–779.

²⁶ Pfohl M., Dippel F.W., Kostev K. et al. Different persistence on initial basal supported oral therapy in Type 2 diabetics is associated with unequal distributions of insulin treatment regimens under real-life conditions in Germany // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 48. № 11. P. 761–766.

²⁷ Rosenstock J., Davies M., Home P.D. et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes // Diabetologia. 2008. Vol. 51. № 3. P. 408–416.

²⁸ Janka H.U., Plewe G., Riddle M.C. et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 2. P. 254–259.

²⁹ Janka H.U., Plewe G., Busch K. Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus // J. Am. Geriatr. Soc. 2007. Vol. 55. № 2. P. 182–188.

³⁰ Hammer H., Klinge A. Patients with type 2 diabetes inadequately controlled on premixed insulin: effect of initiating insulin glargine plus oral antidiabetic agents on glycaemic control in daily practice // Int. J. Clin. Pract. 2007. Vol. 61. № 12. P. 2009–2018.

³¹ Heller S., Buse J., Fisher M. 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. Vol. 379. № 9825. P. 1489–1497.

³² Garber A.J., King A.B., Del Prato S. 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. Vol. 379. № 9825. P. 1498–1507.



IX Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы – 2013»

инъекция была им назначена уже в первые 12 недель терапии. Соответственно, среднесуточная доза инсулина гларгин составила 0,44 МЕ/кг, а инсулина детемир – 0,78 МЕ/кг²⁷.

Инсулин гларгин характеризуется более высоким профилем безопасности в отношении риска гипогликемий по сравнению со смешанными инсулинами, что было показано в ходе исследования, в котором пациентам с СД 2 типа (n = 371), ранее не получавшим инсулинотерапии и не достигшим целевого уровня гликемии на терапии метформинотерапией в сочетании с ПСМ, добавили к пероральной сахароснижающей терапии инсулин гларгин 1 раз в сутки или перевели на смешанный инсулин 2 раза в сутки (30% обычного и 70% НПХ-инсулина). Частота эпизодов гипогликемии на 1 пациента в год составила 4,07 в группе «глимепирид + инсулин гларгин» и 9,87 в группе приема смешанного инсулина (p < 0,0001), в том числе частота подтвержденных ночных эпизодов гипогликемии (глюкоза плазмы крови < 3,3 ммоль/л) – 0,51 против 1,04 соответственно (p = 0,0449)²⁸. В группе пациентов старше 65 лет

был показан не только более благоприятный профиль безопасности, но и более высокая эффективность режима «ПССП + инсулин гларгин 1 р/сут» по сравнению с режимом «смешанный инсулин 2 р/сут»: 55,2% пациентов против 30,2% (p = 0,006) соответственно достигли целевого уровня HbA1c без эпизодов ночной гипогликемии²⁹.

По данным наблюдательного исследования, в котором анализировались причины перевода пациента (по решению врача) с терапии смешанным инсулином на режим «ПССП + инсулин гларгин 1 р/сут», 68,8% пациентов не могли достичь компенсации заболевания на смешанном инсулине, 55,6% высказывали желание иметь более свободный образ жизни, 23,5% испытывали частую гипогликемию, 37,1% хотели иметь возможность отказаться от перекусов. Перевод на терапию «ПССП + инсулин гларгин» позволил в течение 12 недель снизить уровень HbA1c до 7,2% (Δ-1,1) и уменьшить массу тела на 1,5 кг (p ≤ 0,001)³⁰.

Профессор М. Ханефельд привел данные исследований, в которых изучали инсулин гларгин в сравнении с новым инсулином деглудек, в которых была установлена сопоставимая эффективность

обоих препаратов в отношении снижения глюкозы плазмы натощак и HbA1c, а также сопоставимый профиль безопасности в отношении развития гипогликемии, как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа^{31, 32}.

В заключение своего выступления профессор М. Ханефельд отметил, что сегодня в эндокринологическом сообществе прослеживается тенденция к смене парадигмы консервативной коррекции дисгликемии на интенсивную, позволяющую максимально долго удерживать целевые значения HbA1c (рис. 8). Своевременное начало инсулинотерапии сопровождается меньшей частотой развития нежелательных явлений, более полноценным поддержанием гомеостаза глюкозы и уменьшением потребности в комбинированной терапии. При этом выбор в пользу базального инсулина гларгин – самого изученного по параметрам эффективности и безопасности базального инсулина – обеспечивает комфортную для пациента и безопасную возможность раннего начала инсулинотерапии.

Индивидуальный подход к интенсификации инсулинотерапии: современные тенденции

Назначение инсулина пациентам, страдающим СД 2 типа, неизбежно. Прежде всего, это обусловлено постоянным снижением функции бета-клеток, происходящим при сахарном диабете несмотря на проводимое лечение. Как следует интенсифицировать инсулинотерапию, в каком режиме и какими препаратами – ответы на эти и другие вопросы индивидуализации инсулинотерапии дал в своем выступлении д. м. н., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН.

Поскольку диагноз СД 2 типа нередко ставится с запозданием, снижение функции бета-клеток может начаться задолго до старта противодиабетической терапии. А значит, особенно важно, чтобы переход на экзогенный инсулин был осуществлен своевременно, поскольку сохранение остаточной массы поджелудочной железы является одной из важнейших стратегических задач терапии СД 2 типа. Еще 15 лет назад эндокринологи с недоверием относились к идее назначения инсулина пациентам, страдающим СД 2 типа. Однако сегодня ясно, что инсулинотерапия как метод лечения этого заболевания обладает огромным преимуще-



Профессор
А.М. Мкртумян

ством: она влияет на основные патофизиологические аспекты СД 2 типа. Использование инсулинотерапии позволяет замедлить уменьшение массы поджелудочной железы и снижение функции бета-



Рис. 9. Последовательность стратегии инсулинизации при СД 2 типа

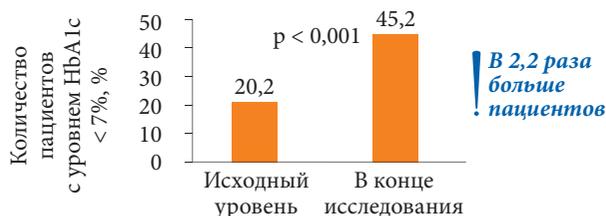


Рис. 10. Эффективность инсулина глулизин при его добавлении к инсулину гларгин в режиме «базал +» у пациентов с СД 2 типа

клеток, что обеспечивает более стабильное течение СД. А это, в свою очередь, является мощным фактором профилактики сосудистых осложнений диабета.

Для соблюдения одного из основных принципов лечения – безопасности – перевод пациента на инсулинотерапию должен быть постепенным. На сегодняшний день существуют две основные стратегии такого перехода (рис. 9). После того как к ПССП был добавлен базальный инсулин, у эндокринолога есть две возможности дальнейшей интенсификации терапии: более гибкий базально-болюсный подход, предполагающий введение как базального, так и прандиального инсулина, и менее гибкий, в рамках которого пациент получает смесь инсулинов, обычно 2 раза

в сутки. Несмотря на то что первый подход предполагает большее количество инъекций, он обладает целым рядом преимуществ.

Применение базального инсулина позволяет снизить уровень гликемии натощак, однако он недостаточно влияет на экскурсию глюкозы, которая на фоне инъекций базального инсулина уменьшается, но остается довольно высокой. Для борьбы с постпрандиальной гипергликемией используется болюсный режим введения инсулина 1 раз в сутки. Время введения болюса должно быть привязано ко времени основного приема пищи, поскольку именно этот прием пищи является причиной главного прандиального пика. Такой режим введения базального и «короткого» инсулинов позволяет улучшить 24-часовой гликемический контроль и достичь целевых значений HbA1c, что подтверждено рядом клинических исследований. Так, объединенный анализ данных 4 исследований (713 пациентов с СД 2 типа длительностью 11 лет), в которых пациентам, не достигшим компенсации на ПССП, был добавлен инсулин гларгин с последующим добавлением инсулина глулизин 1 р/сут во время еды, показал существенное снижение уровня HbA1c и постпрандиальной гликемии через 6 месяцев инсулинотерапии в базально-болюсном режиме: 7,6% против 7,1% ($p < 0,001$) и 10,8 ммоль/л против 7,8 ммоль/л соответственно. Добавление инсулина глулизин к инсулину гларгин уже через 6 месяцев позволило более чем в 2 раза увеличить количество пациентов, достигших целевого уровня HbA1c $< 7\%$ (рис. 10)³³. Основное преимущество базально-болюсного режима инсулинотерапии перед использованием смешанных инсулинов обусловлено его гибкостью. Введение инсулина ультракороткого действия непо-

средственно перед основным приемом пищи позволяет максимально точно имитировать действие эндогенного инсулина и избежать опасных колебаний гликемии, которые возможны при применении режима инсулинотерапии смешанными инсулинами в случае несоблюдения строгого режима питания. Поскольку большинство пациентов не ведут, не могут или не хотят вести размеренный образ жизни и строго организовать свое питание, использование смешанных инсулинов сопряжено с повышенными рисками развития гипо- и гипергликемии. Кроме того, сочетание базального и ультракороткого инсулинов позволяет чаще достичь уровня HbA1c $< 7\%$ по сравнению с применением смешанных инсулинов 2 р/сут (24% пациентов в группе инсулина гларгин и инсулина глулизин против 14% в группе смешанного инсулина, содержащего 30% короткого и 70% НПХ-инсулина)³⁴.

В конце своего выступления профессор А.М. Мкртумян обрисовал возможности индивидуализации терапии у пациентов с СД 2 типа при введении новых, пока не признанных рациональными по причине недостаточной изученности комбинаций. Так, известно, что разные агонисты ГПП-1 в большей степени влияют либо на тощачковую, либо на прандиальную гликемию. Перспективной представляется комбинация базального инсулина, воздействующего на глюкозу плазмы натощак, с лисисенатидом – агонистом ГПП-1, наиболее выраженно снижающим уровень прандиальной глюкозы плазмы. Хотя препарат лисисенатид в нашей стране пока не зарегистрирован, по мнению профессора А.М. Мкртумяна, уже в скором будущем он займет свое место в арсенале препаратов для лечения СД 2 типа. ☼

³³ Del Prato S., Lankisch M., Lin J. et al. Efficacy and safety of a basal-plus regimen of insulin glargine plus insulin glulisine in patients with Type 2 diabetes: a pooled analysis of 4 clinical trials // Diabetes. 2012. Vol. 61. Suppl. 1. P. A297.

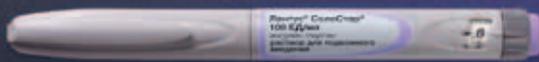
³⁴ Riddle M.C., Vlahjin A., Jones B.A., Rosenstock J. Comparison of 3 intensified insulin regimens added to oral therapy for Type 2 diabetes: twice-daily aspart premixed vs glargine plus 1 prandial glulisine or stepwise addition of glulisine to glargine // Diabetes. 2011. Vol. 60. Suppl. 1. P. A113.

Правильный выбор

эффективного инсулина на старте



Шаг навстречу пациенту



рег. удостоверение ЛСР-007047/09 от 07.09.2009 г.

ЛАНТУС® СОЛОСТАР®
инсулин гларгин

Действует 24 часа. День за днем.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛАНТУС® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛСР-007047/09-07/09/09. Торговое название препарата: Лантус® SoloStar®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Лекарственная форма и состав: прозрачный раствор для подкожного введения. 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 100 МЕ (з 837,9 мг), что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного бесцветного стекла. Картридж встроены в одноразовую шприц-ручку SoloStar®. 5х3 мл. Показания к применению: сахарный диабет, требующий лечения инсулином у взрослых, подростков и детей старше 6 лет. Способ применения и дозы: Лантус® SoloStar® 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® SoloStar® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными средствами. При замене схемы лечения инсулинами средней продолжительности действия или длительного действия на схему лечения препаратом Лантус® SoloStar® может потребоваться коррекция суточной дозы базального инсулина, а также возникнуть необходимость в изменении сопутствующей противодиабетической терапии. Лантус® SoloStar® не следует вводить внутривенно, смешивать с другими препаратами инсулина или разводить. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных компонентов препарата, Детский возраст до 6 лет (отсутствие клинических данных по применению). Особые указания: Лантус® SoloStar® не является препаратом выбора для лечения диабетического кетоацидоза. У пациентов с нарушением функции почек, с тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может уменьшиться. Беременность и кормление грудью: к настоящему времени отсутствуют соответствующие статистические данные относительно использования препарата во время беременности. Назначение препарата Лантус® SoloStar® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязательна тщательная 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. Редкие, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Передозировка: передозировка инсулина может привести к тяжелой и иногда длительной гипогликемии, угрожающей жизни больного. Эпизоды умеренной гипогликемии обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых 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). Фармакогруппа: гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: А10АЕ04. Срок годности: 3 года. Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.

RU.GLA.12.09.01 Реклама

SANOFI DIABETES

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция),
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721 14 00, факс: (495) 721 14 11, www.sanofi-aventis.ru

ОПТИЛАЙН
8 800 2006570



Практические аспекты терапии сахарного диабета 2 типа

Инфаркт миокарда и инсульт – основная причина смерти больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Роль гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа хорошо изучена. Появление в арсенале эндокринолога большого числа препаратов, позволяющих эффективно снижать гипергликемию, породило новую терапевтическую проблему – гипогликемию, которая, в свою очередь, существенно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. В этой связи на первый план выходит стратегия такой противодиабетической терапии, которая бы не провоцировала развитие гипогликемии и обеспечивала длительный гликемический контроль. О современных терапевтических подходах к терапии СД 2 типа участникам IX Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы – 2013» (Москва, 28–30 марта 2013 г.) рассказал заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д. м. н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН. В фокусе – препарат сульфонилмочевины «третьего» поколения глиметирид (Амарил®) и его фиксированная комбинация с метформинном (Амарил® М).



Профессор
А.М. Мкртумян

В 2000 г. эксперты ВОЗ сделали прогноз, согласно которому к 2011 г. число больных СД в мире должно было составить 285 млн человек. Объявленные в 2012 г. статистические данные – 371 млн человек с СД, 90% из них больны СД 2 типа – стали для общности «холодным душем».

Все эти больные остро нуждаются в адекватной терапии, поскольку у 80% имеется риск развития сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с СД 2 типа риск развития сердечно-сосудистых заболеваний повышен в 3–4 раза. Согласно европейским данным, 20% всех лиц, проходящих операцию по поводу реваскуляризации коронарных сосудов, страдают СД 2 типа. В действительности эта цифра может быть существенно выше, так как сосудистые осложнения могут развиваться уже при нарушенной толерантности к глюкозе, что, в частности, было убедительно показано в ходе Парижского проспективного исследования (Paris Prospective Study). Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений – одна из основных задач лечащего

врача. Подход к ее решению должен быть комплексным, включающим коррекцию гипергликемии, лечение артериальной гипертонии, коррекцию дислипидемии, анти-тромбоцитарную терапию, а также немедикаментозные и инвазивные методы лечения.

Роль гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа хорошо изучена (рис. 1)¹. Сегодня гипогликемия при СД 2 типа представляет собой более актуальную проблему, чем гипергликемия. С гипергликемией медицина училась бороться на протяжении тысячелетий – первые опыты по использованию растений, обладающих сахароснижающими свойствами, были проведены задолго до появления фармакотерапии в ее современном виде. А на проблему гипогликемии стали обращать внимание сравнительно недавно, причем в связи с появлением препаратов, эффективно снижающих уровень глюкозы в крови. В последние годы появились и научные доказательства связи между гипогликемией и повышением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Например, в исследовании VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial – Исследование сахарного диабета у ветеранов войн США) у пациентов с СД 2 типа отмечено повышение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на фоне гипогликемии в 4,04 раза. Для сравнения, такой серьезный фактор, как возраст, увеличивал риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 2,09 раза, а наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе – в 3,11 раза². Особенно опасно, что эпизод гипогликемии нередко остается незамеченным, и ни пациент, ни врач не прикладывают никаких усилий по нейтрализации нанесенного им вреда.



IX Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы – 2013»

Проблема предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа стоит настолько остро, что Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (US Food and Drug Administration, FDA) стало использовать показатель сердечно-сосудистой безопасности пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) в качестве одного из критериев одобрения новых ПССП.

Выбор терапии СД 2 типа у пожилых пациентов, как правило, сопряжен с рядом сложностей. Эти пациенты страдают большим количеством сопутствующих заболеваний, в частности – нарушением функции почек. Кроме того, у них часто наблюдается изолированная постпрандиальная гипергликемия и высокий риск гипогликемии. Наконец, такие больные, как правило, уже получают большое количество лекарственных средств, и добавление новых препаратов приводит к полипрагмазии и снижению приверженности лечению. Общая стратегия ведения больных СД 2 типа, направленная на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, предполагает контроль основных негликемических факторов риска, для чего могут использоваться гипотензивные препараты, статины, аспирин, при обязательном изменении образа жизни.

Выбор индивидуальной терапевтической тактики следует осуществлять с учетом особенностей конкретного пациента. Так, больные молодого возраста, с высокой ожидаемой продолжительностью жизни и находящиеся на ранних стадиях заболевания, нуждаются в более жестком контроле уровня HbA1c. Пациентам старшего возраста, с эпизодами тяжелой гипогликемии в анамнезе, сопутствующими заболеваниями, огра-



Рис. 1. Роль гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

ниченной ожидаемой продолжительностью жизни и длительно текущим СД, интенсификация мер по достижению целевого значения HbA1c не показана.

Успех лечения СД 2 типа и приверженность больного терапии во многом зависят от качества жизни, которого удастся достичь при помощи лечения. Сахарный диабет – заболевание, требующее непрерывной пожизненной терапии, а значит, при подборе терапии следует учитывать все факторы – от способности выбранных препаратов предупреждать развитие осложнений СД до удобства схемы и режима лечения для пациента (рис. 2).

Вне зависимости от возраста пациента и особенностей течения заболевания при подборе терапии следует отдавать предпочтение современным препаратам, не провоцирующим развитие гипогликемии и обеспечивающим длительный гликемический контроль.

В терапии СД 2 типа сегодня используются лекарственные средства разных групп, однако шире всего применяются препараты сульфонилмочевины. Эффективность этих средств была доказана достаточно давно. А препарат сульфонилмочевины второго поколения

глибенкламид благодаря высокой сахароснижающей активности был объявлен «золотым стандартом». Однако практика показала, что его применение ассоциировалось с высоким риском развития гипогликемии. Сегодня в нашем распоряжении есть препарат нового поколения – глимепирид (Амарил®). Особое положение глимепирида среди других препаратов сульфонилмочевины обусловлено особенностями строения его молекулы. Молекула глимепирида быстро связывается с высокоаффинным рецептором сульфонилмочевины бета-клеток поджелудочной железы (SUR1) и так же быстро диссоциирует. Так, ассоциация глимепирида с SUR-рецепторами в 2,5–3 раза быстрее, чем у глибенкламида, а диссоциация из связи с рецепторами – в 8–9 раз. Благодаря этому свойству глимепирида, во-первых, происходит быстрый выброс инсулина в ответ на изменение уровня глюкозы крови, а во-вторых, снижается риск развития гипогликемии³.

Еще одним важнейшим свойством глимепирида является его способность снижать инсулинорезистентность периферических тканей и, соответственно, улучшать утилиза-

¹ Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: МИА, 2011.

² Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.

³ Müller G., Hartz D., Pünter J. et al. Differential interaction of glibemipride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics // Biochim. Biophys. Acta. 1994. Vol. 1191. № 2. P. 267–277.



Рис. 2. Факторы, влияющие на качество жизни пациентов с СД 2 типа



Рис. 3. Влияние препаратов сульфонилмочевины на секрецию инсулина и на гликемию

цию глюкозы⁴. У здорового человека поступление глюкозы в мышечные и жировые клетки осуществляется при помощи белков-транспортеров ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4. При инсулинорезистентности концентрация этих белков в плазматической мембране снижается, что и является причиной уменьшения поступления глюкозы в клетки. Молекулы глимепирида способствуют экспрессии белков-транспортеров и перераспределению их в стенках инсулинорезистентных клеток, что приводит к восстановлению нормальных процессов транспорта глюкозы сквозь плазматическую мембрану. Глимепирид обладает оптимальным инсулиностимулирующим

эффектом. По сравнению с глибенкламидом при применении глимепирида замедляется процесс истощения бета-клеток, а значит – и прогрессирование СД 2 типа. Весьма умеренно стимулируя выработку инсулина, глимепирид эффективно снижает уровень гликемии (рис. 3).

Немаловажно, что применение глимепирида способствует уменьшению показателей как гликемии натощак, так и постпрандиальной гликемии. Сахароснижающая активность глимепирида, оцененная по уровню гликированного гемоглобина, довольно высокая – по сравнению с плацебо на фоне монотерапии глимепиридом уровень HbA1c снизился на 2,4% (с 9,1% до 6,7%, $p < 0,001$).

Эффективность глимепирида в отношении гликемического контроля сочетается с благоприятным профилем гипогликемической безопасности. Так, эпизоды гипогликемии на фоне его приема возникают в 6,5 раз реже, чем на фоне приема глибенкламида⁵.

Еще одним важным аспектом безопасности сахароснижающих препаратов является их влияние на вес пациента. На фоне терапии глимепиридом наблюдается устойчивая тенденция к нормализации веса, тем более выраженная, чем больше избыточный вес: у пациентов с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м²) вес снижается на 2,2 кг, а у больных с избыточной массой тела (ИМТ 25–30 кг/м²) – на 1,4 кг⁶. Способность глимепирида уменьшать массу тела связана с его свойством оптимизировать секрецию инсулина: этот гормон обладает выраженным антилипидическим действием, и его высокие концентрации в крови препятствуют снижению массы тела.

Экскреция глимепирида осуществляется как через печень (35%), так и через почки (65%). Доказано, что фармакокинетика препарата у пациентов с СД в сочетании с поражением печени и у здоровых лиц не различается. Глимепирид обладает предсказуемой фармакокинетикой у пациентов с почечной недостаточностью. Таким образом, препарат может применяться у пациентов с нарушениями функций этих органов.

Амарил® (глимепирид) чрезвычайно удобен в назначении и использовании. Стартовая доза препарата составляет 1 мг, а прием – вне зависимости от выбранной суточной дозы – осуществляется 1 раз в сутки. Доза легко титруется, так как препарат выпускается в 4 дозировках (1, 2, 3 и 4 мг), причем таблетки с разным количеством действующего вещества (а также упаковки этих таблеток) различаются по цветам, что особенно удобно для пожилых пациентов. Если стартовая доза в 1 мг оказывается недостаточной, через 1–2 недели ее можно увеличить до 2 мг. Титрация дозы осуществляется 1 раз в неделю под контролем уровня гликемии натощак и через 2 часа после еды. Дальнейшее увеличение дозы, если это необходимо, осуществляется по той же схеме – с промежутком в 1–2 недели. Максимальная суточная доза Амарила составляет 6 мг и может быть принята в виде двух таблеток (3 + 3 мг или 4 + 2 мг).

Удобный режим приема Амарила положительно влияет на комплаентность пациентов: этот показатель на фоне терапии глимепиридом существенно выше, чем при лечении глибенкламидом (рис. 4)⁷. В целом для терапии СД 2 типа характерна невысокая комплаентность: пациенты вы-

⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата. Регистрационное удостоверение П № 015530/01.

⁵ Holstein A., Plaschke A., Egberts E.H. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide // Diabetes Metab. Res. Rev. 2001. Vol. 17. № 6. P. 467–473.

⁶ Scholz G.H., Schneider K., Knirsch W., Becker G. Efficacy and tolerability of glimepiride in daily practice: A non-interventional observational cohort study // Clin. Drug Invest. 2001. Vol. 21. P. 597–604.

⁷ Charpentier G., Fleury F., Dubroca I. et al. Electronic pill-boxes in the evaluation of oral hypoglycemic agent compliance // Diabetes Metab. 2005. Vol. 31. № 2. P. 189–195.

Контроль над диабетом в Ваших руках

Достижение
цели лечения СД
при защите бета-клеток
от преждевременного
истощения^{1, 2}



Единственный
оригинальный препарат
сульфонилмочевины 3-го поколения³

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата АМАРИЛ®

Регистрационный номер: П N015530/01- 070410. Торговое название препарата: Амарил®. Международное непатентованное название: глимепирид. Лекарственная форма и состав: таблетки. Амарил® 1, 2, 3, 4 мг: 1 таблетка содержит соответственно 1, 2, 3, 4 мг глимепирида. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для приема внутрь группы сульфонилмочевины III поколения. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или инсулином). Способ применения и дозы: таблетки Амарил® принимают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в день. Рекомендуется увеличение дозы проводить под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови и в соответствии со следующим шагом повышения дозы: 1мг-2 мг-3 мг-4 мг-6 мг (8 мг) с интервалами в 1-2 недели. Принимается перед полноценным завтраком или основным приемом пищи. Противопоказания: сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома; повышенная чувствительность к глимепириду или к любому из вспомогательных компонентов препарата, к другим производным сульфонилмочевины или сульфаниламидам; беременность и период лактации; тяжелые нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, детский возраст (отсутствие клинических данных по применению); редкие наследственные заболевания (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция). С осторожностью: в первые недели лечения; при наличии факторов риска для развития гипогликемии (см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата); при интеркуррентных заболеваниях; изменении образа жизни пациентов; при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при нарушениях всасывания в ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника). Особые указания: в первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии – требуется тщательный контроль гликемии. В особых клинических стрессовых состояниях (травма, хирургические вмешательства, инфекции с фебрильной температурой) может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: глимепирид метаболизируется цитохромом P450C29 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, рифампицин) или ингибиторами (например, флуконазол) CYP2C9. По взаимодействию с другими лекарственными препаратами см. полную инструкцию по медицинскому препарату. Побочное действие: гипогликемия. В редких случаях: тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея, транзиторное повышение активности «печеночных ферментов» и/или холестаза, гепатит, транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, зуд, крапивница, кожная сыпь, аллергический васкулит, фотосенсибилизация. Передозировка: острая передозировка, а также длительное лечение слишком высокими дозами глимепирида может привести к развитию тяжелой угрожающей жизни гипогликемии. Как только будет обнаружена передозировка, необходимо немедленно сообщить об этом врачу. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов. Код АТХ: A10BB1. Срок годности: 3 года. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Schade DS, Jovanovic J, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. J Clin Pharmacol. 1998; 36:636-641. 2. В.И. Новиков, М.В. Пчелинцева. Фармакологические различия препаратов сульфонилмочевины различных поколений. Клиническая фармакология и терапия, 2009, 18 (2), 2009, 18 (2): 70-74. 3. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств, 18-ый вып./Гл. ред. Г.Д.Вышковский. – М.: РЛС-МЕДИА, 2009. – стр. 1035.

SANOFI DIABETES 

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция),
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11, www.sanofi-aventis.ru

 ОПТИЛАЙН
8 800 2006570

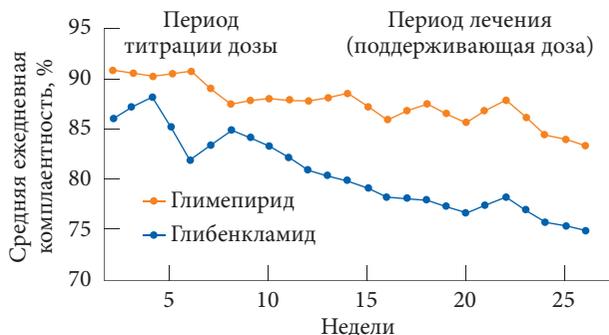


Рис. 4. Приверженность пациентов лечению на фоне терапии глимепиридом в сравнении с глибенкламидом



$p=0,002$ при сравнении группы «глибенкламид + метформин» с группой «репаглинид + метформин»;

$p=0,001$ при сравнении группы «глибенкламид + метформин» с группой «гликлазид + метформин»;

$p<0,0001$ при сравнении группы «глибенкламид + метформин» с группой «глимепирид + метформин»;

$p=0,024$ при сравнении группы «репаглинид + метформин» с группой «глимепирид + метформин»;

$p=0,034$ при сравнении группы «гликлазид + метформин» с группой «глимепирид + метформин».

Рис. 5. Влияние комбинаций метформина с разными секретогогами инсулина на годовую смертность пациентов с СД 2 типа

полняют не более 60% врачебных предписаний. Амарил® в этом отношении демонстрирует хорошие результаты, что объясняется удобным режимом приема препарата – 1 раз в сутки. Доказано, что увеличение кратности приема препарата с 1 раза в день до 2 раз в день снижает комплаентность на 30%. Повышению комплаентности способствует также сокращение общего числа таблетированных препаратов, назначаемых врачом. Именно в этом состоит одно из ос-

новных преимуществ использования фиксированных комбинаций (ФК) – лекарственных средств, в которых объединено несколько действующих веществ. Так, ретроспективный анализ приверженности пациентов, длительное время получающих ПССП, оцененной как отношение числа дней назначенной терапии к числу дней назначенной терапии, показал: приверженность пациентов, получающих ПССП в форме свободной комбинации, составила 54%, а фиксированной – 77%⁸.

По сравнению со свободными комбинациями ФК характеризуются более высокой эффективностью и меньшим количеством побочных эффектов, а также более низкой стоимостью.

Препарат Амарил® М представляет собой фиксированную комбинацию глимепирида и метформина. Важнейшим аргументом в пользу комбинации глимепирида и метформина является ее нейтральное влияние на выживаемость больных – среди других секретогогов Амарил® М характеризуется самым низким показателем смертности (рис. 5)⁹.

Преимущества ФК глимепирида и метформина по сравнению с ФК глибенкламида и метформина изучались в рамках двойного слепого проспективного многоцентрового исследования с участием 152 пациентов с СД 2 типа, не достигших компенсации на монотерапии метформином (2000 мг) или глибенкламидом (20 мг). Через 12 месяцев терапии уровень HbA1c в группе ФК глимепирида и метформина составил 7,2% (исходный уровень HbA1c 9,4%), в группе ФК глибенкламида и метформина – 7,6% (исходно – 9,6%). В группе ФК глимепирида и метформина в 1,7 раза боль-

ше пациентов достигли целевого уровня HbA1c по сравнению с группой приема ФК глибенкламида и метформина, а доля пациентов с гипогликемическими эпизодами легкой и средней тяжести была на 40% меньше. Результаты исследования позволили сделать вывод о том, что ФК глимепирида и метформина превосходит ФК глибенкламида и метформина как в отношении эффективности, так и профиля безопасности¹⁰. В целом данные исследований убедительно демонстрируют преимущество комбинации глимепирида и метформина перед многими другими схемами назначения ПССП.

Заключение

Глимепирид (Амарил®), представляя собой препарат сульфонилмочевины третьего поколения, характеризуется высокой эффективностью в отношении снижения уровня гликемии и HbA1c и, что очень важно, поддержания гликемического контроля. При этом Амарил® обладает благоприятным профилем безопасности, что выражается в низком риске развития гипогликемии на фоне его приема, отсутствию увеличения массы тела и возможности назначения пациентам с заболеваниями печени и почек. Большое значение имеет способность глимепирида «экономно» стимулировать выработку инсулина и уменьшать инсулинорезистентность периферических тканей.

Фиксированная комбинация глимепирида и метформина, выпускаемая под торговым наименованием Амарил® М, представляется весьма перспективным средством для лечения СД 2 типа, поскольку позволит повысить комплаентность пациентов при снижении затрат на лечение. ☼

⁸ Melikian C., White T.J., Vanderplas A. et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy // Clin. Ther. 2002. Vol. 24. № 3. P. 460–467.

⁹ Monami M. et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin // Diabetes Metab. Res. Rev. 2006. Vol. 22. P. 477–482.

¹⁰ González-Ortiz M., Guerrero-Romero J.F., Violante-Ortiz R. et al. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mell // J. Diabetes Complications. 2009. Vol. 23. № 6. P. 376–379.

НЕ ПРОПУСТИТЕ ЕДИНСТВЕННОЕ МЕРОПРИЯТИЕ В
РОССИИ, НА КОТОРОМ БУДУТ ПРЕДСТАВЛЕНЫ САМЫЕ
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ И ТЕХНИКИ ИЗ МИРОВОЙ
ПРАКТИКИ АНТИВОЗРАСТНОЙ МЕДИЦИНЫ!



1-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО АНТИВОЗРАСТНОЙ МЕДИЦИНЕ - ВОСТОЧНАЯ ЕВРОПА // AMWC MOSCOW //

14—15 ИЮНЯ 2013

Центр Международной Торговли,
Москва



& informa
exhibitions



www.euromedicom.com

V РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ОСТЕОПОРОЗУ И ДРУГИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ СКЕЛЕТА
Москва 18–20 ноября, 2013 г.



V RUSSIAN CONGRESS ON OSTEOPOROSIS AND METABOLIC SKELETAL DISEASES
2013 November 18–20 Moscow

rcop2013@yandex.ru

V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

Уважаемые коллеги!

Российская ассоциация по остеопорозу извещает о проведении V Российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета, который состоится 18-20 ноября 2013 г. в Москве на базе гостиничного комплекса «Космос» по адресу проспект Мира, 150.

Президент конгресса – академик РАН и РАМН профессор И.И.Дедов.
Рабочие языки – русский и английский.

В программу конгресса будут включены следующие вопросы:

- Эпидемиология и социально-экономические аспекты остеопороза и переломов
- Патогенез и генетика остеопороза
- Вторичный остеопороз при хронических заболеваниях внутренних органов и трансплантации
- Остеопороз, ассоциированный с приемом медикаментов
- Гендерные и возрастные аспекты остеопороза (постменопаузальный остеопороз, остеопороз у мужчин, остеопения у детей)
- Первичная и вторичная профилактика остеопороза и переломов
- Диагностика остеопороза и оценка риска переломов
- Современные подходы к лечению остеопороза
- Вопросы остеопороза в травматологии и ортопедии
- Диагностика и лечение гиперпаратиреоза, остеомалации, костной болезни Педжета и других метаболических заболеваний скелета
- Механизмы развития и современные подходы к ведению больных остеоартрозом
- Микрористаллические артропатии
- Саркопения – принципы диагностики, профилактики и лечения

Регистрационный взнос:

	До 1 июня 2013 г.	До 15 августа 2013 г.	При регистрации во время Конгресса
Члены РАОП	1200 руб.	1500 руб.	1800 руб.
Другие участники	1500 руб.	2000 руб.	2200 руб.
Аспиранты, клинические ординаторы	500 руб.	800 руб.	1000 руб.

Начало электронной регистрации и приема тезисов 1 февраля 2013 г.

Окончание электронной регистрации 1 июня 2013 г.

Окончание приема тезисов 1 июля 2013 г.

Тезисы принимаются на двух языках – русском и английском.
Тезисы будут публиковаться после рассмотрения научным комитетом конгресса.
Подробности на сайте <http://www.volga-tours.ru>



«Амбулаторная урология: современное состояние»

17 мая 2013 года

Планируемые темы:

- Организация амбулаторной урологической службы в России.
- Законодательство в урологии. Нормативные документы.
- Кадры – подготовка специалистов амбулаторного звена. Программы подготовки амбулаторных урологов в РФ.
- Организация амбулаторной урологии в крупных городах и в регионах.
- Стандарты оказания амбулаторной урологической помощи.
- Государственная и частная урология – за кем будущее?
- Взаимодействие амбулаторного и стационарного звеньев – единство и борьба противоположностей.
- Роль уролога в профилактике заболеваний мочеполовых органов.
- Заболевания предстательной железы – профилактика, скрининг, диагностика, лечение.

Место проведения:

**Россия, Москва, 3-я Парковая, 51, стр. 4,
конференц-зал административного корпуса
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России.**

Регистрация участников с 8.00 до 9.00

Начало конференции в 9.00

По всем вопросам тел.: +7 9260175214, e-mail: viktoriashade@uroweb.ru
Предварительная регистрация на www.uro.ru и www.uroweb.ru



БОНВИВА – мощная защита от постменопаузального остеопороза



- Доказанная защита от переломов костей¹⁻³
- Единственный бисфосфонат, демонстрирующий неизменно высокую эффективность из года в год¹⁻³
- Благоприятный профиль переносимости и особый комфорт приема¹⁻³
- Единственный бисфосфонат, предоставляющий возможность выбора режима терапии: 1 таблетка в месяц или короткая внутривенная инъекция 1 раз в 3 месяца⁴



Программа
ОСТЕОПОРОЗУ – НЕТ!



www.osteoporozu.net

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА (В СОКРАЩЕНИИ)

БОНВИВА® (ибандроновая кислота).

Регистрационный номер: ЛС-001348

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг.

Регистрационный номер: ЛС-001108/08

Лекарственная форма. Раствор для внутривенного введения по 3 мг/3мл в шприц-тюбик.

Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат.

Показания. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов.

Способ применения и дозы. Таблетированная форма: внутрь, 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц, за 60 мин до первого приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств и пищевых добавок (включая кальций). Таблетки следует проглатывать це-

ликом, запивая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема Бонвивы®. Раствор для в/в введения: 3 мг внутривенно болюсно (в течение 15-30 секунд) 1 раз в 3 месяца.

Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. При внутривенном введении возможно кратковременное понижение уровня кальция в крови. При применении таблетированной формы не отмечено увеличения частоты нежелательных явлений со стороны верхних отделов органов пищеварения у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении симптомов возможного поражения пищевода следует прекратить прием Бонвивы® и обратиться к врачу.

Общие указания – до начала применения препарата Бонвива® следует скринировать гипокальциемию. Пациентам

следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D. У пациентов, принимавших бисфосфонаты, имели место случаи остеонекроза челюсти. На фоне длительного приема бисфосфонатов отмечены атипичные подвздошные и диафизарные переломы бедра. При применении таблетированной формы следует проявлять осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом Бонвива®. Коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H2-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется. При применении раствора для в/в введения: Бонвива® несовместима с кальцийсодержащими и другими растворами для в/в введения. Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. Перед каждой инъекцией препарата следует определять креатинин сыворотки крови. Использованные иглы и шприцы следует утилизировать согласно местным требованиям или в соответствии с указаниями врача.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к

ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. Гипокальциемия. Беременность и период кормления грудью. Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Детский возраст (безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена). Только для таблетированной формы: поражение пищевода, приводящее к задержке его опорожнения. Неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин. Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.
Форма выпуска. Таблетированная форма: 1 или 3 таблетки в блистер. В/в форма: 1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций.

Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению соответствующей формы препарата БОНВИВА®.

Литература: 1. Chestnut CH et al. J Bone Miner Res 2004; 19: 1241-1249. 2. Felsenberg D et al. Osteoporosis Int. 2009;44:423-427. 3. Harris ST et al. Bone 2009;44:758-765. 4. Бонвива, инструкции по применению (таблетированная и инъекционная формы).

Бонвива®
ибандроновая кислота

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031, Москва, Трубная площадь, дом 2
Бизнес-Центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

