

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

№ 1
февраль 2008

Диабетическая полинейропатия

Клиническое значение суточного
мониторирования гликемии

Терапия болевой диабетической невропатии

тема номера:

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА



БАЕТА® возвращает бета-клетки к работе по саморегуляции гликемического контроля

БАЕТА® начинает работать с 1^{го} дня начала терапии, при этом обеспечивая долгосрочные преимущества для пациентов с СД типа 2, не достигавших ранее гликемического контроля^{1,2,3}

Эффективное снижение и стабилизация* HbA_{1c}

-1.1%

-4.7 кг

Прогрессирующее снижение веса

* В клинических исследованиях препарата БАЕТА® показано, что эффективное снижение HbA_{1c}, достигаемое на первых этапах терапии, сохраняется на протяжении всего периода последующего использования препарата.⁴

Все пациенты (n=283) получали препарат БАЕТА® в течение 104 недель интенсифицированной терапии, включавшей 70 недель использования препарата БАЕТА® в дозировке 10 мкг в комбинации с метформином и/или производными сульфонилмочевины.⁴ Приведены средние значения показателей.

Двухразовое подкожное введение препарата БАЕТА® перед утренним и вечерним приемами пищи с помощью шприц-ручки БАЕТА® обеспечивает физиологичное восстановление саморегуляции уровня глюкозы крови у пациентов с СД типа 2 без необходимости дополнительного гликемического контроля.⁵

БАЕТА® используется в качестве дополнительной терапии, направленной на улучшение гликемического контроля у пациентов с СД типа 2, которые принимают метформин и/или производные сульфонилмочевины, но не достигают целевых показателей глюкозы крови.

Подробная информация о безопасном использовании препарата БАЕТА® представлена в инструкции по медицинскому применению.

Литература: 1. DeFronzo R, Ratner R, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28(5): 1092–100. 2. Buse J, Henry R, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27(11): 2628–35. 3. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 2005; 28(5):1083–91. 4. Buse J et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. Clinical Therapeutics. Volume 29, Number 1, 2007. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата БАЕТА® (BYETTA) Регистрационный номер №ЛС-002221 от 10.11.2006.

END-AD-257-170507

БАЕТА® является зарегистрированной торговой маркой Амелин Фармасьютикалс Инк.



Эли Лилли Восток С.А.
 123317 Москва, Краснопресненская наб., 18
 тел.: (495) 258 50 01, факс: (495) 258 50 05





25-26 МАРТА 2008 ГОДА

Всероссийский форум

Вопросы неотложной кардиологии 2008

Организаторы конференции:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Всероссийское научное общество кардиологов
Московский Государственный медико-стоматологический институт

Организатор выставочной экспозиции КАРДИОЭКСПО 2008



В ПРОГРАММЕ ФОРУМА

Острый коронарный синдром:

- ОКС без подъема сегмента ST
- ОКС с подъемом сегмента ST
- антикоагулянты и дезагреганты
- ингибиторы АПФ при ОИМ
- место статинов в лечении ИМ

Острая сердечная недостаточность:

- классификация ОСН
- кардиогенный шок
- современные методы лечения ОСН

Нарушения ритма сердца:

- терапия аритмий на догоспитальном этапе
- фибрилляция предсердий
- обмороки
- профилактика нарушений сердечного ритма

Неотложные состояния при артериальной гипертонии:

- классификация и диагностика гипертонических кризов
- неосложненные гипертонические кризы
- неврологические осложнения гипертонического криза

Тромбоэмболия легочной артерии:

- эпидемиология ТЭЛА
- тромболитическая терапия ТЭЛА
- антикоагулянты в терапии ТЭЛА

Сердечно-легочная реанимация:

- новые рекомендации по СЛР Американской ассоциации сердца
- дифференцированный подход к СЛР на догоспитальном этапе
- роль респираторной поддержки в СЛР

Экстренная кардиохирургия:

- хирургические методы восстановления просвета коронарного сосуда
- хирургическое лечение ОСН

Запланировано проведение секций и сателлитных симпозиумов:

- неотложные состояния при артериальной гипертензии
- острый коронарный синдром
- острая сердечная недостаточность
- нарушение ритма сердца
- тромбоэмболия легочной артерии
- хирургическое лечение ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности
- антиагрегантная и антикоагулянтная терапия

Место проведения: Москва, Дом ученых РАН, ул. Пречистенка, д.16
По вопросам участия в выставочной экспозиции и спонсорской поддержки
обращаться в компанию «Медфорум». Телефон: (495) 234 07 34

Информационные спонсоры:



**ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Миссия журнала. Создание издания, способствующего своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России. Способствовало бы привлечению внимания социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний, формирование повсеместной потребности в здоровом образе жизни).



Здравоохранение сегодня

Федеральные программы в области профилактики и лечения социально-значимых заболеваний сахарного диабета, щитовидной железы, метаболического синдрома, остеопороза. Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости в области эндокринологии и пограничных областей – кардиологии, неврологии, ревматологии, гинекологии.

Фармакоэкономика

Оценка и расчет затрат на лечение основных заболеваний и побочных эффектов. Анализ схем лечения с позиции качества жизни пациента и совокупных затрат общества.

Доказательная медицина

Стандартизация и качество медицинской помощи. Клико-экономический анализ медицинских вмешательств. Эффективность и безопасность лекарственных средств. Клинические и эпидемиологические исследования.

Непрерывное образование

Медицинская кафедра: инновации, технологии, методики. Практические школы и лекции для лечащих врачей. Обзоры, рефераты, дайджесты, зарубежный опыт.

Форум

(календарь медицинских мероприятий) Тематический календарь основных российских и международных выставок, конгрессов, конференций. Международные проекты и исследования. Зарубежные новости медицины.

Компании и их продукция

Производители лекарственных средств: марка качества (новости, интервью, обзоры стратегий, маркетинговые программы фармацевтических компаний). Фармакологический справочник – информация о современных препаратах.

Основные рубрики журнала ЭФ

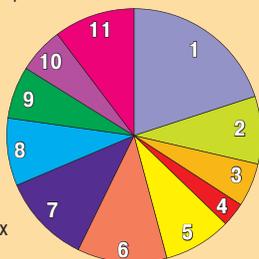
Здравоохранение сегодня	Непрерывное образование врачей
Фармакоэкономика	Наука
Эффективная фармакотерапия	Компании и их продукция
Доказательная медицина	Социальная ответственность бизнеса
Качественная клиническая практика	Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (17 500 экз.)

- **Бесплатное распространение издания** по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям.
- **Прямая адресная доставка** эндокринологам, диabetологам, ревматологам, кардиологам, гинекологам, неврологам, терапевтам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбургa, Ростова-на-Дону, Новосибирска, Хабаровска с использованием адресных баз главных эндокринологов и диabetологов, ревматологов, кардиологов, гинекологов. **Бесплатное распространение издания на профильных и междисциплинарных конференциях, выставках.**
- **Включение издания в подписные каталоги** «Роспечать», «Пресса России», «Объединенный каталог», а также в альтернативные и региональные подписные агентства.
- **Рассылка по домашним адресам врачей** (обновление читательской базы происходит за счет публикации в журнале анкеты бесплатной подписки, а также обработки анкет, полученных на медицинских выставках, конференциях, конгрессах).
- **Распространение по имеющейся базе данных** профильных медицинских учреждений (ЛПУ, клиник, диспансеров).
- **Распространение через членов общественных ассоциаций** и профессиональных объединений (Всероссийские и региональные ассоциации эндокринологов и диabetологов, учебно-консультационные центры международной программы «Диабет», общественные диabetические организации в 56 регионах России).
- **Распространение через базы данных фармацевтических компаний**, на лончах и сателлитных мероприятиях компаний, а также через службу их медицинских представителей в регионах России.
- **Вручение журнала каждому слушателю курсов повышения квалификации врачей** в качестве учебного материала.
- **Электронная рассылка дайджестов журнала врачам**, зарегистрированным пользователям интернет-ресурса «ЭФ в эндокринологии».

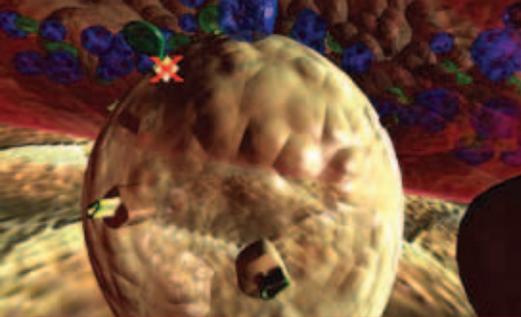
Структура распространения журнала

- 1 3500 экз. – эндокринологи, диabetологи
- 2 1500 экз. – ЛПУ эндокринологического профиля
- 3 1000 экз. – учебно-консультативные центры международной программы «Диабет»
- 4 500 экз. – участники движения «Веймарская инициатива»
- 5 1500 экз. – общественные диabetические организации России
- 6 2000 экз. – терапевты, врачи общей практики
- 7 2000 экз. – кардиологи
- 8 1500 экз. – гинекологи
- 9 1200 экз. – ревматологи
- 10 1000 экз. – неврологи
- 11 1800 экз. – распространение на выставках, конференциях, курсах повышения квалификации, постоянно действующих семинарах для эндокринологов



Актуальные проблемы профилактики и лечения в эндокринологии

- Сахарный диабет
- Осложнения сахарного диабета
- Метаболический синдром
- Гипотиреоз
- Синдром тиреотоксикоза
- Йододефицитные заболевания
- Эндокринная офтальмопатия
- Гиперпролактинемия
- Гипопитуитаризм
- Несахарный диабет
- Синдром патологического гиперкортицизма
- Задержка полового развития
- Полигланулярная гиперфункция
- Ожирение
- Остеопороз
- Синдром поликистозных яичников
- Гипофункция яичников
- Регуляторные нарушения половой функции у мужчин
- Детская эндокринология



Редакция журнала

руководитель проекта **А. Синичкин**
(e-mail: sinmed@mail.ru)

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)

арт-директор **Д. Иллин**
дизайнер **Г. Шингарев**

корректор **И. Суровцева**
набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудрешова**
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

менеджер по рекламе **Г. Манукян**

менеджер по организации конференций **О. Байбекова**
(e-mail: reklama@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. Задонченко (Москва)

О.М. Лесняк (Екатеринбург)

Е.Л. Насонов (Москва)

А.А. Нелаева (Тюмень)

В.А. Петеркова (Москва)

Н.А. Петунина (Москва)

О.М. Смирнова (Москва)

В.П. Сметник (Москва)

В.А. Терещенко (Москва)

М.В. Шестакова (Москва)

Ю.Ш. Халимов (Санкт-Петербург)

контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр.3, офис 3515
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 17 500 экз.

Перепечатка материалов разрешается

только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия В Э Н Д О К Р И Н О Л О Г И И

№1 февраль 2008

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: нарушения липидного обмена

В.Б. Мычка, И.Е. Чазова

Гиполипидемическая терапия у больных сахарным диабетом: фокус на Симвастатин **6**

осложнения сахарного диабета

И.В. Гурьева, О.С. Давыдов

Прегабалин в лечении болевой диабетической невропатии **10**

С.В. Подачина, Е.С. Гуменюк

Диабетическая нейропатия. Профилактическое лечение **16**

лекции для врачей

А.С. Аметов, Т.Н. Солуянова

Преимущества бенфотиамина в лечении диабетической полинейропатии **22**

клиническая эффективность

А.М. Мкртумян

Тиазолидиндионы: действительно ли много шума из ничего? **28**

клинические исследования

А.М. Шилов, А.С. Авшалумов, Е.Н. Синицина, В.Б. Марковский

Клиническое значение суточного мониторирования гликемии у больных с нарушением углеводного обмена **32**

Ученые связали диабет и ожирение с генами морозостойчивости

Исследователи из университета Чикаго выявили связь между генетическими мутациями, позволившими первобытным людям адаптироваться к холодному климату северных широт, и предрасположенностью наших современников к диабету, болезням сердца и ожирению. Предположения о том, что склонность к избыточному весу и нарушения обмена веществ каким-то образом связаны с климатом, не раз высказывались в прошлом. Например, еще в начале прошлого века ученые установили, что жители северных стран отличаются от южан плотным телосложением, меньшей длиной конечностей и повышенным индексом массы тела. Теперь ученым удалось выявить устойчивые различия в распространенности генов, регулирующих энергетический обмен, в различных климатических зонах. Исследователи оценили распространенность вариантов 82 генов среди представителей 54 этнических групп. Как выяснилось, некоторые из этих генов встречаются преимущественно в странах с холодным климатом и практически отсутствуют у жителей тропиков и субтропиков. В частности, жители северных

широт значительно чаще оказываются генетически предрасположенными к повышению уровня сахара в крови. Кроме того, у них чаще встречается вариант гена FABP2, отвечающий за ускоренное формирование жировых отложений. Эти особенности обеспечивают организм дополнительными источниками энергии и тепла на случай холодов, однако они же связаны с повышенным риском развития сахарного диабета, атеросклероза и ожирения. «Наши далекие предки жили в теплом и влажном климате, где главной задачей было выведение излишков тепла из организма. По мере того, как часть людей переселилась из Африки в более холодные зоны, появилась необходимость повысить выработку энергии и как можно дольше удерживать ее», — поясняет один из авторов исследования профессор Анна Ди Риензо. По ее словам, в настоящее время значение таких генов изменилось: в условиях центрального отопления и избытка пищи их защитная функция сводится к нулю, и они, напротив, становятся причинами развития целого ряда хронических заболеваний.

Источник: medportal.ru

Simcor® одобрен FDA

Компания Abbott сообщила об одобрении Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) комбинированного гиполипидемического препарата Simcor®, содержащего симвастатин и ниацин в фиксированных дозировках. Последний является компонентом лекарственного средства Niaspan с пролонгированным высвобождением действующего вещества (Abbott). Simcor показан для снижения уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП) и триглицеридов и повышения — холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП) на фоне диеты при неэффективности монотерапии Niaspan или симвастатином у пациентов с дислипидемией. Одобрение препарата основывалось на данных по безопасности и эффективности, полученных в ходе исследований с участием более 640 пациентов со смешанным типом дислипидемии и гиперлипидемии II типа. Согласно полученным результатам, применение Simcor на фоне диеты помогает достичь целевых показателей терапии путем воздействия не только на уровень ХЛПНП, но и на другие компоненты липидного профиля. По сравнению с монотерапией симвастатином 20 мг применение Simcor оказалось более эффективно в отношении улучшения липидного профиля. Так, снижение уровня ХЛПНП было на 12% более выражено, повышение уровня ХЛПВП — на 21% (для симвастатина соответствующие показатели составили 7 и 8%). Снижение уровня триглицеридов при применении Simcor было на 27% более выражено (по сравнению с 15% для симвастатина).

Источник: www.apteka.ua

Риск диабета зависит от размера груди

Риск развития сахарного диабета второго типа у женщины зависит от размера ее груди в молодые годы, утверждают канадские ученые. По их данным, женщины с большим размером груди чаще заболевают диабетом. В исследование, проведенное учеными из Университета Торонто, было включено около 92 тысяч женщин. Участниц, средний возраст которых составлял 38 лет, опросили о размере их груди в двадцатилетнем возрасте. После этого ученые наблюдали за женщинами, фиксируя вновь диагностированные случаи сахарного диабета. Сопоставив полученные данные, исследователи обнаружили, что женщины с размером бюстгалтера А реже всех заболели диабетом. Женщины с более пышной грудью и размером бюстгалтера В заболели диабетом на 32% чаще, с размером С — на 71% чаще, а с размером D — на 58% чаще, чем женщины с размером бюстгалтера А. Такие показатели были получены после учета известных факторов риска диабета, в частности наследственности и избыточной массы тела. Причина взаимосвязи между большим размером груди и диабетом второго типа точно не известна. Ученые предполагают, что основную роль играет жировая ткань груди, избыток которой может повышать резистентность клеток к инсулину.

Источник: medportal.ru

Хирургическое лечение ожирения помогает в борьбе с диабетом

Хирургическое вмешательство в борьбе с ожирением поможет вылечить сахарный диабет, такое заявление сделали австралийские ученые. У пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по уменьшению размера желудка, в 5 раз больше вероятность того, что они смогут вылечить диабет в течение следующих двух лет, чем у тех, кто лечился стандартным способом, считают ученые.

В исследовании приняли участие 55 человек с ожирением и сахарным диабетом второго типа, возраст которых в среднем составлял 47 лет. Одной части пациентов была сделана операция лапароскопического бандажирования желудка. Это достаточная эффективная методика лечения алиментарно-конституционального ожирения, позволяющая у подавляющего большинства

больных добиться адекватного снижения массы тела. Остальным пациентам были даны рекомендации по диете и увеличению физической активности. Ученые наблюдали за пациентами в течение двух лет. За этот период пациенты, перенесшие операцию по снижению веса, потеряли в среднем около 21 килограмма, а пациенты из контрольной группы похудели примерно на 1,5 килограмма. Анализ крови показал ремиссию диабета у 22 из 29 участников, перенесших операцию, и лишь у одного из 26 участников в контрольной группе. По мнению исследователя David Cummings, медики привыкли рассматривать диабет как хроническое прогрессирующее заболевание, но эти операции дают реальную надежду возможности исцеления для многих больных диабетом.

Источник: medicinform.net

Резистентность печеночной ткани к инсулину может приводить к дислипидемии

Резистентность печеночной ткани к инсулину может приводить к дислипидемии и повышать риск атеросклероза, ассоциируемого с метаболическим синдромом, сообщается в февральском выпуске «Cell Metabolism». «В случае метаболического синдрома, даже одно патофизиологическое событие может вызывать появление всех симптомов и увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний», – сказал доктор Судха Б. Биддинжер (Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston). Доктор Биддинжер и коллеги использовали нокаут-мышей с нехваткой рецепторов к инсулину в печени (LIRKO), чтобы изучить влияние эффекта резистентности печеночной ткани к инсулину на развитие дислипидемии и атеросклероза. Резистентность печеночной ткани к инсулину вызвала атерогенные изменения метаболизма липопротеидов, сообщают авторы, включая 50%-ое уменьшение уровней холестерина липопротеидов высокой плотности, и 3-кратное увеличение холестерина липопротеидов очень низкой плотности.

Регуляция нескольких факторов транскрипции была нарушена в печени мышей LIRKO, указывается в сообщении, разобщена секреция холестерина и триглицеридов таким образом, что ослабление секреции триглицеридов приводило к образованию богатых холестерином частицам липопротеидов очень низкой плотности. Мыши LIRKO оказались неспособными поддерживать холестериновый гомеостаз в присутствии лишнего диетического жира и холестерина, говорят исследователи, и, в отличие от мышей контроля, у них развивалась серьезная гиперхолестеринемия и атеросклероз после 12 недель атерогенной диеты. В продолжающихся исследованиях на животных ученые надеются идентифицировать, каким образом инсулин изменяет синтез и клиренс липопротеидов высокой плотности и найти возможность его уменьшения. Авторы планируют систематически проанализировать действие инсулина, чтобы определить, каким образом он влияет на уровни холестерина и глюкозы.

Источник: Solvay-pharma.ru

Заменители сахара способствуют ожирению

Искусственные заменители сахара приводят к увеличению веса несмотря на то, что практически не содержат калорий. Об этом говорят результаты исследования, проведенного сотрудниками университета Пурдью.

В ходе эксперимента исследователи разделили подопытных крыс на две группы, первая из которых получала йогурт, содержащий обычную глюкозу, а вторая – такой же йогурт, подслащенный сахарином. Это вещество в сотни раз слаще сахара и при этом практически не содержит калорий. Животных не ограничивали в пище. Как показали наблюдения, крысы, получавшие йогурт с сахарином, набирали вес значительно быстрее, поскольку ели намного больше своих собратьев. Искусственные заменители сахара широко используются в т.н. диетических версиях популярных продуктов, предназначенных для потребителей, озабоченных проблемой лишнего веса. Однако результат такой подмены может оказаться прямо противоположным ожидаемому.

В норме сладкий вкус помогает организму оценить калорийность поступающей пищи, запуская соответствующие обменные процессы и ограничивая аппетит. В таком случае замена сахара подсластителем может привести к нарушению этого естественного механизма контроля. Косвенным свидетельством в пользу этой гипотезы служит и параллельный рост уровня ожирения и потребления синтетических заменителей сахара в промышленно развитых странах. Впрочем, многочисленные попытки оценить влияние искусственных подсластителей на вес человека до последнего времени приводили к неоднозначным результатам. Отчасти это объясняется тем, что, в отличие от грызунов, люди способны сознательно контролировать количество принимаемой пищи исходя из ее калорийности.

Источник: medportal.ru

Красное мясо и диабет

Употребление в пищу двух и более порций красного мяса увеличивает вероятность попадания в группу риска, известную как метаболический синдром, на 25% по сравнению с теми, кто употреблял в пищу красное мясо дважды в неделю, сообщили исследователи в журнале Circulation.

Симптомами метаболического синдрома являются: чрезмерная полнота вокруг талии, высокий уровень холестерина, высокий уровень сахара и высокое артериальное давление.

Также в ходе исследования выяснилось, что употребление диетической содовой было связано с увеличением фактора риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и диабета.

Учеными было проведено исследование, в котором приняли участие 9514 человек. Участников разделили на две группы и посадили на две разные диеты: «западного образца» с большим количеством мяса, жареных продуктов и «полезную» с большим количеством фруктов и овощей.

По истечении девяти лет у 40% участников появились три или более факторов, связанных с метаболическим синдромом. Было понятно, что помимо питания, влияние оказывают также факторы курения и физической активности. По мнению ученых, большое количество мясных, жареных продуктов и диетической содовой в комплексе вызывают сердечно-сосудистые заболевания, а также этому способствуют фастфуд и нездоровый образ жизни.

Источник: medicinform.net

Проблемы со щитовидной железой могут привести к слепоте

По данным Швейцарской медицинской ассоциации в клинике Хирсланден Аарау (Швейцария) проведено исследование по выяснению причин и лечению орбитопатии. Эндокринная орбитопатия – это заболевание мягких тканей глаза. Это заболевание может привести к слепоте.

Согласно результатам проведенного исследования самой частой причиной развития орбитопатии является поражение щитовидной железы. Однако это заболевание может возникнуть и при воспалительных процессах мягких тканей глаз. При воспалительном процессе сначала возникает отек в глазнице, за счет отека происходит выпячивание глаза вперед (экзофтальм).

Впоследствии возникает фиброз (уплотнение соединительной ткани с появлением рубцовых изменений) и нарушение подвижности глаза, и как следствие, – нарушение зрения. Также могут быть такие симптомы, как светобоязнь, слезотечение,

жжение, боли и покраснение глаз. Лечение этого заболевания требует системного подхода и работы специалистов в разных областях медицины, так как часто орбитопатия является не самостоятельным заболеванием, а проявлением таких заболеваний, как сахарный диабет, пернициозная анемия, миастения, ревматические заболевания. После нормализации функции щитовидной железы примерно 75% пациентов нуждаются в оперативном вмешательстве на наружной мускулатуре глаза и веках. Такая операция является своеобразной функциональной реабилитацией для облегчения последствий фиброза. Эта операция проводится только в стадии ремиссии, когда нет воспалительного процесса в тканях глаза. В группе из 87 пациентов было достигнуто среднее уменьшение экзофтальма на 6 мм, а также улучшение зрения за счет лучшего смыкания век и улучшения увлажнения роговицы.

Источник: medicinform.net

В.Б. МЫЧКА,
И.Е. ЧАЗОВА,

Институт клинической
кардиологии
им. А.Л. Мясникова
РКНПК Росмедтехнологий,
Москва

Гиполипидемическая терапия у больных сахарным диабетом: фокус на Симвастатин

Главными причинами повышенной смертности и инвалидизации больных сахарным диабетом 2 типа являются сердечно-сосудистые осложнения, что переводит проблему СД 2 типа из разряда эндокринологических в кардиологическую.

В развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных СД, наряду с гипергликемией, особенно постпрандиальной, большую роль играет гиперлипидемия. Хроническая постпрандиальная гипергликемия при СД приводит к интенсивному образованию свободных радикалов – высоко реакционных соединений, которые соединяются с молекулами липидов. Кроме того, они связываются с молекулой оксида азота (NO) и ингибируют его антиатерогенные эффекты: вазодилатирующее действие, ингибирование адгезии лейкоцитов, экспрессии противовоспалительных генов, активации, секреции, адгезии и агрегации тромбоцитов, подавление пролиферации гладкомышечных клеток. Таким образом, при оксидативном стрессе утрачиваются не только антиатерогенные защитные свойства NO, но и присоединяются дополнительные патологические механизмы повреждения эндотелия. Происходит усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию, усиление адгезии и агрегации тромбоцитов и повышение пролиферации гладкомышечных клеток эндотелия. Окисленные липиды еще более ингибируют NO и стимулируют секрецию вазоконстрикторов – эндотелина I, просто-

циклина I₂, которые не только вызывают вазоспазм, но и усиливают пролиферацию клеток сосудов, а, возможно, являются индуктором апоптоза эндотелиоцитов. Окисленные липиды, также усиливают адгезию лейкоцитов к эндотелию. Все это приводит к повреждению эндотелия. Все вышеуказанные процессы приводят к уменьшению контроля за силой роста гладкомышечных клеток и, как следствие, пролиферации миоцитов, разрастанию интимы и формированию атеросклеротической бляшки.

Дислипидемия может быть как следствием, так и одной из причин развития инсулинорезистентности (ИР), вследствие снижения инсулин-независимого транспорта глюкозы (1). В основе патогенеза дислипидемии при СД лежит ИР. Резистентность к инсулину приводит к усилению липолиза и высвобождению большого количества свободных или неэстерифицированных жирных кислот из жировой ткани в портальную вену, что в сочетании с повышенным содержанием глюкозы в крови дает дополнительное количество субстрата для синтеза триглицеридов (ТГ) в печени. Синтезируется большое количество апо-В и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), богатых ТГ. Секретируемые ЛПОНП в кровяном русле подвергаются воздействию фермента липопротеидлипазы. При этом образуются частицы липопротеидов промежуточной плотности, а после действия на них печеночной триглицеридлипазы – частицы липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Активность липопротеидли-

пазы контролируется содержанием инсулина в крови. При СД и МС этот фермент оказывается резистентным к действию инсулина, что замедляет удаление ЛПОНП из кровотока. Дефект функции липопротеидов проявляется также понижением содержания холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (2). Так как частицы ЛПВП образуются при трансформации липидов и аполипопротеидов, циркулирующих ЛПОНП в процессе их гидролиза липопротеидлипазой, пониженная скорость распада ЛПОНП при ИР, может быть одной из причин снижения образования ЛПВП.

По данным ряда исследований, уровни ТГ и общего ХС являются независимыми факторами риска развития ИБС у больных СД и МС, а при их сочетании риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает еще больше (3). Было установлено, что повышение уровня ТГ в крови на 1 ммоль сопровождается повышением риска развития ИБС на 32% у мужчин и на 76% у женщин. Уровень ТГ и ХС ЛПВП имеет большую прогностическую значимость при СД, чем у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе (4). У пациентов с ИР была выявлена прямая корреляция между уровнем глюкозы в крови и ТГ (5).

К назначению гиполипидемической терапии больным СД необходимо подходить индивидуально, с учетом не только уровней ХС и ТГ, но и наличия или отсутствия ИБС или других основных ее факторов риска. По мнению Американской Диабетической ассоциации, у пациентов с ИР предпочтительнее

использовать все возможности для первичной профилактики атеросклероза, так как, базируясь только на принципах вторичной профилактики, когда уже существует ИБС, невозможно добиться большого успеха в увеличении выживаемости таких больных. Согласно мнению экспертной комиссии National Cholesterol Education Panel-Adult Treatment Panel III и Американской диабетологической ассоциации (АДА), больным СД в связи с высоким риском возникновения ИБС необходимо такое же снижение уровня ХС ЛПНП, как и больным с установленным диагнозом ИБС.

Назначение гиполипидемической терапии показано при неэффективности диетических мероприятий и уровне ХС ЛПНП более 3,35 ммоль/л. Целью терапии является достижение уровня ХС ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л и ХС ЛПВП – выше 1,15 ммоль/л. Поскольку уровень ТГ является независимым фактором риска ИБС, рекомендуется назначать гиполипидемическую терапию больным с СД и МС при уровне ТГ выше 2,3 ммоль/л, а у лиц с наличием подтвержденного атеросклероза гиполипидемическую терапию рекомендуется начинать при уровне ТГ выше 1,7 ммоль/л.

Результаты крупного международного многоцентрового исследования Heart Protection Study (HPS) продемонстрировали эффективность гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики у пациентов с дислипидемией (6). Достоверно снизилось число случаев сердечно-сосудистых событий: острых инфарктов миокарда, инсультов, операций реваскуляризации сердца. Особенно выражено было это снижение в группе больных с наличием ИР.

В настоящее время препаратами выбора в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний больных СД являются статины. Гипохолестеринемическое действие статинов основано на их способности конкурентно ингибировать активность ГМГ-Ко А-редуктазы. Превращение ГМГ-Ко А в мевалоновую кислоту является ключевым этапом син-

теза эндогенного ХС. Подавление синтеза ХС ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы способствует снижению количества внутриклеточного ХС. Это приводит к повышению количества высокоспецифических рецепторов к ЛПНП, которые осуществляют захват ЛПНП из крови. Снижение уровня ХС может быть обусловлено также свойством ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы подавлять синтез в печени ЛПОНП, являющихся предшественниками ЛПНП, что приводит к снижению образования последних.

Широкое применение статинов при лечении дислипидемии у этих больных оправдано тем, что они обладают наиболее выраженным и мощным гипохолестеринемическим действием, имеют наименьшее число побочных эффектов и лучше переносятся больными. Они не влияют на показатели углеводного обмена и не взаимодействуют с гипогликемическими препаратами. Статины положительно зарекомендовали себя в качестве препаратов, позволяющих снизить риск осложнений от ИБС и смертность у пациентов с НТГ.

Статины уменьшают заболеваемость и смертность, связанную с ИБС и общую смертность, как продемонстрировано результатами крупного многоцентрового исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) с применением симвастатина (7). В этом исследовании участвовала группа больных из 202 человек, страдающих СД 2 типа. Спустя 5,4 лет лечения симвастатином у больных СД 2 типа на 55% снизился риск коронарной смерти и несмертельных сердечных приступов, а риск других, связанных с атеросклерозом коронарных заболеваний, – на 37%. В то время как у 4242 больных ИБС без СД риски снизились существенно меньше по сравнению с больными СД, на 32% и 26% соответственно. Риск смертности от всех причин у больных ИБС с СД снизился на 43%. В скандинавском исследовании лечение симвастатином больных СД 2 типа также снизило риск смертности от ИБС на 36%, на 39% – любых нарушений коронарного кровообращения, на 32% – потребность в ангиопластике, на 54% – риск острого

нарушения мозгового кровообращения, на 37% – любых осложнений атеросклероза. При этом все изменения показателей липидного спектра у больных СД были сопоставимы с таковыми у больных без СД. У больных без СД ОХС снижался на 27%, ХС ЛПНП – на 36%, ТГ – на 11% и ХС ЛПВП увеличивался на 7%, а у больных СД – на 24%, 34%, 9% и 8% соответственно (8).

У больных СД с исходно более высоким уровнем ТГ отмечались лучшие результаты. При этом снижение

Результаты самого крупного из когда-либо проводившихся исследований HPS продемонстрировали, что симвастатин спас жизнь и существенно снизил риск ОИМ и мозгового инсульта у больных с широким спектром заболеваний, относящихся к группе высокого риска.

ТГ не являлось главной причиной снижения сердечно-сосудистой заболеваемости. У больных СД повышение ТГ сопровождается увеличением содержания мелких плотных частиц ЛПНП, которые являются особенно атерогенными. Симвастатин способен снижать содержание в плазме всех типов частиц ЛПНП. Этим объясняется лучшая эффективность симвастатина у больных с более высоким уровнем ТГ.

Результаты самого крупного из когда-либо проводившихся исследований HPS продемонстрировали, что симвастатин спас жизнь и существенно снизил риск ОИМ и мозгового инсульта у больных с широким спектром заболеваний, относящихся к группе высокого риска (9). Это было многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, призванное определить влияние симвастатина в дозе 40 мг в сутки, в сравнении с плацебо и антиоксидантной терапией на выживаемость и частоту сердечно-сосудистых осложнений. Кстати, в этом исследовании не было выявлено какого-либо влияния антиоксидантной терапии на сердечно-сосудистые и другие конечные точки в разных

группах больных. В скрининге участвовало 63603 больных. Из них было включено в исследование 20536 больных. В результате лечения – ежедневного приема 40 мг симвастатина на протяжении 5,5 лет риска ОИМ и мозгового инсульта снизился в среднем на одну четверть, а с поправкой на несоблюдение режима – на одну треть, независимо от пола, возраста пациента и уровня ОХС. Смертность от всех причин снизилась на 12%, а от ИБС – на 17%. В этом исследовании СД 1 и 2 типа был у 6000 больных. У почти 4000 пациентов, ранее не страдавших ИБС, частота осложнений ИБС на фоне приема симвастатина была на одну четверть, а с поправкой на несоблюдение режима лечения, на одну треть ниже по сравнению с группой плацебо. Анализ результатов исследования продемонстрировал, что лечение симвастатином в суточной дозе 40 мг на протяжении 5 лет предотвращает развитие ОИМ, мозговых инсультов и других сердечно-сосудистых осложнений у 70 из 1000 больных СД в возрасте 40 лет и старше. В этом исследовании впервые была показана польза снижения ОХС для женщин, которых было 25%. Все риски снизились на одну треть, как и у мужчин. Переносимость симвастатина была хорошей, частота побочных эффектов была сопоставима с группой плацебо. Таким образом, эффективность статинов в профилактике прогрессирования атеросклероза убедительно

доказана, в том числе и у больных с нарушением углеводного обмена и СД. И происходит это не только за счет снижения уровня атерогенных липидов, а также вследствие плейотропных эффектов, присущих этому классу препаратов. В целом ряде экспериментальных и клинических работ показана способность статинов улучшать функцию эндотелия сосудов, позитивно влиять на систему тромбообразования и фибринолиза, контролировать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, экспрессию факторов роста. Выявлены также противовоспалительные, иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства статинов. В одном из Российских исследований изучалось влияние симвастатина на реологические свойства крови у больных с ИБС и гиперхолестеринемией. Результаты исследования показали, что лечение симвастатином привело к улучшению кровотока на уровне микроциркуляции за счет возрастания пластичности эритроцитов и редукции образования эритроцитарных агрегатов (10).

У больных с МС терапия симвастатином в дозе 20 мг позволила почти у 50% больных достигать целевого уровня ХС ЛПНП (11). Это сопровождалось снижением инсулинорезистентности на 47%, снижением глюкозы в крови на 9% и гиперинсулинемии на 40%, уменьшением маркеров воспаления и уровня лептина. Кроме того, на фоне те-

рапии симвастатином отмечалось снижение САД и ДАД на 7% и 8% соответственно. Таким образом, симвастатин продемонстрировал высокую эффективность у больных с МС и дополнительные метаболические и сосудистые эффекты.

С появлением на российском рынке дженериков симвастатина решилась проблема доступности препаратов из группы статинов. Тем более, что результаты исследований продемонстрировали, что эффективность дженериков симвастатина в отношении влияния на гиперлипидемию в целом сопоставима с оригинальным препаратом (12, 13). В НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Росмедтехнологий проводилась научная работа с использованием **Симвастола** (симвастатин) в дозе 20 мг в сутки у больных с коронарным синдромом Х, результаты которой продемонстрировали достоверное снижение уровня общего ХС с 5,6 до 4,3 ммоль/л и ХС ЛПНП с 3,4 до 2,3 ммоль/л. Кроме того, снижались индекс атерогенности и повышалась толерантность к физическим нагрузкам. В другом российском исследовании лечение **Симвастолом** в дозе 10-20 мг в сутки в течение 8 недель больных с гиперхолестеринемией и другими кардиометаболическими факторами риска приводило к снижению уровня общего ХС на 23%, ХС ЛПНП на 27%, ТГ на 32%. Целевых уровней липидов достигли 42% больных, участвующих в исследовании. 

Список литературы:

- Purnell J., Brunzell J. The central role of dietary fat, not carbohydrate, in the insulin resistance syndrome. *Curr Opin Lipidol.* - 1997; 8(1): 17-22.
- Appel S., Rufenacht T. et al. Lack of Interaction Between Fluvastatin and Oral Hypoglycemia Agents in Healthy Subjects and in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Am. J. Cardiol.* - 1995; 76: 29A-32A.
- Rackley C. E. Monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitors and secondary prevention in coronary artery disease. *Clin Cardiol.* - 1996; 19: 683-689.
- Austin M. A., Hokanson J. E., Edwards K. L. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am. J. Cardiol.* - 1998; 81: 7B-12B.
- Stein E. A., Lane M., Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am. J. Cardiol.* - 1998; 81: 66B-69B.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-89.
- Pyorala K., Pedersen T.R., Kjekshus J. et al. Cholesterol Lowering With Simvastatin Improves Prognosis of Diabetic Patients With Coronary Heart Disease: A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20:614-20.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:8-22.
- Якусевич В.В., Муравьев А.В., Суровая Л.Г. Модификация реологических свойств крови у больных ишемической болезнью сердца с гиперхолестеринемией при лечении симвастатином. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2002; 1 (4): 41-6.
- Инарокова А.М., Уметов М.А., Хадзегова С.А., Вок Э.К., Бритов А.Н. Использование симвастатина у больных артериальной гипертензией с компонентами метаболического синдрома. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2004; 3 (6), ч.II:21-4.
- Аронов Д.М. Симвастатин. Новые данные и перспективы. М: Триада-Х, 2002.
- Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Никитин Ю.П. и др. Эффективность и безопасность применения симло (симвастатин) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *Рус.мед.ж.*, 2003; 11:1088-92.
- Соболева Г.Н., Ерпылова Е.А., Рябыкина Г.В. и др. Влияние симвастатина на показатели липидного обмена и толерантность к физическим нагрузкам у больных кардиальным синдромом Х. *Атмосфера. Кардиология*, 2005; 3:44-6.
- Марцевич С.Ю., Перова Н.В., Кутищенко Н.П. и др. Открытое клиническое исследование эффективности и безопасности нового дженерика симвастатина – Симвастола. *Клинич. фармакол. Тер.* 2005;14 (3): 33-6.



*Диета обязательна,
но этого недостаточно!*

симвастатин
Симвастол

Стоп холестерину!

- *Самый изученный статин*
- *Доказанная эффективность:
проверено и в России**
- *Доступен по цене*
- *Прием 1 раз в день*

* ФГУ "ГНИЦ Профилактической Медицины Росздрава"



ГЕДЕОН РИХТЕР

www.g-richter.ru

И.В. ГУРЬЕВА,
О.С. ДАВЫДОВ,
РМАПО,
компания «Пфайзер
Интернэшнл Эл Си Си»

Прегабалин в лечении болевой диабетической невропатии

Диабетическая невропатия является распространенным осложнением сахарного диабета и регистрируется у 30-50% больных. Ее частота связана с длительностью заболевания, степенью гликемического контроля, уровнем липидов и другими атеросклеротическими маркерами, которые расцениваются как независимые факторы риска (1, 2).

Наиболее частой формой поражения нервной системы при сахарном диабете является дистальная симметричная полиневропатия (также ее называют периферической диабетической невропатией) (3). Периферическая диабетическая невропатия может носить болевой характер (острая и хроническая болевая формы) или безболевого характера (хроническая безболевого характера), в последнем случае представляя большую угрозу развития безболевых поражений стоп: хронических язв, остеоартропатии и нетравматических ампутаций.

Боль относится к наиболее частым симптомам, которые заставляют пациентов с диабетом обращаться к врачу (4). Не только

периферическая полиневропатия, но фокальные и мультифокальные диабетические невропатии, такие как изолированный паралич краниального нерва или проксимальная моторная невропатия нижних конечностей могут сопровождаться болью. Частота болевой диабетической невропатии, по данным исследований, варьирует от 7 до 20% в зависимости от критериев оценки болевого синдрома (5). Проспективное европейское исследование (EURODIAB) продемонстрировало развитие болевых невропатических симптомов у 25% больных сахарным диабетом 1 типа в течение 7-летнего периода (6). Невропатические болевые симптомы обнаруживаются при осмотре у 16% больных и значительно влияют на качество жизни, особенно могут нарушать сон и способствовать развитию депрессии (6-8).

Клинически периферическая диабетическая полиневропатия характеризуется постепенным развитием, часто симптоматика появляется после начала лечения диабета. Полиневропатия начинается обычно с поражения дистальных отделов ног и затем рас-

пространяется проксимально. По мере прогрессирования невропатии наблюдается «выпадение» отдельных видов чувствительности и рефлексов, в первую очередь, ахилловых (9).

Типичными жалобами пациентов являются покалывание и онемение в стопах и голенях, усиливающиеся в ночное время. В то же время у больных могут возникать резкие, стреляющие, ланцинирующие, пульсирующие и жгучие боли. У части пациентов отмечаются аллодиния и гипалгезия. Гипералгезия характеризуется усилением болевой чувствительности, в результате чего относительно интенсивная боль может провоцироваться сравнительно слабым болевым раздражением. Для аллодинии характерно возникновение болевого ощущения при неболевом раздражении – прикосновении, легком давлении, штриховом раздражении или разминании (механическая аллодиния), воздействии слабого термического раздражителя, который в норме не вызывает ощущения боли (холодовая или тепловая аллодиния), движении. В целом нейропатическая боль при ДПН характеризуется сочетанием позитивных и негативных сенсорных феноменов, представленность которых может варьировать с течением времени (10, 11).

Непосредственной причиной боли при ДПН и таких сопровождающих ее явлений, как гипералгезия, аллодиния или дизестезия, чаще всего является повреждение Аδ- и С-волокон (11). Определен-

Хроническая нейропатическая боль является распространенным осложнением сахарного диабета, сопровождается депрессией, нарушениями сна и снижением качества жизни и часто ассоциируется с инвалидностью. Тем не менее, до трети больных не получают никакого лечения, 50% больных получают неадекватную терапию и только 2% лечатся у специалистов по боли.

ную роль в этом процессе играют сенситизация ноцицепторов и связанных с ними С-волокон, эктопическая спонтанная активность частично поврежденных участков нервных волокон и регенерирующих аксональных отростков, эфаптическая (без участия медиатора) передача импульсов от одних аксонов к другим (например, между соматосенсорными и болевыми волокнами). Важное значение также принадлежит вторичной функциональной реорганизации центральных нейронов под действием усиленной периферической афферентации, в частности, центральная сенситизация на уровне задних рогов спинного мозга. Последними исследованиями показано, что диабет поражает все уровни нервной системы – от периферического нерва до головного мозга. При помощи магнитно-резонансной спектроскопии было выявлено наличие таламической дисфункции при диабетической сенсомоторной полиневропатии (12).

Таким образом, хроническая нейропатическая боль является распространенным осложнением сахарного диабета, сопровождается депрессией, нарушениями сна и снижением качества жизни и часто ассоциируется с инвалидностью. Тем не менее, до трети больных не получают никакого лечения, 50% больных получают неадекватную терапию и только 2% лечатся у специалистов по боли (13).

Терапия боли, обусловленной диабетическим поражением периферической нервной системы, является трудной задачей. Про-

грессирование ДПН во многом зависит от тяжести диабета. Поэтому очень важно строго контролировать уровень гликемии и проводить комплексное лечение ДПН (α -липоевая кислота, бенфотиамин, сосудистая терапия и др.). В лечении боли применяют различные нелекарственные методы лечения (хирургическая декомпрессия малоберцового нерва, лазерная терапия, акупунктура, магнитотерапия, биологическая обратная связь, чрескожная электронейростимуляция, массаж и др.), эффективность которых остается недоказанной (14). В настоящее время в лечении нейропатической боли наиболее эффективной является лекарственная терапия (15, 16). Следует сразу подчеркнуть, что простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты в лечении болей при ДПН не рекомендуются из-за их неэффективности и высокой частоты нежелательных явлений при длительном применении (осложнения со стороны ЖКТ, печени и крови).

Основными группами препаратов для лечения нейропатической боли при ДПН являются: антидепрессанты, **антиконвульсанты, опиоидные анальгетики и местные анестетики** (15-17).

До последнего времени пациентам с нейропатическими болями при диабетической невропатии назначали трициклические антидепрессанты. Однако прием этих препаратов сопровождается большим числом холинергических побочных эффектов: сухостью во рту, повышением внутриглазного давления, задержкой мочи, запо-

рами, аритмиями и др., что резко ограничивает возможности их использования (18). В связи с этим появление среди анальгетиков нового препарата – антиконвульсанта второго поколения – Лирики (прегабалина) стало новым современным этапом в лечении нейропатической боли, вызванной как диабетической полиневропатией, так и другими заболеваниями.

Лирика уменьшает выделение нейротрансмиттеров, замедляет, таким образом, передачу нервного импульса на следующий нейрон, что в результате приводит к редукции болевого синдрома. Важно отметить, что Лирика (прегабалин) оказывает эффект только в условиях и в результате гипервозбуждения нейронов при патологических состояниях, что проявляется в модуляции, приводящей к переходу в нормальное состояние.

Лирика (прегабалин) относится к классу средств, имеющих высокую аффинность к α -2-дельта протеину в центральной нервной системе. Лирика (прегабалин) представляет собой дериват ГАМК и является, по сути, ее аналогом. В исследованиях, на фоне приема препарата, было продемонстрировано уменьшение высвобождения ряда нейротрансмиттеров (включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р) в гипервозбужденных нейронах. Считается, что это вызвано модуляцией функции α -2-дельта субъединицы потенциал-зависимых кальциевых

Таблица 1. Фармакокинетика прегабалина и клиническая значимость

Фармакокинетическая характеристика прегабалина	Клиническая значимость
Быстрое всасывание, Стах достигается через 1 час	Быстро всасывается в кровь
Биодоступность не менее 90%; не зависит от приема пищи	Можно назначать независимо от приема пищи
Линейная фармакокинетика в рекомендуемом диапазоне доз Низкая вариабельность индивидуальных особенностей фармакокинетики (менее 20%)	Предсказуемые концентрации прегабалина Отсутствие необходимости в мониторинге концентрации в плазме крови Эффект пропорционален дозе
Период полувыведения 6,3 ч	Можно назначать 2 раза в день
Состояние стабильной концентрации достигается через 24-48 ч	Быстрая коррекция дозы, минимальный период титрования
Не связывается с белками Не метаболизируется в печени	Отсутствие лекарственных взаимодействий; отсутствие влияния на цитохром P-450, отсутствие гепатотоксического действия
Выводится в неизменном виде с мочой	Необходима коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек

каналов. Лирика уменьшает выделение нейротрансмиттеров, замедляет, таким образом, передачу нервного импульса на следующий нейрон, что в результате приводит к редукции болевого синдрома. Важно отметить, что Лирика (прегабалин) оказывает эффект только в условиях и в результате гипервозбуждения нейронов при патологических состояниях, что проявляется в модуляции, приводящей к переходу в нормальное состояние (19).

В отличие от своего предшественника – препарата Габапентин, Лирика обладает улучшенным фармакокинетическим профилем (19). Основные фармакокинетические параметры Лирики (прегабалина) и их клиническое значение представлены в таблице 1.

В клинических исследованиях Лирика (прегабалин) показала высокую эффективность при самых различных состояниях, сопровождающихся нейропатической болью. Эти исследования установили новый стандарт клинических исследований при нейропатической боли. Прежде всего, интенсивность боли в динамике на фоне терапии оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) у большого количества пациентов, всего в исследованиях принимали участие более 10000 больных. Помимо оценки противоболевого действия, изучалась эффективность препарата в отношении коморбидных расстройств – сна, настроения и депрессии. Кроме того, оценивали влияние терапии на качество жизни больных. Основные исследования эффективности Лирики (прегабалина) были прове-

дены при постгерпетической невралгии и болевой диабетической невропатии, поскольку эти заболевания приняты FDA (Food and Drug Administration, USA) за стандартные модели нейропатической боли. Препарат исследован также и при центральной нейропатической боли у пациентов, перенесших травму спинного мозга или инсульт, в ходе 2-х 12-недельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (20-22).

При диабетической полиневропатии эффективность прегабалина в лечении нейропатической боли была продемонстрирована в ходе 6 масштабных клинических исследований (9000 больных). Все исследования были рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми, длительностью до 13 недель. Дозировка прегабалина была гибкой или фиксированной от 75 до 600 мг/день. Во всех без исключения исследованиях, во всех дозах прегабалин показал свою высокую эффективность по сравнению с плацебо, значительно, до 60 и более процентов, уменьшая не только интенсивность боли, но и параллельно восстанавливая нарушенный сон и качество жизни. Согласно результатам проведенного несколько позже мета-анализа, эффект препарата отмечался уже к концу 2-го или началу 3-го дня терапии, продолжаясь до конца исследований, а количество респондеров с 50% и более снижением интенсивности боли составило порядка 65% пациентов. Часть из описанных выше исследований имела продолжение в открытой фазе, средняя длительность прие-

ма Лирики составила 15 месяцев, а максимальная – 3,5 года. Эти данные позволяют говорить о Лирике как об эффективном и безопасном средстве для длительной терапии нейропатической боли при диабетической полиневропатии (23-25).

Имеется опыт применения препарата у пациентов с тяжелой, не купирующейся другими средствами болью. В еще одном открытом постмаркетинговом исследовании у пациентов с болью, рефрактерной к терапии габапентином, трициклическими антидепрессантами или другими препаратами, применение Лирики достоверно уменьшало интенсивность боли по ВАШ и выраженность тревоги и нарушений сна (26).

Описан обширный опыт постмаркетингового применения Лирики. В Германии было проведено открытое исследование с участием 10300 пациентов, в том числе был включен 5091 пациент с диабетической полиневропатией. Кроме ДПН, в исследовании принимали участие пациенты с различными другими нозологиями: боль в спине с нейропатическим компонентом, постгерпетическая и тригеминальная невралгия, алкогольная полиневропатия, другими различными полиневропатиями и невропатической болью вследствие опухоли. Достоверное снижение интенсивности боли отмечалось уже на 1-ой неделе терапии. К 6-ой неделе лечения Лирикой, интенсивность боли снизилась в среднем на 62%, при этом у пациентов улучшались сон и настроение (27).

Лирика (прегабалин) хорошо переносится. Наиболее частыми побочными эффектами являются головокружение и сонливость. Как показывают данные клинических исследований, головокружение и сонливость на фоне приема прегабалина имеют транзиторный характер, возникая через 1-2 дня приема и прекращаясь на 2-4 неделе терапии.

К другим, более редким, побочным эффектам относятся раздражительность, диплопия, сухость во рту, утомляемость, отеки, транзи-

Лирика (прегабалин) относится к классу средств, имеющих высокую аффинность к α -2-дельта протеину в центральной нервной системе. Лирика (прегабалин) представляет собой дериват ГАМК и является, по сути, ее аналогом. В исследованиях, на фоне приема препарата, было продемонстрировано уменьшение высвобождения ряда нейротрансмиттеров (включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р) в гипервозбужденных нейронах.



Нейропатическая БОЛЬ?

«Лирика» — препарат выбора

- Видимый эффект через 3 дня
- Значительное снижение боли
- Удобное дозирование

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата «Лирика» (прегабалин)

«Лирика» (прегабалин) является аналогом гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что «Лирика» (прегабалин) связывается с дополнительной субъединицей ($\alpha 2$ -дельта-протеин) вольтаж-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, приводя к снижению повышенного возбуждения нейронов, что объясняет его анальгетическое и противосудорожное действие.

Показания к применению: Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых. Эпилепсия. В качестве вспомогательного средства у взрослых с парциальными судорогами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению). **С осторожностью:** Почечная недостаточность, возможное наличие редких наследственных заболеваний (см. раздел «Особые указания»). **Способ применения и дозы:** Внутрь независимо от приема пищи. Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут. в два или три приема. Нейропатическая боль. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут., а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Эпилепсия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут., а еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут. **Побочные эффекты:** По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более чем 9000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. Частота отмены прегабалина и плацебо из-за нежелательных реакций составила 13 и 7% соответственно. Основными нежелательными эффектами, требовавшими прекращения лечения, были головокружение и сонливость, в зависимости их от субъективной переносимости. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Прегабалин выводится с мочой в основном в неизменном виде, подвергается минимальному метаболизму у человека (в виде метаболитов с мочой выводится менее 2% дозы), не ингибирует метаболизм других лекарственных веществ *in vitro* и не связывается с белками плазмы, поэтому он вряд ли способен вступать в фармакокинетическое взаимодействие. **Эффекты на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой:** Препарат «Лирика» может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, повлиять на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно, влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач.

торное повышение веса. Прегабалин не метаболизируется в печени и не связывается с белками плазмы, поэтому риск взаимодействия с другими лекарствами, в том числе противодиабетическими, минимален (28).

Препарат практически не имеет противопоказаний, кроме повышенной чувствительности к его компонентам, а также детского и подросткового возраста, где попросту нет данных о применении. Диапазон суточных терапевтических доз прегабалина – от 150 мг до 600 мг в сутки, разделенных на 2 приема. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. В России существуют следующие дозировки: капсулы 75 мг, 150 мг и 300 мг. При лечении нейропатической боли рекомендуемая стартовая доза составляет 150 мг/сут. в 2 приема. В зависимости от эффекта и переносимости дозу можно увеличить до 300 мг/сут. через 3-7 дней. При необходимости, можно увеличить

дозу до максимальной (600 мг/сут.) еще через 7 дней. У пациентов с нарушением функции почек лечение рекомендуется начинать и проводить в меньших дозах. Согласно опыту, полученному в клинических исследованиях, в случае прекращения приема препарата, дозу рекомендуется снижать постепенно, в течение недели.

В конце 2006 года были опубликованы рекомендации Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) по терапии части состояний, сопровождающихся нейропатической болью (29). Эксперты этой федерации провели поиск всех клинических исследований по нейропатической боли, зарегистрированных в Кокрановской библиотеке (база данных доказательных клинических исследований), начиная с 1966 года. В результате были отобраны исследования с высоким уровнем доказательности, и на их основании построены европейские ре-

комендации по фармакотерапии нейропатической боли. При болевых полиневропатиях в качестве препаратов первого ряда терапии европейскими экспертами были рекомендованы: Лирика (прегабалин), Габапентин, трициклические антидепрессанты, в качестве второй линии – Ламотриджин, опиоиды, СИОЗСН, Трамадол.

Таким образом, нейропатическая боль при сахарном диабете имеет разнообразную клиническую картину, обусловленную нарушениями как в периферической, так и центральной нервной системе и трудно поддается лечению. Применение новых эффективных препаратов, таких как прегабалин, позволяет достичь быстрого и значимого клинического эффекта – более 60% снижения выраженности боли, при снижении числа побочных явлений – и является важным достижением на пути прогресса в лечении болевой диабетической невропатии. 

Список литературы:

1. Tesfaye S, Kempler P. Diabetologia 2005; 48:805-807.
2. J.Show. P.Z.Zimmet, F.A.Gries and D.Ziegler. Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (eds) Textbook of diabetic neuropathy. 2003; Thieme, Stuttgart, pp.64-82.
3. Sindrup S.H., Jensen T.S. Efficacy of pharmacological treatment of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 1999; 83:389-400.
4. International Guidelines on the Outpatient management of Diabetic Peripheral Neuropathy, 1995, 17P.
5. Quattrini C, Tesfaye S (2003) Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. Diabetes Metab Res Rev 19: S2-S8.
6. Daoshi C, MacFarlain I.A., Woodward A., Nurmikko T.J., Bundred P.E., Benbow S.J. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. Diabet Med 21: 976-982, 2004.
7. Galer B.S, Gianas A., Jensen M.D.: Painful diabetic neuropathy: Epidemiology, pain description and quality of life. Diabetes Res Clin Pract 47: 1234-128, 2000.
8. Tesfaye S., Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Fuller JH. Cardiovascular risk factors predict the development of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes 2000, 49 (Suppl 1): A34.
9. Dyck P.J., Dyck P.J.B. Diabetic polyneuropathy. In Diabetic Neuropathy. Eds P.J. Dyck, P.K. Thomas. 2-nd Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. P. 255-278.
10. Строков И. А., Баринков А. Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // Неврол. журн – 2001. – № 6. – С. 47-55.
11. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. Clin J Pain 2002; 18: 343-9.
12. Kapur D., Neuropathic pain and diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2003; 19: 59-15.
13. Breivik H, Collett B., Ventafridda V., Cohen R. and Callacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. 2006 May; 10(4): 287-333.
14. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. Москва: Боргес, 2007. 190 с.
15. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol 2003; 60: 1524-34.
16. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. Eur J Pain 2002; 6(Suppl A): 61-8.
17. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain. 2005 Dec; 11 (3): 289-305.
18. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain. 1996; 68 : 21-22.
19. Taylor C.P. The Biology and Pharmacology of Calcium Channel α_2 -delta Proteins. Pfizer Satellite Symposium to the 2003 Society for Neuroscience Meeting Sheraton New Orleans Hotel New Orleans, LA November 10, 2003. CNS Drug Reviews Vol. 10, No. 2, pp. 183-188.
20. Freynhagen R., Strogek K., Griesing T., Whalen E., Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicenter placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimen. Pain. 2005 Jun; 115 30: 254-63.
21. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. Neurology. 2006 Nov 28; 67 (10): 1792-800.
22. Vranken JH et al. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. Pain, 2007 Epub ahead.
23. Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L.et.al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy randomized control trial. Neurology 2004; 63 (11): 2104-2110.
24. Ritcher R.W., Portenoy R., Sharma U. et al. Relief of painful diabetic neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. Pain. 2005 Apr; 6(4): 235-60.
25. Rosenstock J., Truchman M., LaMoreaux, Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. A double-blind placebo-controlled trial. Pain 2004; 110: 628-638.
26. D'Urso De Cruz E et al, long term treatment of DPN and PHN with pregabalin in treatment-resistant patients. poster presented at ADA, 2005
27. Brasser M., Mallison R., Tilke C. Efficacy and Tolerability of Pregabalin in Patients with Peripheral Neuropathic Pain in Real-Life Settings. Poster, presented at EFNS, 2006.
28. Brockbrader N et al. Drug interaction studies of pregabalin, poster presented at AES, 2001
29. Attal N., Cruccu G., Haanpaa M., Hansson P., Jensen T.S., Nurmikko T., Sampaio C., Sindrup S., Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 2006, 13: 1153-1169.



2008

Медицина

4-я Международная специализированная выставка

медицинского оборудования, техники и товаров для диагностики и лечения
заболеваний человека и услуг в сфере здравоохранения



26 – 29 мая

МОСКВА, Конгресс-центр ЦМТ



В РАМКАХ ПРОЕКТА:

9-я специализированная выставка
«Радиология-2008»

Салон «МедКомТех-2008»

Салон «ЛаборДиагностика-2008»

Всероссийская конференция «Реализация
инвестиционных проектов в сфере здраво-
охранения: интеграция государства и
бизнеса»

2-ой Российский Национальный конгресс
лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология-2008»

Всероссийский Конгресс специалистов
клинической лабораторной диагностики
«Фундаментальные основы, клинические
аспекты и новейшие технологии современной
лабораторной медицины»

Всероссийская конференция «Информатиза-
ция здравоохранения - 2008»

ОРГАНИЗАТОРЫ ПРОЕКТА МЕДИЦИНА:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию
Федеральное агентство по высокотехнологичной медицинской помощи
ЗАО «МЕДИ Экспо»

M+R МЕДИ Экспо



Тел.: (495) 661-3513
Факс: (495) 938-2458

e-mail: expo@mediexpo.ru
http://www.mediexpo.ru

С.В. ПОДАЧИНА,
Е.С. ГУМЕНЮК,
МГМСУ

Диабетическая нейропатия. Профилактическое лечение

Сахарный диабет относится к группе заболеваний с метаболическими нарушениями. Этиопатогенетические механизмы сахарного диабета изучены не до конца. И, возможно, это является причиной трудностей при лечении и при достижении нормогликемии. Тяжесть любого заболевания всегда обусловлена развитием осложнений. И если при любом другом заболевании известно его начало и можно следить за течением и компенсацией состояния, то при сахарном диабете особенно 2 типа, это часто невозможно.

Заболевание начинается задолго до того, как пациент и врач о нем узнают. Первые признаки заболевания часто совпадают с изменениями на глазном дне, проявлениями нейропатии. Конечно, сегодня научные достижения по изучению сахарного диабета и его осложнений достигли высокого уровня и позволяют управлять этим заболеванием как врачу-эндокринологу, так и самому больному, и тем не менее заболеваемость сахарным диабетом неуклонно растет и смертность от осложнений сахарного диабета остается высокой.

Основной причиной хронических осложнений сахарного диабета является гипергликемия. Поддержание нормального уровня глюкозы в крови больных сахарным диабетом является достаточно сложной задачей. Наблюдение за больными сахарным диабетом позволило сделать заключение, что даже очень жесткий контроль уровня гликемии не позволяет избежать разви-

тия осложнений. Уровень глюкозы в крови достаточно мобильный показатель и избежать значительных колебаний уровня гликемии у больных сахарным диабетом не удается.

В настоящей статье речь пойдет о поражении нервной ткани у больных с декомпенсацией сахарного диабета. Диабетическая нейропатия – наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета. По данным некоторых авторов периферическая форма нейропатии встречается у 95-100% больных. Такие крупные исследования, как UKPDS(1998) и DCCT(1993) доказали зависимость развития осложнений сахарного диабета от длительности заболевания и компенсации углеводного обмена. Для пациентов СД типа 1 причиной развития диабетической нейропатии является длительность заболевания и уровень гликемии. Для больных СД типа 2 помимо этого значимы также гиперлипидемия и системная артериальная гипертензия.

Нервная ткань относится к инсулиннезависимым тканям. Глюкоза для нее является единственным энергосубстратом и утилизируется нервной клеткой без участия инсулина.

Для нормального функционирования нервной клетки необходима энергия (АТФ), процессы метаболизма глюкозы осуществляются и в теле нейрона, в его отростках и шванновских клетках (миелиновой оболочке), следовательно, все отделы нервной ткани способны синтезировать АТФ. Функция нервной клетки заключается в проведении нервного импульса, который за-

висит от градиента концентрации ионов K^+ и Na^+ внутри и вне клетки. АТФ необходима для поддержания активной работы Na^+/K^+ – АТФазы, фермента, участвующего в генерации нервного импульса и транспорта ионов против градиента концентрации. У больных сахарным диабетом в условиях относительного или абсолютного дефицита инсулина и, как следствие этого – гипергликемии, активизируется полиоловый шунт. Это путь утилизации глюкозы в инсулиннезависимых тканях, в том числе нервной. В условиях нормогликемии через полиоловый шунт утилизируется всего лишь около 1% глюкозы. При хронической гипергликемии возрастает утилизация глюкозы через полиоловый шунт, вследствие чего происходит частичное истощение ферментных систем (альдозоредуктазы и сорбитолдегидрогеназы). В нервных клетках, леммоцитах, идет накопление сорбитола и усиление процессов аутоокисления глюкозы с образованием кислородосодержащих свободных радикалов, истощение эндогенного антиоксиданта таурина, что еще более усиливает процессы перекисного окисления глюкозы и липидов. Накопление сорбитола приводит к осмотическим нарушениям, набуханию клеток и их гибели. Нарушение утилизации глюкозы через полиоловый шунт, снижение образования АТФ и снижение активности Na^+/K^+ – АТФазы, приводит к накоплению внутриклеточного Na^+ и структурным изменениям нейронов, снижению скорости проведения импульса по миелиновым волокнам у больных

сахарным диабетом. Накопление сорбитола в клетках способствует снижению поступления миоинозитола в клетку, из которого синтезируется фосфоинозитол – основной регулятор Na^+ / K^+ – АТФазы.

Хроническая гипергликемия является условием для процессов гликирования белков, в частности белковых структур нервного волокна. Гликирование – это процесс соединения альдегидной группы углеводной молекулы (глюкоза, фруктоза) и аминокруппы белковой молекулы без участия ферментов. Гликирование миелина приводит к нарушению проводимости по нервному волокну. Гликирование ферментов (альдозредуктазы, сорбитолдегидрогеназы) способствует еще большему энергетическому дефициту нервной клетки. Кроме того, процессам гликирования подвергаются ферменты, обладающие антиоксидантными свойствами (каталаза, супероксиддисмутаза и др.), что усиливает процессы оксидативного стресса. Наравне с метаболическими нарушениями на развитие нейропатии влияют и изменения эндоневральных капилляров – *vasa nervorum*. Гипергликемия является причиной развития эндотелиальной дисфункции с избыточной продукцией вазоконстрикторных факторов (эндотелин-1, ангиотензин), подавлением синтеза простагландина, NO (эндотелиального фактора релаксации) – сосудорасширяющих и антиагрегантных факторов. Роль оксида азота (NO) не ограничивается дилатацией локального участка сосудистого русла. Это вещество способно подавлять пролиферативный ответ гладкомышечных клеток сосудистой стенки, блокировать агрегацию тромбоцитов, окисление ЛПНП, адгезию молекул воспаления на эндотелиальных клетках, продукцию эндотелина и др. Изменения мелких сосудов, у больных сахарным диабетом, характеризуются эндотелиальной деструкцией с отложением фибрина, утолщением и фиброзом меди, избыточной продукцией коллагена, фибронектина, ламелина. Подобные изменения сосудов приводят к развитию ишемической гипоксии нервов, усилению анаэробного гли-

колиза с избыточным образованием лактата и низким синтезом АТФ.

Окислительный стресс – это один из наиболее важных механизмов развития поздних осложнений сахарного диабета. Условиями для избыточного образования свободных радикалов являются: гипоксия, снижение антиоксидантной защиты, аутоокисление глюкозы, активизация полиолового шунта. Избыточная продукция кислородосодержащих свободных радикалов способствует окислению мембранных липидов в нервных клетках. «Мишенью» для свободных радикалов является и молекула NO, при окислении которой образуется высокотоксичное вещество ONOO (пироксинитрит). Усиливает деградацию NO повышенное образование супероксидного аниона – продукта окислительного стресса. При активизации полиолового шунта, у больных диабетом, резко снижается функция эндотелиальной NO-синтазы – фермента, ответственного за синтез NO из L-аргинина. У здорового человека активность окислительного стресса ограничивается супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, витаминами E, C, A и восстановленным глутатионом. При гипергликемии снижается активность гликированных ферментов, поэтому превалируют прооксидантные факторы. Современная фундаментальная наука ключевую роль в инициации повреждения эндоневрального кровотока отводит окислительному стрессу. В экспериментальной эндокринологии доказана эффективность влияния изосорбита нитрата (источник NO) на скорость проведения возбуждения по нервному волокну и улучшение эндоневрального кровотока.

Морфологические изменения нервной ткани у больных сахарным диабетом достаточно специфичны и отмечаются во всех отделах центральной, периферической и вегетативной нервной системы. Изменения характеризуются уменьшением числа аксонов в нервных стволах. В начале поражаются более тонкие, безмиелиновые волокна, в даль-

нейшем происходит истончение и демиелинизация нервных волокон, повреждение леммоцитов (шванновских клеток) вплоть до полной дегенерации. Все это приводит к денервации тканей, причем дегенеративные изменения происходят и в нервных ганглиях, в результате чего уменьшается число клеточных структур.

У больных сахарным диабетом в условиях относительного или абсолютного дефицита инсулина и, как следствие этого – гипергликемии, активизируется полиоловый шунт. Это путь утилизации глюкозы в инсулиннезависимых тканях, в том числе нервной. В условиях нормогликемии через полиоловый шунт утилизируется всего лишь около 1% глюкозы. При хронической гипергликемии возрастает утилизация глюкозы через полиоловый шунт, вследствие чего происходит частичное истощение ферментных систем (альдозредуктазы и сорбитолдегидрогеназы).

Первые клинические проявления диабетической полинейропатии (ДП) возникают, как правило, не ранее чем через 5 лет после манифестации СД типа 1. У пациентов, страдающих СД типа 2, проявления ДП выявляются одновременно с диагностированием заболевания. Явная форма периферической диабетической полинейропатии (ПДН), проявляется у 50 – 70% больных. Электромиографическое исследование позволяет выявлять ПДН у 100% больных СД. Больные жалуются на онемение, боли в ногах, мышечную слабость, зябкость конечностей, парестезии. Симметрично нарушается температурная, тактильная и болевая чувствительность, развивается гипо- и арефлексия. Проявлением периферических вегетативных поражений является формирование трофических нарушений вплоть до язвенных дефектов тканей, нарушения потоотделения, изменения цвета кожных покровов и др. Нейропатическая боль – одно из самых сильных страданий больных СД, которое трудно поддается лечению. Большую проблему для

врача и пациента составляет диабетическая автономная (висцеральная) нейропатия (ДАН). В 1986 г. D.J. Ewing выделил две группы расстройств вегетативной регуляции у больных сахарным диабетом: клинически явное и бессимптомное течение ДАН, а также впервые показал зависимость продолжительности жизни больных с ДАН и без нее. Клинические проявления ДАН настолько разнообразны, что зачастую маскируют истинную причину плохого самочувствия больного. Наиболее опасной формой ДАН является кардиоваскулярная форма. Клиническими проявлениями этой формы являются синусовая тахикардия, ригидный сердечный ритм, ортостатическая гипотония, безболевая форма стенокардии и инфаркта миокарда, характерные изменения ЭКГ – депрессия ST, удлинение интервала QT, инверсия зубца T. Недостаточная осведомленность врачей, поздняя диагностика и отсутствие терапии в ранние стадии ДАН являются причиной инвалидизации и высокой смертности больных СД. Диабетическая автономная нейропатия желудочно-кишечного тракта с множественными дисфункциями на всех уровнях: рефлюкс-эзофагиты, дисфагии, тошнота, рвота, атония желудка и гастропарез, энтеропатия с усилением моторики кишечника с профузными поносами или стойкими, не поддающимися терапии запорами. Мочеполовые нарушения характеризуются эректильной дисфункцией у мужчин, мочевым рефлюксом, атонией мочевого пузыря. У больных с длительным течением сахарного диабета на фоне ДАН нарушается адреналин-опосредованная клиника гипогликемического состояния, которое характеризуется внезапным наступлением гипогликемии и более тяжелым течением.

Основным условием лечения и профилактики осложнений сахарного диабета является стойкая компенсация углеводного обмена. Но опыт работы с больными сахарным диабетом и собственная врачебная практика показывают, что даже тщательный контроль гликемии не всегда препятствует развитию осложнений, и первыми проявлениями диабетических осложнений являются именно симптомы периферической нейропатии. Профилактическое медикаментозное лечение осложнений сахарного диабета не является общепринятым в эндокринологической практике. Нет четких рекомендаций о назначении тех или иных лекарственных препаратов для профилактического лечения осложнений сахарного диабета. Но зная патогенетические механизмы осложнений сахарного диабета и патогенезы лекарственных препаратов, можно предположить возможность сдерживающего эффекта препаратов на развитие осложнений. К такой группе лекарственных средств можно отнести препараты с антиоксидантным действием. Лидером антиоксидантной терапии являются препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты.

В последние годы препараты альфа-липоевой кислоты занимают ведущее место в метаболической терапии осложнений сахарного диабета. Альфа-липоевая кислота является коферментом пируватдегидрогеназного комплекса и участвует в окислительном декарбоксилировании пирувата и кетокислот в митохондриальном аппарате всех клеточных структур организма. R-изомер липоевой кислоты повышает периферический захват глюкозы, и тем самым, уменьшает инсулинорезистентность D.E. Estrada et al. (1996). Антиоксидантный эффект тиоктовой кислоты обусловлен на-

личием двух тиоловых групп в молекуле (отсюда приставка «тио»), а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в ПОЛ).

Экспериментальные и клинические исследования показали, что тиоктовая кислота не только обладает самостоятельным антиоксидантным действием, но и обеспечивает мощную работу других антиоксидантных звеньев в организме. В этом отношении ее протективное действие тесно связано с гомеостазом в системе глутатиона и убихинона.

Назначение больным СД препаратов альфа-липоевой кислоты усиливает метаболизм глюкозы в мышцах и печени, повышает образование АТФ. SH-группы восстановленной формы альфа-липоевой кислоты предохраняют ферментные структуры клеток от окисления, усиливая собственную антиоксидантную защиту клеток. Отмечено воздействие липоевой кислоты на перекисное окисление липидов. Нейротропный эффект альфа-липоевой кислоты заключается в нормализации процессов гликолиза в нервном волокне, функции Na^+/K^+ – АТФазы и повышении антиоксидантной защиты как непосредственно, так и через ферментные и витаминные механизмы. Повышается активность эндотелиальной NO – синтазы и синтез оксида азота, улучшается эндоневральный кровоток. Назначение альфа-липоевой кислоты повышает чувствительность сенсорных нейронов к фактору роста нервов (Kunt et al., 2000), тем самым, восстанавливая структуру нерва и улучшая аксональный транспорт. Отмечено уменьшение активности Nf-kB фактора, усиливающего в условиях окислительного стресса выработку вазоконстрикторов.

Было проведено несколько крупных исследований (ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, SYDNEY, ORPIL, SYDNEY II), посвященных эффективности и безопасности альфа-липоевой кислоты для лечения нейропатических осложнений у больных сахарным диабетом. Исследования были посвящены подбору наиболее эффективной терапев-

Экспериментальные и клинические исследования показали, что тиоктовая кислота не только обладает самостоятельным антиоксидантным действием, но и обеспечивает мощную работу других антиоксидантных звеньев в организме. В этом отношении ее протективное действие тесно связано с гомеостазом в системе глутатиона и убихинона.



Тиоктацид®

α -липоевая (тиоктовая) кислота

Чувствую
ЖИЗНЬ...

Оригинальный препарат тиоктовой кислоты нового поколения для терапии диабетической полинейропатии

Тиоктацид® 600 Т (триметамоловая соль α -липоевой кислоты) в ампулах позволяет:

- избежать боли при внутривенной инфузии
- снизить риск аллергических реакций

Тиоктацид® БВ (новая лекарственная форма Быстрого Высвобождения) в таблетках:

- обеспечивает необходимую терапевтическую концентрацию действующего вещества в тканях
- обладает оптимальной фармакокинетикой



PLIVA

Компания в составе Барр Груп

Представительство компании «ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о.»
117418, Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
Тел. (495) 937-23-20; факс (495) 937-23-21;
e-mail: moscow@pliva.ru; <http://www.pliva.ru>

тической дозы, долговременности терапии для достижения терапевтического эффекта, безопасности длительной терапии препаратами альфа-липовой кислоты. Исследование SYDNEY II – многоцентровое, плацебо-контролируемое исследование для оценки влияния различных доз Тиоктацида БВ (600, 1200, 1800 мг) на клинические проявления ДПН. Оценка проводилась по шкале TSS (шкала оценки интенсивности нейропатической боли, жжения, парестезий и онемения). В результате проведенного исследования получены статистически достоверные положительные результаты во всех исследуемых группах. Разница заключается в сроках наступления терапевтического эффекта. При назначении 600 мг улучшение самочувствия отмечалось через три недели лечения, при назначении более высоких доз улучшение самочувствия наступало в более короткие сроки.

Уменьшение клинических симптомов свидетельствует об улучшении метаболических процессов в нервном волокне и нормализации

функции нерва. Исследования, проводимые в Московском городском эндокринологическом диспансере, в Эндокринологическом научном центре, на кафедре эндокринологии и диабетологии МГМСУ, показали эффективность применения таблетированной формы препарата Тиоктацид БВ 600 мг в сравнении с интравенными формами на течение диабетической периферической нейропатии. Использование таблетированной формы позволяет проводить лечение в амбулаторных условиях, более длительное, а также профилактическое.

Помимо применения α-липовой кислоты в терапии периферической нейропатии появляются данные о возможности использования ее в терапии других осложнений СД. Так, Keegan и соавт. отметили под воздействием α-липовой кислоты восстановление функции нитрических сосудов расширяющих нервных волокон, иннервирующих кавернозные тела, определив тем самым возможность применения α-липовой кислоты в терапии эректильной дисфункции при СД.

M. Melhem и соавт. выявили протективное действие α-липовой кислоты в развитии диабетической нефропатии у животных, больных СД.

В последнее время появляются данные о профилактическом применении α-липовой кислоты при диабетической ретинопатии.

Конечно, полностью подавить процессы окислительного стресса у больных сахарным диабетом, даже при хорошей компенсации заболевания едва ли возможно, назначая лечение α-липовой кислотой короткими курсами. Именно поэтому в последнее время появляется все больше данных о целесообразности длительного применения α-липовой кислоты с профилактической и лечебной целью.

Назначение Тиоктацида в дозе 600 мг в сутки в течение длительного времени (3-6 месяцев с перерывом 2-4 месяца) показывает улучшение общего самочувствия больных, уменьшение выраженности клинических проявлений периферической диабетической нейропатии и хорошую переносимость терапии. 

Список литературы:

- Аметов А. С., Строков И. А. Диабетическая полинейропатия настоящее и будущее Российские медицинские вести, 2001, т 4, № 1, с. 35-40.
- Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. Москва. – 1998. – с. 138.
- Комелягина Е.Ю., Волковой А.К., Мысына Н.А., Анциферов М.Б. Сравнительная эффективность различных режимов перорального приема тиоктовой кислоты (Тиоктацид БВ) в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии. Фарматека. – № 17 – 2006.
- Курсева Т.Л., Светлова Г.Н., Ходжиджияр Н.П., Петеркова В.А. Тиоктацид БВ – таблетированная форма тиоктовой кислоты в лечении периферической диабетической полинейропатии у детей и подростков. Фарматека. – № 5 – 2006.
- Лоу П.А., Дик П.Ж., Циглер Д., Строков И., Новосадова М., Р. Самигулин. Неврологическая клиника Мейо, Рочестер, США; Институт по изучению диабета, Дюссельдорф, Германия, Академия последипломного образования, Москва, Россия. Внутривенное введение альфа-липовой кислоты улучшает симптомы нейропатии у пациентов с сахарным диабетом: исследование Сидней. *Diabetologia*, 2002, № 45, т.2.
- Мелешкевич Т.А., Гурьева И.В. «Тиоктацид БВ: последние исследования и новые возможности» Фарматека. – №3 – 2007;74-77.
- Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. с соавт. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинозависимым сахарным диабетом с полинейропатией эффект антиоксидантной терапии. Бюлл. экспер. биол. и мед., 2000, № 10, стр. 437-442.
- Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. с соавт. Эффективность внутривенного введения трометаловой соли тиоктовой (α-липовой) кислоты при диабетической невропатии Журн. «Неврол. и психиат. им С.С. Корсакова», 1999, № 6, т. 99, стр. 18-22.
- 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 – Aug;22(8):1296-301.
- Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al., Oral Treatment With A-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy The SYDNEY II trial. *Diabetes care* 2006; 29: 2365-70.
- Dyck P.J., Kratz K.M., Kames J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort The Rochester Diabetic Neuropathy Study *Neurology*, 1993, v 43,817-830.
- DCCT Research Group The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy *Ann Intern Med.*, 1995, v. 122, N 8, 561-568.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 352 837-853, 1998.
- Low P.A., Nickander K.K., Tntschler H.J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy *Diabetes*, 1997, v 46, suppl 2, 38-42.
- Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy *Diabetes Care*, 1995, v. 18, 1160-1167.
- Ziegler D., Reljjanovic M., Mehnert H., Gnes F.A. a-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany current evidence from clinical trials *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1999, v 107,421-430.
- Stracke H., Lmdermann A., Federlin K.A. benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1996, v 104, 311-316.
- Santiago J.V., Sonksen P.H., Boulton A.J.M. et al. Withdrawal of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with diabetic neuropathy effect on nerve function *J Diab. Comp.*, 1993, № 7, 170-178.
- Keen H., Payan J., Allawi J. et al Treatment of diabetic neuropathy with γ-linolenic acid *Diabetes Care*, 1993, v 16, 8-15.
- Vimk A.1., Park T.S., Stansberry K.B. et al., Diabetic neuropathies. *Diabetologia*, 2000, v 43, 957-973
- Hounsom L, Tomlinson D A thioctic acid-gamma-linolenic acid conjugate protects neurotrophic support in experimental diabetic neuropathy Antioxidants in diabetes management NY Marcel Dekker, Inc, 2000, 155-167.
- Cameron N E , Cotter M A, Horrobb D H et al Effects of a-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats interaction with essential fatty acids *Diabetologia*, 1998, v 41, 390-399.
- Estrada D. Ewart H. et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha-lipoic acid thioic acid. *Diabetes* 1996: 45: 1798-804.

HEALTH | Life

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ | MOSCOW

:: Основные разделы выставки HealthLife ::

- Здоровое питание
- Натуральная аптека и вспомогательные средства
- Натуральная косметика и средства
- Фитнес, спорт, активный образ жизни
- Wellness, SPA
- Эко-дом

WWW.LIFE-EXPO.RU
 +7 495 980-95-42
 life@forexpo.ru



19 - 22 марта

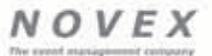
2008

Москва, ЦВК "Экспоцентр"

Организатор



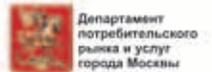
Совместно с



При содействии



При поддержке



При поддержке



Официальный партнер



Главный интернет партнер



Телевизионный партнер



Информационные спонсоры



А.С. АМЕТОВ,
Т.Н. СОЛЮНОВА,
РМАПО Росздрава,
Москва

Преимущества бенфотиамина в лечении диабетической полинейропатии

Сахарный диабет – одно из наиболее распространенных, высокочастотных хронических заболеваний, которое является серьезной проблемой здравоохранения всех стран мира. Численность больных сахарным диабетом в настоящее время составляет 246 млн. человек. Причем основная часть больных (90%) – это пациенты с сахарным диабетом типа 2. Во всех странах практически повсеместно отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом. Немногим менее чем за 20 лет число больных СД в мире увеличилось в 6 раз. Согласно прогнозам, в 2025 году сахарный диабет предположительно будут иметь уже более 380 млн. человек.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – одно из наиболее часто встречающихся поздних осложнений сахарного диабета обоих типов (1). По данным различных авторов, ее частота колеблется от 15 до 100 % и прогрессивно нарастает по мере увеличения длительности и степени тяжести СД, а также зависит от методов диагностики (2, 3). Проявления ДПН резко снижают качество жизни пациентов, являются причи-

ной 50-75 % нетравматических ампутаций (2, 4, 5), приводят к инвалидизации, а в ряде случаев оказываются непосредственной причиной смерти.

В настоящее время обсуждается комплекс связанных между собой различных патофизиологических и патобиохимических механизмов, которые имеют значение в патогенезе диабетической нейропатии. Они приводят к метаболическим или сосудистым изменениям, которые первоначально проявляются обратимыми функциональными повреждениями нервов, а впоследствии – серьезными морфологическими дефектами, вплоть до необратимых изменений. Не подлежит сомнению, что в патогенезе диабетической полинейропатии первостепенное значение имеет гипергликемия, которая способна повреждать как сами нервы, так и эндоневральные кровеносные сосуды. Повышенное содержание глюкозы выявляется не только в крови, но и в поврежденных органах-мишенях, например в нервных клетках. Так как глюкоза способна проникать в нервную клетку независимо от инсулина, она может не в полной мере включаться в процесс гликолиза, следствием чего

является активация полиольного пути обмена веществ. В результате повышения активности ключевого фермента – альдозоредуктазы – образуется повышенное количество сорбитола. Он медленно диффундирует из нервных клеток или окисляется сорбитолдегидрогеназой с образованием фруктозы. Именно внутриклеточное накопление сорбитола является причиной различных повреждений нервов. Так, при активации полиольного пути обмена веществ происходит истощение запасов «вторичного мессенджера» – миоинозитола.

Кроме того, обсуждается возможность нарушения образования оксида азота (NO) как одного из патогенных последствий накопления сорбитола. Сужение сосудов с последующим пониженным давлением кислорода в периферических нервах обусловлено, возможно, уменьшением содержания этого сосудорасширяющего вещества. Следующим важным моментом в патогенезе диабетической полинейропатии является накопление в тканях свободных радикалов. Обычно в организме окислительные и антиоксидантные процессы сбалансированы, поэтому постоянно образующиеся при окислительном стрессе свободные радикалы нейтрализуются. У больного диабетом данное равновесие сдвигается в сторону повышенной продукции свободных радикалов. Следовательно, функции антиоксидантных защитных механизмов ослаблены (6). Значение свободных радикалов заключается в их повышенной способности к химическим реак-

Не подлежит сомнению, что в патогенезе диабетической полинейропатии первостепенное значение имеет гипергликемия, которая способна повреждать как сами нервы, так и эндоневральные кровеносные сосуды. Повышенное содержание глюкозы выявляется не только в крови, но и в поврежденных органах-мишенях, например в нервных клетках.

циям. Из-за реакций с ненасыщенными соединениями они нарушают структуру ферментных белков, липидов клеточных мембран и ДНК. При экспериментально воспроизведенной диабетической нейропатии N.ischiadicus были установлены повышенные концентрации малонового диальдегида, являющегося маркером окислительного стресса (6). Кроме этого, окислительный стресс рассматривается как причина дегенерации аксонов (7).

Важную роль в патогенезе диабетической полинейропатии играет неферментное гликозилирование. В процессе реакции Майлларда между молекулами различных сахаров (включая глюкозу) и аминокетонами белков, липидов и ДНК происходит образование обратимых Schiff-баз. Из них образуются продукты амadorи, и пройдя через комплексную серию реакций химических превращений, получаются конечные продукты ускоренного гликозилирования (AGEs – advanced glycosylation end products) (8). Они могут образовываться на промежуточной ступени реактивных дикарбонильных соединений в процессе окисления углеводов. AGE-продукты – класс чрезвычайно гетерогенных веществ, которые обладают характерной флуоресценцией. В организме человека они играют ключевую этиологическую роль в процессах старения и болезней, таких как атеросклероз, болезнь Альцгеймера и сахарный диабет. Наиболее известный из AGEs – это HbA1c. Белок, будучи однажды гликозилированным, теряет свою физиологическую функцию.

В результате присоединения к рецепторным белкам образуются **RAGEs** (receptor agglutination) – продукты, которые вызывают ухудшение различных клеточных функций, в том числе экспрессию генов и внутриклеточную сигнальную трансдукцию.

Вследствие гликозилирования базальных мембран кровеносных сосудов развиваются функциональные сосудистые нарушения (ретинопатия, нефропатия). Микроангиопатии, вызываемые AGE-продуктами в Vasa nervorum, ведут к нарушению питания нервов и являются допол-

нительным фактором возникновения полинейропатии (9).

Важная роль в патогенезе диабетической нейропатии отводится эндогенному фактору роста нервной ткани (ФРН) (9). Этот нейротрофический белок синтезируется в различных тканях, воспринимается через специфические рецепторы в нервных волокнах и переносится посредством ретроградного транспорта в перикарион нервной клетки. ФРН имеет ключевое значение для роста и функции нейронов. В эксперименте у животных с диабетом выявлен дефицит ФРН и замедленная скорость его переноса (10). Причинно-следственная связь с гипергликемией позволяет предполагать, что пониженный уровень ФРН может быть нормализован при помощи инсулинотерапии или аллотрансплантации островковых клеток (11, 12).

В патогенезе диабетической полинейропатии обсуждается участие также и иммунологических процессов. У больных диабетом с нейропатией часто обнаруживаются антитела против симпатических нервных ганглиев, надпочечников и N.vagus (блуждающий нерв). Однако патогенетическое значение этих антител пока остается еще неясным.

Представленные патогенетические модели указывают на то, что развитие диабетической полинейропатии не имеет только одну причину. Она является следствием многофакторных событий, в которых центральную роль играет глюкозотоксичность.

Наиболее перспективными направлениями в лечении ДПН следует считать применение средств, действие которых затрагивает и патогенетические механизмы, и клинические проявления ДПН. Поскольку подобной направленностью действия обладают нейротропные витамины группы В, препаратами выбора для лечения ДПН можно считать именно их. Традиционно к нейротропам относят

три витамина группы В: тиамин (В₁), пиридоксин (В₆), цианокобаламин (В₁₂). Объединяет их высокая значимость для нормального функционирования нервной ткани (13). Уникальным препаратом, содержащим комбинацию бенфотиамина и пиридоксина является препарат Мильгамма® композитум (старое название – Мильгамма драже), выпускаемая фармацевтической компанией Woerwag Pharma.

Японской исследовательской группе из Фудзивары в 1952 году

Клинические исследования доказывают, что бенфотиамин в комбинации с пиридоксидом является эффективным средством антинейропатического и анальгетического характера. Бенфотиамин тормозит основные, обусловленные гипергликемией, патологические пути обмена веществ. Его эффективность при эндотелиальных осложнениях, при автономной нейропатии так же, как и при диабетической ретинопатии и нефропатии подробно задокументирована. Таким образом, от Мильгаммы® композитум следует ожидать всеобъемлющей и всесторонней защиты от типичных последствий диабета – повреждений глаз, сердца, мозга и нервов.

удалось сделать сенсационное открытие. Из содержащегося в чесноке аллицина и тиамина образовывалось термостабильное жирорастворимое производное – бенфотиамин. Важной предпосылкой для терапевтической эффективности вещества при пероральном применении является его биодоступность. Высокие концентрации активного вещества, которые необходимы для оказания фармакологического действия, достижимы при пероральном приеме только липофильного бенфотиамина. Это доказано исследованиями Heinrich, Schreeb, Beuker, Greb (14, 15, 16).

Биологически активным веществом бенфотиамина является тиаминдифосфат (ТДФ), который ранее назывался также тиаминпирофосфатом. ТДФ – это кофермент различных многоферментных комплексов, среди которых наибольшее значение для нервных клеток имеют ферменты, участвующие в углеводном

обмене. Тиамин-зависимые ключевые ферменты играют важную роль в окислительных процессах расщепления глюкозы. Возможность бенфотиамина проникать внутрь клетки намного выше, чем у водорастворимых тиаминов, что определяет более высокий внутриклеточный уровень тиаминдифосфата при приеме бенфотиамина. Это является объяснением того, почему прием бенфотиамина способен предотвращать развитие поздних осложнений СД, например нефропатии и эндотелиальной дисфункции (13, 17).

Кроме того, в пентозофосфатном цикле участвует транскетолаза. Данный путь обмена веществ, который происходит в цитозоле клетки, предназначен в первую очередь для того, чтобы предоставлять пентозофосфаты для синтеза нуклеиновых кислот и никотинамидадениндинфосфат (восстановленная форма – НАДФН) для синтеза жирных кислот. В начальном энергетическом процессе, так называемом цитратном цикле, также участвует ТДФ-зависимый фермент. Витамин В₆ в своей фосфорилированной форме (пиридоксаль-5'-фосфат-ПФ) является коферментом большого числа ферментов, которые участвуют в общем неокислительном обмене аминокислот. Реакцией образования Шиффова основания ПФ своей альдегидной группой присоединяется к аминогруппе аминокислот апофермента. Ферментативные реакции включают декарбоксилирование, при котором синтезируются биогенные амины (гистамин, тирамин, триптамин) или нейромедиаторы (серотонин, допамин, у-аминомасляная кислота [ГАМК]), трансаминирование, которое происходит при анаболических и катаболических процессах обмена веществ, а также различные

процессы расщепления и синтеза аминокислот.

Результаты исследования, выполненного Berndt, свидетельствуют о повышенной потребности в тиамине при сахарном диабете. Радиактивно меченный препарат тиамин назначался перорально, и по содержанию тиамин в моче судили о степени обеспеченности организма тиамин. Как у хронических алкоголиков, так и у обследованных больных диабетом с полинейропатией и без нее отличался значительно более низкий уровень выделения тиамин в сравнении со здоровыми лицами, составлявшими контрольную группу. Это является достоверным показателем наличия дефицита тиамин или повышенной потребности в нем. С помощью определения эритроцитарной транскетолазы (ЭТК) дефицит тиамин был выявлен у 18% больных диабетом, в то время как у здоровых людей аналогичная ситуация наблюдалась лишь в 1% случаев (p<0,001).

В рамках клинического исследования 35 больных диабетом 1 и 2 типов с симптоматической дистальной симметричной полинейропатией в течение 90 суток получали бенфотиамин, содержащий комбинированный препарат (Wolf, 1995). На 0-е, 7-е, 45-е и 90-е сутки с помощью определения ЭТК у пациентов оценивался тиаминный статус. Значения а-ЭТК более 1,22 рассматриваются как пограничный уровень недостаточного обеспечения тиамин. При первом измерении не было выявлено никаких признаков тиаминного дефицита. У пациентов, получавших бенфотиамин, уже через неделю был выявлен 8-кратный и 25-кратный уровень содержания тиамин в гемолизате или плазме. Была достигнута оптимизация

обеспечения тиамин в течение всего срока исследования, в то время как при назначении плацебо уже на 7-й день наблюдалось ухудшение тиаминного статуса (p<0,05). Фармакодинамический эффект или клиническая эффективность бенфотиамин подтверждались в этом исследовании улучшением скорости проведения по нерву.

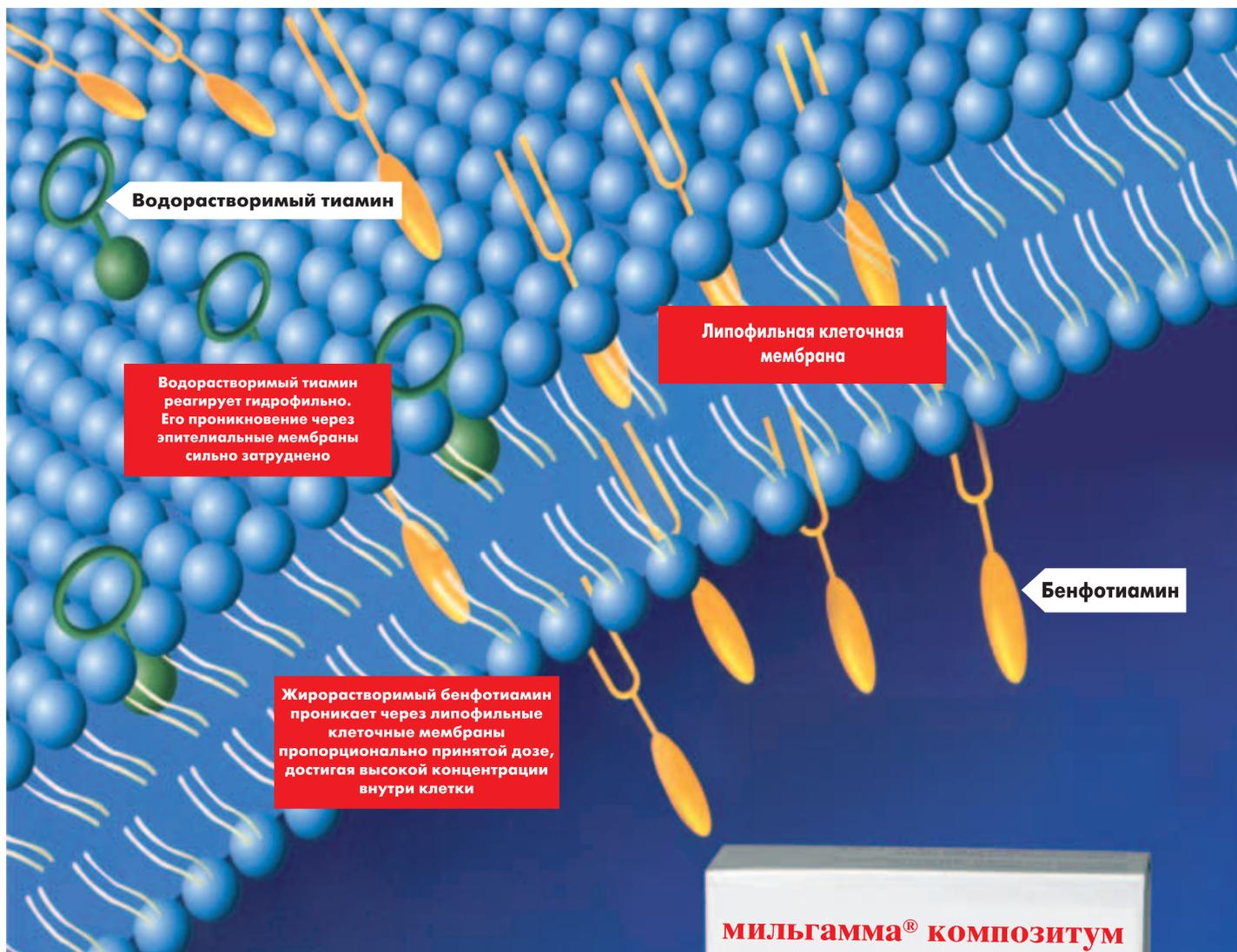
Наряду с описанными выше эффектами тиамин и пиридоксин может быть свойственно также анальгетическое действие. Такие исследования в большинстве случаев проводились в сочетании с цианокобаламином. Возможными точками приложения действия являлись непосредственно болевые рецепторы, чувствительность которых варьирует в результате влияния различных тканевых гормонов (например, брадикинина) и нейропептидов. Сенсibilизация болевых рецепторов проявляется, например, как воспалительная гипералгезия. И здесь возможна взаимосвязь, так как недостаток в тиамин и пиридоксин сопровождается симптомами воспаления кожи и слизистых оболочек. Наряду с этим в стволе головного мозга имеются несколько областей, которые через нисходящие пути в спинном мозге осуществляют тормозящее влияние на вторичный нейрон и таким образом вызывают притупление болевой чувствительности. По всей видимости, медиатором в данном случае выступает серотонин. В то время как пиридоксальфосфат участвует в синтезе серотонин в качестве кофермента, тиамин выполняет важную функцию при его депонировании и транспорте. Именно здесь, возможно, находится точка реализации анальгетического действия фармакологических доз тиамин и пиридоксин. Весьма существенно, что эти результаты подтверждались неоднократно, в том числе и при проведении двойного слепого клинического исследования. В качестве модели в большинстве случаев выступал болевой синдром позвоночного столба, при котором комбинация витаминов В₁ и В₆ демонстрировала временами значительные преимущества как сама по

Традиционно к нейротропным относят три витамина группы В: тиамин (В₁), пиридоксин (В₆), цианокобаламин (В₁₂). Объединяет их высокая значимость для нормального функционирования нервной ткани (13). Уникальным препаратом, содержащим комбинацию бенфотиамина и пиридоксин является препарат Мильгамма® композитум (старое название – Мильгамма драже), выпускаемая фармацевтической компанией Woergwag Pharma.



Мильгамма® композитум

с бенфотиамином



1 драже содержит:
100 мг бенфотиамин
100 мг пиридоксин

С самого начала...

Мильгамма® композитум
энергия к месту назначения

себе, так и в сочетании с диклофенаком.

Следует также подчеркнуть влияние высоких доз нейротропных витаминов группы В на регенерацию поврежденных нервов. При экспериментальном аллергическом неврите в первую очередь нарушается миелиновый обмен. В этом случае происходит активация фосфолипазы-А, следствием чего является чрезмерный гидролиз эфиров жирных кислот, а также влияние на жидкую субстанцию миелиновых оболочек. Одновременно происходит активация ацилтрансферазы.

Одновременное применение тиамин, пиридоксина и цианокобаламина при использовании данной модели сопровождается более поздним и слабым проявлением неврологической симптоматики, причем результаты указывают на то, что при этом стимулируется «восстановительный механизм» (18).

Результаты последних исследований подтверждают, что бенфотиамин способен предотвращать образование конечных продуктов ускоренного гликозилирования белков (AGE-продуктов), повышать активность транскетолазы до 400%.

Эффективность бенфотиамин при диабетической полинейропатии подтверждена в нескольких плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях.

В исследовании Ледерманна (Ledermann) у 20 пациентов с диабетической полинейропатией применялся бенфотиамин в ежедневной дозе 320 мг (в сочетании с витамином В₆ и витамином В₁₂) или плацебо (19). В качестве изучаемых параметров использовались субъективные критерии (показатель нейропатии по Katzenwadel) и объективные величины (измерение вибрационного порога с помощью калибровочного камертона).

В ходе терапии уже в течение 3 недель наступало значительное улучшение показателей нейропатии, которое фиксировалось с помощью шкалы нейропатических нарушений ($p < 0,01$) и вибрационных ощущений ($p < 0,01$). Отмечено уменьшение болевых ощущений ($p < 0,01$) и расстройств чувствительности ($p < 0,05$). Предпочтение как врачами, так и пациентами, отдавалось с равной степенью терапии с использованием Мильгамма® композитум ($p < 0,015$). При этом никаких нежелательных действий препарата не наблюдалось.

В исследовании Штраке (Stracke) эффективность бенфотиамин подтверждена также с помощью оценки объективного параметра – скорости проведения импульса по нерву (20). У 24 больных диабетом 1 и 2 типов с симптоматической диабетической полинейропатией более 3 месяцев применялись драже Мильгамма® композитум. В течение первых 2 недель пациенты получали 320 мг бенфотиамин в сутки, затем вплоть до 12 недель – ежедневно по 120 мг. Через 3 месяца скорость проведения по нерву в N. peroneus в группе с активным лечением значительно улучшилась ($p < 0,006$), а в группе плацебо – напротив, ухудшилась. В N. medianus было зарегистрировано сходное действие, однако оно не было статистически достоверным. Параллельно с данными результатами отмечались положительные тенденции при определении вибрационного порога, которые улучшились примерно на 30%. В противоположность этому, вибрационные ощущения в плацебо-группе ухудшились примерно на 32%.

Длительное наблюдение за 9 пациентами, которые продолжали терапию препаратом Мильгамма® композитум в течение последующих 9 месяцев, подтверждало полученные результаты. В целом

через 12 месяцев после начала исследования скорость проведения импульса по N. peroneus еще более улучшилась ($p < 0,005$). Сохранились положительные тенденции в улучшении вибрационной чувствительности ($p < 0,06$). На протяжении всего периода исследования нежелательных действий препарата выявлено не было.

В исследовании BEDIP (BENfotiamine in the treatment of Diabetic Polyneuropathy) 40 пациентам с диабетом 1 или 2 типа и полинейропатией назначалось по 400 мг бенфотиамин в день или плацебо в течение более 3 недель (21, 22). Балльная оценка по показателю невропатии (по Katzenwadel) изначально была повышена, кроме того, отмечались нарушения вибрационного порога. В процессе лечения бенфотиамином балльная оценка по нейропатической шкале существенно улучшалась. Отчетливых изменений в вибрационных ощущениях не происходило, однако наблюдалось значительное уменьшение боли. Побочных эффектов, связанных с применением бенфотиамин, зафиксировано не было. Уровень HbA_{1c} и профиль сахара в крови оставались постоянными на протяжении всего периода исследования. Это исследование подтвердило результаты двух ранее проведенных рандомизированных, контролируемых исследований и отчетливо продемонстрировало дополнительный благоприятный эффект бенфотиамин у пациентов с диабетической полинейропатией.

В экспериментальных исследованиях изучалось влияние бенфотиамин на развитие ретинопатии, нефропатии и функции сосудистого эндотелия. У крыс со стрептозотоциновым диабетом число патологических ацеллюлярных капиллярных сегментов не возрастало, и, следовательно, повышенного риска развития ретинопатии выявлено не было. Развитие микроальбуминурии уменьшалось на 70-80% независимо от дозы.

Только бенфотиамин был способен предотвратить гиперфильтрацию, которая является ранним признаком нефропатии (24).

Группа шотландских специали-

Наиболее перспективными направлениями в лечении ДПН следует считать применение средств, действие которых затрагивает и патогенетические механизмы, и клинические проявления ДПН. Поскольку подобной направленностью действия обладают нейротропные витамины группы В, препаратами выбора для лечения ДПН можно считать именно их.

стов под руководством Кэмерона в экспериментах на животных в течение 24 недель исследовала у крыс с диабетом влияние бенфотиамин на нервные волокна и функцию сосудистого эндотелия (25).

Установлено, что бенфотиамин был способен сделать обратимым нейрональный и сосудистый дефицит с помощью процессов, проходящих при участии NO, которые могли бы иметь терапевтическое значение при диабетической ангиопатии и невропатии. Большой интерес в этой связи вызывают результаты проведенного недавно исследования нью-йоркской рабочей группы под руководством Vlassara, которая в кооперации с сотрудниками Немецкого научно-исследовательского института диабета в Дюссельдорфе и Диабетического центра в Бад-Ойнхаузене с помощью лазерной доплеровской флоуметрии установили, что через час после приема пищи, содержащей вредные конечные продукты ускоренного гликозилирования (AGEs), микрососудистая функция у больных диабетом 2 типа ухудшается. При заблаговременном приеме бенфотиамин можно полностью избежать индуцированной AGE-продуктами сосудистой дисфункции, выражавшейся в сужении просвета и ухудшении кровоснабжения. Это могло бы иметь большое значение в плане профилактики и терапии последствий и осложне-

ний диабета (23). Анализ клинических исследований эффективности тиамин при лечении ДПН позволяет рассмотреть вопрос о перспективах дальнейшего изучения возможностей его применения у больных СД.

Таким образом, терапевтическая эффективность бенфотиамин при диабетической невропатии может иметь патогенетическое обоснование. Введение в/м водорастворимого тиамин (100 мг) в комбинации с другими витаминами группы В (пиридоксин 100 мг, цианокобаламин 1000 мкг) в виде препарата Мильгамма используется на начальном этапе лечения ДПН, когда желательно быстро достичь эффекта, оказывая патогенетическое (тиамин) и дополнительно неспецифическое положительное действие (пиридоксин, кобаламин) на функциональное состояние периферического нерва. Для длительного и профилактического лечения целесообразно использовать таблетированные формы бенфотиамин, а не тиамин. Ограничением для применения водорастворимой формы тиамин внутрь в терапевтических дозах является его относительно низкая биодоступность, поскольку водорастворимый тиамин плохо всасывается и частично разрушается тиаминазой кишечника, в котором он в основном абсорбируется. Пероральную терапию следует проводить длительно, именно поэтому необходимо заменить водорастворимую форму тиамин жирорастворимой, т. к. она более эффективна. До 2 месяцев можно использовать прием Мильгаммы® комpositum, содержащей бенфотиамин и пиридоксин, по три драже в день.

Таким образом, клинические исследования доказывают, что бенфотиамин в комбинации с пиридоксин является эффективным средством антинейропатического и анальгетического характера.

Бенфотиамин тормозит основные, обусловленные гипергликемией патологических путей обмена веществ. Его эффективность при эндотелиальных осложнениях, при автономной невропатии так же, как и при диабетической ретинопатии и нефропатии подробно задокументирована. Таким образом, от Мильгаммы® комpositum следует ожидать всеобъемлющей и всесторонней защиты от типичных последствий диабета – повреждений глаз, сердца, мозга и нервов.

Поскольку AGEs, образующиеся при гипергликемическом состоянии обмена веществ, выполняют ключевую функцию при патогенезе многочисленных заболеваний, таких как артериосклероз, почечная недостаточность, болезнь Альцгеймера, как и при обычных процессах старения, то прием Мильгаммы® комpositum можно рекомендовать и в таких случаях. 

Список литературы:

- Reichard P, Nilsson B-Y, Rosengvist V. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus *N Engl J Med* 1993;329: 304-09.
- Young MJ, Boulton AJM, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:1-5.
- Балаболкин М.И. Применение препарата «Мильгамма» в комплексной терапии диабетической невропатии: методические рекомендации. М., 2002.
- Holzer SE, Camerota A, Martens L, et al. Costs and Duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clin Ther* 1998;20:169-81.
- Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, et al. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994;331:854-60.
- Low, P. A., Nickander, K. K.: *Diabetes* 40 (1991) 873-877
- Reichel, G., Neundorfer, B.: *Dt. Arztebl.* 93, Heft 15 (1996) 963-968
- Bierhaus, A., Nawroth, P.: Presentation anlässlich des 40th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), München (2004)
- Ziegler, D., Gries, F. A.: *Nervenheilkunde* 12 (1993) 405-410
- Hellweg, R., Wohrle, M., Hartung, H. D.: *I. NettfOSd Hi*°. 26/2(1990) 258-267.
- Hellweg, R., Wohrle, M., Hartung, H.D.: *Neurosd I*°1° 121 (1991) 1-4
- Fernyhough, P., Diemel, L.T., Brewster, W. J., Tomkinson, D. R.: *Neuroscience* 62/2(1994) 334-337.
- Pomero F, Molinar MA, La Selva M, et al. Benfotiamine is similar to thiamine in correcting endothelial cell defects induced by high glucose. *Acta Diabetol* 2001;38:135-8.
- Becker, K. W., Kienecker, E.-W., Dick, P.: *Neurochirurgia* 33(1990)113-121.
- Greb, A., Bitsch, R.: *Int. J. Clin. Pharmacol. Therapy* 36 (1998) 16-221
- Schreeb, K. H., Freudenthaler, S., Vormfelde, S. V., Gundelf Remy, U., Gleiter, C. H.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 52,4(1997) 319-320.
- Babaei-Jadid R, Karachalias N, Ahmed N, et al. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes* 2003;52:2110-20.
- Stroelck, H.: *Fortschritte der Medizin* 100(1982) 1709-1714
- Ledermann, H., Wiedey, K.D.: *Therapie-woche* 39 (1989) 1445-1449
- Woelk, H., Lindemann, A., Federlin, K.: *Exp. Clin. Endocrinol.* *Diabetes* 104(1996) 311-316.
- Haupt, E.: 4th International Symposium on Diabetic Neuropathy, Noordwijkerhout (1997).
- Haupt E., Ledermann H., Kopcke W.: Benfotiamin in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP-Study). *Int. J. Clin. Pharmacol. and Therap.*, Vol. 43, 2 (2005) 71-77.
- Stirban, A.: *Diabetes und Stoffwechsel*, Suppl 1 (2005),32-33
- Babaei-Jadidi, R., Karachalias, N., Kupich, C, Ahmed, N., Thornalley, P.J.: High-dose thiamine therapy counters dyslipidaemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia* 47 (2004)2235-46
- Cameron, N. E., Nangle, M. R., Gibson, T. M., Cotter, M. A.: Benfotiamine Treatment Improves Vascular Endothelium and Nerve Function in Diabetic Rats: 64th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), Orlando/Florida (2004).

Тиазолидиндионы: действительно ли много шума из ничего?

А.М. МКРТУМЯН,
д.м.н., профессор
МГМСУ

В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом типа 2 (СД типа 2) очень высока и продолжает угрожающе расти, являясь ведущей причиной высокого уровня смертности населения, и в результате требует больших затрат здравоохранения во всем мире. Около 85-95% сахарного диабета составляют больные с СД типа 2. Медицинская и социальная значимость СД типа 2 определяется, прежде всего, его тяжелыми сосудистыми и неврологическими осложнениями, которые приводят к ранней инвалидизации и высокой смертности, сокращению продолжительности и ухудшению качества жизни (1, 7, 10).

Наличие СД типа 2 увеличивает в 2-5 раз риск развития ишемической болезни сердца и в 3 раза риск сердечно-сосудистой смертности относительно общей популяции (5, 8, 9). В ряде исследований было продемонстрировано, что у больных СД типа 2 риск возникновения инсульта повышен в 2-3 раза, хронической почечной недостаточности – в 15-20 раз, а слепоты – в 10-20 раз (2, 3, 4). Кроме того, риск развития хронической сердечной

недостаточности у больных СД типа 2 в 2,5 раза выше, чем у лиц без СД (6). Сахарный диабет типа 2 характеризуется прогрессирующим нарушением функции β – клеток поджелудочной железы на фоне развития инсулинорезистентности (2, 3). При манифестации СД-2 секреция инсулина снижается на 50%, чувствительность к инсулину – на 70% (5). В настоящее время известно более 40 различных состояний, при которых формируется инсулинорезистентность той или иной степени. Инсулинорезистентность сопутствует стрессам, инфекциям, уменьшению физической активности, пожилому возрасту, приему алкоголя, ожирению и многим другим состояниям (5). Тиазолидиндионы (ТЗД), пиоглитазон и росиглитазон являются агонистами рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- γ). Активация PPAR- γ повышает чувствительность к инсулину через увеличение экспрессии многочисленных генов, кодирующих протеины или белки, которые модулируют метаболизм глюкозы и жиров (рисунок 1). В результате улучшается чувствительность к инсулину в пече-

ни, мышечной и жировой тканях. Активация PPAR-альфа изменяет продукцию и метаболизм липидов в печени и в других тканях.

Тиазолидиндионы пересекают плазменную мембрану и проходят через цитоплазму к ядру, где они соединяются с комплексами PPAR/RxR. Этот активированный комплекс соединяется с рибосомными структурами. Как только инсулин соединяется с рецептором, наступает пострецепторный эффект, но, что важно, инсулин так же посылает трансдерный сигнал в ядра для активации факторов транскрипции в рибосомном матриксе транспорта глюкозы в клетку.

Активный тиазолидиндион – PPAR/RxR комплекс – повышает функцию и эффективность процессов фактора транскрипции, который инициировал инсулин. Это повышение увеличивает эффекты инсулина на ядро. В результате включается сигнал для формирования белков, участвующих в энзиматических процессах, росте клеток, регуляции активности инсулиновых рецепторов. Благодаря уникальному механизму действия, глитазоны снижают резистентность к инсулину преимущественно в мышечной и жировой ткани, превосходя в этом метформин. Являясь классическим сенситайзером (повышающим чувствительность), глитазоны эффективно влияют на постпрандиальную и натощаковую гликемию при наличии собственной достаточной секреции инсулина. Неудивительно, что ТЗД (росиглитазон, пиоглитазон) нашли широкое применение в терапии СД 2 в качестве препаратов второй

Тиазолидиндионы (ТЗД), пиоглитазон и росиглитазон являются агонистами рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- γ). Активация PPAR- γ повышает чувствительность к инсулину через увеличение экспрессии многочисленных генов, кодирующих протеины или белки, которые модулируют метаболизм глюкозы и жиров. В результате улучшается чувствительность к инсулину в печени, мышечной и жировой ткани. Активация PPAR-альфа изменяет продукцию и метаболизм липидов в печени и в других тканях.

линии, которое подтверждено совместным консенсусом ADA/EASD (Американская диабетическая ассоциация/Европейская ассоциация по изучению диабета) в конце 2006 года (11). Будучи на рынке около 10 лет, ТЗД продемонстрировали высокую эффективность у тучных диабетиков. При этом изначально были известны некоторые нежелательные явления, связанные с использованием ТЗД, и грамотное назначение этих препаратов позволяет избежать вероятности их развития.

Однако за последний год резко актуализировалась тема нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема ТЗД, причиной для чего послужила публикация Nissen и соавт. (2007) в «New England Journal of Medicine» (12), которая вызвала широчайший резонанс среди медицинской общественности во всем мире и неоднократно обсуждалась как в международной, так и российской медицинской печати. В статье под названием «Влияние росиглитазона на риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин» Nissen и Wolski представили мета-анализ данных 42 рандомизированных клинических исследований, в результате которого был сделан вывод, что применение росиглитазона (Авандия) достоверно связано с повышенным риском инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечной недостаточности по сравнению с плацебо или активной контрольной группой, получавшей другие сахароснижающие препараты. Такие известные исследования, как ADOPT и DREAM, также вошли в мета-анализ. Анализируя, как было сказано выше, данные 42 рандомизированных клинических исследований, исследователи обнаружили повышенные риски развития инфаркта миокарда (коэффициент вероятности – 1,43; 95%, доверительный интервал – 1,03-1,98; P=0,03) и смерти от кардиоваскулярных событий (коэффициент вероятности 1,64; 95%, доверительный интервал – 0,98-2,74) среди больных СД типа 2, получавших росиглитазон. Для объективности следует указать,

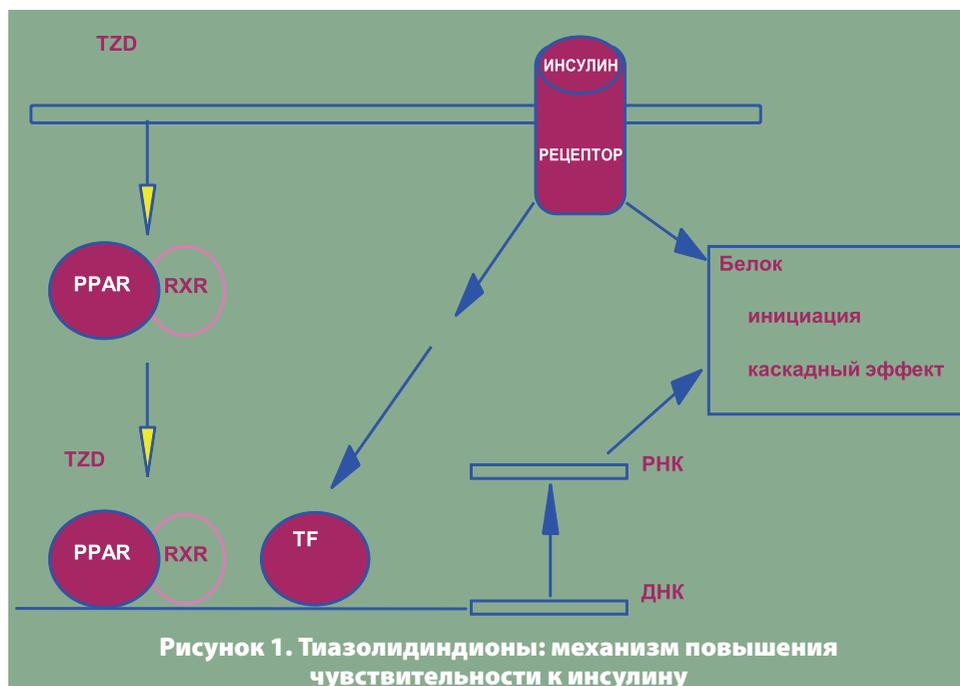
что осуществить добросовестный мета-анализ столь большого числа исследований разной продолжительности в неоднородных популяциях больных, притом с оценкой различных конечных точек в каждом из исследований, практически сложно, а может быть и невозможно. Немаловажен и тот факт, что только 2 исследования, ADOPT и DREAM, – долгосрочные. Необходимо отметить, что многоцентровое исследование ADOPT в основном было посвящено влиянию ТЗД на минеральную плотность костной ткани и риску развития переломов. В отношении влияния на сердечно-сосудистый риск результаты этих долгосрочных исследований не выявили статистически значимой разницы по частоте инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, впервые возникшей стенокардии и смерти между группами росиглитазона и другими сахароснижающими препаратами.

Мета-аналитические исследования оказывают неоценимую помощь в охвате и анализе большого количества разноплановых данных, однако следует всегда учитывать, что результаты любого мета-анализа имеют лишь относительную достоверность и не могут сравниться с результатами проспективных крупномасштабных ис-

следований. Основная роль мета-анализа – «поймать» проблему и обосновать актуальность дальнейших проспективных исследований.

Недавно были опубликованы результаты промежуточного анализа исследования RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) (13), медиана периода наблюдения которого должна составить 6 лет. Опубликованные данные основываются на длительности наблюдения, медиана которого составила 3,75 лет. Промежуточные результаты подтверждают, что росиглитазон действительно повышает риск развития сердечной недостаточности, однако, риск смерти в связи с сердечно-сосудистой патологией не нарастает. Причиной развития сердечной недостаточности исследователи склонны считать задержку жидкости в организме, повышающую нагрузку на левое предсердие и увеличение легочного венозного давления.

Публикация Nissen и соавт. (2007) вызвала широкий резонанс и побудила многих исследователей обратиться ко второму препарату из группы тиазолидиндионов – пиоглитазону – и провести сравнение с росиглитазоном относительно сердечно-сосудистого риска. Charles M.Gerrits et al. (14) прове-



дено ретроспективное когортное исследование пациентов, которым иницирующая терапия сахарного диабета проводилась пиоглитазоном или росиглитазоном. Относительный риск госпитализации по поводу ОИМ после инициации лечения этими препаратами был оценен с помощью мультивариантного анализа методом Кокса, в котором учитывались конечные точки: госпитализация или коронарная реваскуляризация. В общей сложности 29911 пациентов удовлетворили критериям включения для этой ретроспективной когорты, из которых 14807 получали пиоглитазон, 15104 – росиглитазон. В среднем пациенты обеих групп принимали препараты 11 месяцев. Двое из трех пациентов в обеих группах были мужчины, а средний возраст больных составил 56 лет. Демографические данные, анамнез, фармакотерапия в обеих группах были сопоставимы, с небольшими исключениями: статины и фибраты чаще получали пациенты в группе пиоглитазона, более высокая распространенность гиперлипидемии и более частое применение метформина наблюдалась в группе росиглитазона. Коэффициент вероятности госпитализации по поводу ОИМ был 0,78; 95%, доверительный интервал – 0,63-0,96. Относительный риск по ОИМ или коронарной реваскуляризации был 0,85; ДИ 95% (0,75-0,98). Среди пациентов, принимавших пиоглитазон за исследуемый период по поводу ОИМ, были госпитализированы 161 па-

циент (1,1%), в то время как среди принимавших росиглитазон – 214 пациентов (1,4%). Это ретроспективное когортное исследование (14) показало, что применение пиоглитазона привело к относительно-му снижению риска госпитализации больных СД типа 2 по поводу ОИМ на 22% по сравнению с росиглитазоном.

Несмотря на то что пиоглитазон и росиглитазон имеют сходное влияние на углеводный обмен, отчетливо проявляются различия в метаболизме липидов. Анализ в данном исследовании показал, что пиоглитазон способствовал снижению уровня триглицеридов, в то время как в группе росиглитазона наблюдался рост этого показателя. Кроме того, пиоглитазон способствовал повышению холестерина липопротеинов высокой плотности в большей степени, чем росиглитазон. Кроме всего, исследователи обнаружили благоприятные изменения в концентрации и размерах атерогенных частиц холестерина липопротеинов низкой плотности при применении пиоглитазона. Положительное влияние пиоглитазона на липидный обмен был выявлен в ходе исследования PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), в котором участвовало 5238 больных сахарным диабетом типа 2 с макрососудистыми осложнениями в анамнезе. Подключение к терапии диетой, ПССП или комбинацией сахароснижающих препаратов 45 мг пиоглитазона в течение 3 лет повы-

сило уровень ЛПВП на 9%, снизило уровень триглицеридов на 13%. Что особенно интересно, частота смертельных исходов или развитие новых макрососудистых осложнений снизилась на 10% при небольшом повышении частоты развития сердечной недостаточности по сравнению с плацебо (10,8% и 7,5% соответственно).

Вместе с тем необходимо учесть, что подобные исследования имеют потенциальные ограничения, которые должны быть приняты во внимание при интерпретации результатов. В ряде ретроспективных исследований обработка данных осуществлена без рандомизации, и в таком случае сохранялась возможность игнорирования ряда таких факторов риска, как, например, ИМТ, курение, физическая активность и диета.

Обобщая обзор данных наиболее известных публикаций, необходимо еще раз отметить, что небывалый резонанс, вызванный сообщениями о нежелательных явлениях со стороны тиазолидиндионов, касались росиглитазона. О каких-либо новых нежелательных явлениях в отношении пиоглитазона не сообщается. При назначении глитазонов следует тщательно обследовать больного и исключить в первую очередь наличие хронической сердечной недостаточности, а у женщин в менопаузе – остеопороз. Учитывая при назначении глитазонов все противопоказания можно успешно предотвратить развитие серьезных осложнений. 

Список литературы:

- California Healthcare Foundation/ American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for Improving the care of the older person with diabetes mellitus // J Am Geriatr Soc. - 2003; 51:5265-280.
- DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // Ann Intern. Med. -1999; 131: 281-303.
- Gregori F., Ambrosi F., Manfredi S. et al. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. // Diabet Med. -1999; 16(12): 1016-1024.
- Kuusisto J., Mykkanen J., Pyorala K., Laakso M. Non- insulin dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. // Stroke. – 1994; 25(6): 1157-1164.
- Matthaei S., Hamann A., Klein H.H., Benecke H. et al. Association of Metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes // Diabetes. -1999; 40(7): 850-857.
- Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups // Diabetes Care. – 1993; 16 (4): 621-629.
- Patane G., Piro S., Rabuazzo A.M., Anello M. et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells // Diabetes. -2001; 49(5): 735-740.
- Olson D.E., Norris. Diabetes in older adults. Overview of AGS guidelines for the treatment of diabetes mellitus in geriatric population // Geriatrics. - 2004; 59(4): 18-24.
- Rosenstock J. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly: special considerations. // Drugs Aging. – 2001; 18(1): 31-44.
- Shorr R.L., France L.V., Resnick H.E. et al. Glycemic control of older adults with type 2 diabetes: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. // J Am Geriatr Soc. -2000; 48(3):264-267.
- Natan D et al: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetologia. 2006, 49:1711-21.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457–71.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes—an interim analysis. N Engl J Med. 2007 Jul 5;357(1):28-38.
- http://mc.manuscriptcentral.com/pds



РОССИЙСКИЙ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ СЪЕЗД

2008

г. Москва
14-16 марта 2008 г.
Дом ученых РАН,
ул. Пречистенка, 16

1-я МЕДИЦИНСКАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

ФИТОТЕРАПИЯ - 2008

Организаторы:

Министерство здравоохранения и
социального развития РФ

Федеральный НКЭЦ традиционных
методов диагностики и лечения
Росздрава

Российское региональное
фитотерапевтическое общество

ВК "Римизэкспо"



МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

Медицинская кафедра
Cathedra
medicinae

Информационное агентство
Выставочный МОСТ



РЛС

ФАРМОС+



MedLine
С нами Вы будете в курсе!

МОСКОВСКИЕ
Anmeku

Фармацевтический
ВЕСТНИК

РОССИЙСКИЕ
АПТЕКИ

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
ПРОФИЛАКТИКА.

РЕМЕДИУМ

Доктор.Ру



Мобиле
ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

РИМИ
РЭ
ЭКСПО

ВК "РИМИЭКСПО"
Тел./факс: 8-499-737-2301
Тел.: 8-926-2180608
e-mail: info@rimie expo.ru
www.rimie expo.ru

www.remedium.ru • www.uroweb.ru • www.pedurol.ru

Клиническое значение суточного мониторирования гликемии у больных с нарушением углеводного обмена

А.М. ШИЛОВ,
А.С. АВШАЛУМОВ,
Е.Н. СИНИЦИНА,
В.Б. МАРКОВСКИЙ,

ММА им. И.М. Сеченова,
Клиника
Московского института
кибернетической
медицины

Сахарный диабет – эндокринно-обменное заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, сопровождающейся нарушением всех видов обмена веществ, которые обусловлены абсолютной или относительной недостаточностью инсулина, развивающейся вследствие генетической предрасположенностью к воздействию многих эндогенных и экзогенных факторов. Несмотря на значительные успехи в области диабетологии, достигнутые в последние 20 лет, СД стойко занимает третье место по частоте встречаемости среди населения земного шара, после СС и онкологических заболеваний, с тенденцией к удвоению каждые 10-15 лет (3, 4, 7).

Согласно заключению экспертов ВОЗ, представленного в Кейптауне на Всемирном конгрессе диабетологов в 2006 году, к 2025 году прогнозируется рост больных СД до 380 млн человек, что составит 7% от населения земного мира (5, 10).

Согласно современным представлениям о регуляции метаболизма глюкозы, основу патогенеза СД 2 типа составляют два патофизиологических дефекта, контролирующих динамику уровней гликемии:

1. инсулинорезистентность (ИР) – снижение чувствительности к инсулину инсулинозависимых тканей (мышечная, жировая, печеночная);
2. нарушение функции β-клеток поджелудочной железы (десенситизация клеток) (5).

Суммарно, на первом этапе (до-

клиническая форма СД 2 типа) гипергликемия (ГГ) обусловлена снижением потребления глюкозы мышечной, жировой тканями в результате первичной ИР и компенсаторной гиперпродукции глюкозы печенью. В ответ на гипергликемию, для сохранения нормального гомеостатического уровня глюкозы, происходит повышенная секреция инсулина β-клетками поджелудочной железы – гиперинсулинемия (ГИ). Сохраняющаяся или прогрессирующая «первичная» ИР на фоне неадекватной секреции инсулина ведут к развитию нарушения толерантности к глюкозе (НТГ).

На втором этапе хроническая персистирующая ГГ сопровождается глюкозотоксичностью, что способствует развитию вторичной ИР и десенситизации β-клеток поджелудочной железы, с ухудшением их секреторной активности (2, 4, 11).

К моменту клинической манифестации СД 2 типа у большинства пациентов уже присутствуют выше описанные компоненты, при этом **глюкозотоксичность** – неэнзиматическое гликирование белков ведет к развитию нейро-, микро- и ангиопатий, лежащих в основе СС, неврологических, почечных и периферических сосудистых заболеваний. Исследования последних лет указывают на ведущую роль **уровней гликемии натощак и постпрандиальной гипергликемии (1-2 часа после приема пищи)** в процессе гликирования белков при СД (6, 8, 12).

Нарушения метаболизма глюкозы при ИР облигатно сопровождаются повышенным высвобождением

свободных жирных кислот (СЖК) из висцерального депо жировой ткани. Избыточное накопление СЖК в островках поджелудочной железы оказывает липотоксический эффект на функциональную активность β-клеток. В свою очередь, избыточное поступление СЖК в воротную вену печени препятствует адекватной деятельности печени в снижении концентрации инсулина в крови, ведет к прогрессированию ИР и увеличению синтеза атерогенных липопротеидов. Атерогенная дислипидемия при СД 2 типа характеризуется повышением уровня триглицеридов – гипертриглицеридемия (ГТг), увеличением количества высокоатерогенных мелких плотных липопротеидов низкой плотности (ЛПОНП) и снижением антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Фоновая и постпрандиальная ГГ сопровождается интенсивным образованием активных свободных радикалов, которые через окислительные механизмы, связываясь с молекулами липидов, приводят к увеличению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и способствуют раннему развитию атеросклероза, формированию высоких цифр АД, повышению риска ИБС. Гипертриглицеридемия у больных СД 2 типа в два раза увеличивает риск ИБС, снижение уровня ХС ЛПВП – в 4 раза, а при преобладании мелких плотных частиц ХС ЛПНП – в 6 раз (12).

В настоящее время, гипергликемия и гиперинсулинемия рассматриваются как одни из ведущих независимых факторов риска ССЗ, что

позволило Американской кардиологической ассоциации причислить СД 2 типа к сердечно-сосудистым заболеваниям (1, 9, 10).

Так, в Фрамингемском эпидемиологическом исследовании была показана связь нарастания риска застойной сердечной недостаточности у больных СД: у молодых мужчин, страдающих СД, недостаточность кровообращения встречалась в 4 раза чаще, а у женщин с СД – в 8 раз чаще по сравнению с аналогичной возрастной группой пациентов без СД (1, 9, 13). В связи с этим, в январе 2007 года были опубликованы совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации лечения сахарного диабета по комплексному лечению ХСН в сочетании с СД, которые представлены в таблице 1 (10).

В исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) было продемонстрировано, что при естественном прогрессировании СД 2, количество нормально функционирующих β -клеток поджелудочной железы уменьшается со скоростью 5% в год, а повышение уровня гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) на 1% повышает риск смертности, связанный с СД на 21%, развитие ИМ – на 14%, прогрессирование болезней периферических сосудов – на 43%, микрососудистых осложнений – на 37%, экстракции катаракты – на 19%, что требует более тщательного контроля за уровнем гликемии и компенсации углеводного обмена (5, 11, 14).

В соответствии с рекомендациями **European Diabetes Policy Group** приняты более жесткие критерии компенсации углеводного и липидного обменов (таблица 2).

Учитывая патогенетические процессы, лежащие в основе прогрессирования СД и развития его осложнений, тактика лечения должна быть направлена на уменьшение ИР, нормализацию уровней глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии, снижение концентрации Hb_{A1c} до нормы – $\leq 6\%$, коррекцию дислипидемии в сторону антиатерогенности, достижение целевого уровня АД – $\leq 130/85$ мм рт. ст. (3, 7). ➡

Таблица 1. Рекомендации по лечению недостаточности кровообращения у больных СД

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
ИАПФ – препараты первого выбора при СД и дисфункции ЛЖ у пациентов вне зависимости от наличия признаков СН	I	C
Блокаторы AT_1-рецепторов при НК имеют схожие эффекты с иАПФ и могут быть использованы как альтернатива или даже как дополнение к лечению иАПФ	I	C
Селективные β-адреноблокаторы (Бисопролол, Метопролол, Карведилол) рекомендованы как препараты первого выбора пациентам с СД при НК	I	C
Диуретики (особенно петлевые) показаны при симптоматическом лечении СД при НК, обусловленной объемной нагрузкой	IIa	C
Антагонисты альдостерона могут быть добавлены к иАПФ, β -адреноблокаторам и диуретикам при тяжелой НК у пациентов с СД	IIb	C

Таблица 2. Рекомендуемые показатели углеводного и липидного обмена, снижающих риск сосудистых осложнений

Показатель	Низкий риск ангиопатий	Риск микроангиопатий	Риск макроангиопатий
Показатели углеводного обмена			
Hb_{A1c} (%)	$\leq 6,5$	$> 6,5$	$> 7,5$
Гликемия натощак, ммоль/л (мг%)			
В плазме венозной крови	$\leq 6,0$ (≤ 110)	$> 6,0$ (> 110)	$\geq 7,0$ (≥ 125)
В капиллярной крови	$\leq 5,5$ (≤ 100)	$> 5,5$ (> 100)	$\geq 6,0$ (≥ 110)
Постпрандиальная гликемия (2 ч после еды), ммоль/л (мг%)			
В плазме венозной крови	$< 7,5$ (< 135)	$\geq 7,5$ (≥ 135)	$> 9,0$ (> 160)
В капиллярной крови	$< 7,5$ (< 135)	$\geq 7,5$ (≥ 135)	$> 9,0$ (> 160)
Показатели липидного обмена, ммоль/л, (мг.%)			
О ХС	$< 4,8$ (< 185)	4,8-6,0 (185-230)	$> 6,0$ (> 230)
ТГ	$< 1,7$ (< 150)	1,7-2,2 (150-200)	$> 2,2$ (> 200)
ХС ЛПНП	$< 3,0$ (< 115)	3,0-4,0 (115-1550)	$> 4,0$ (> 155)
ХС ЛПВП	$> 1,2$ (> 46)	1,0-1,2 (39-46)	$< 1,0$ (< 39)

# of Excursions*	2	5	8	9
# of High Excursions* <td>2</td> <td>2</td> <td>6</td> <td>4</td>	2	2	6	4
# of Low Excursions* <td>0</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>5</td>	0	4	1	5
Duration Above High Limit	0:55 (10%)	07:25 (31%)	08:40 (79%)	27:00 (57%)
Duration Within Limits	0:05 (10%)	15:05 (63%)	02:00 (16%)	18:00 (39%)
Duration Below Low Limit	0:00 (0%)	01:30 (6%)	00:35 (5%)	02:05 (4%)
Pie Chart Red: Above Limits Green: Within Limits Blue: Below Limits				
Glucose Area Above High Limit (mmol.L*Days)	3,6	6,9	1,9	1,8
Glucose Area Below Low Limit (mmol.L*Days)	0,0	0,8	0,0	0,0

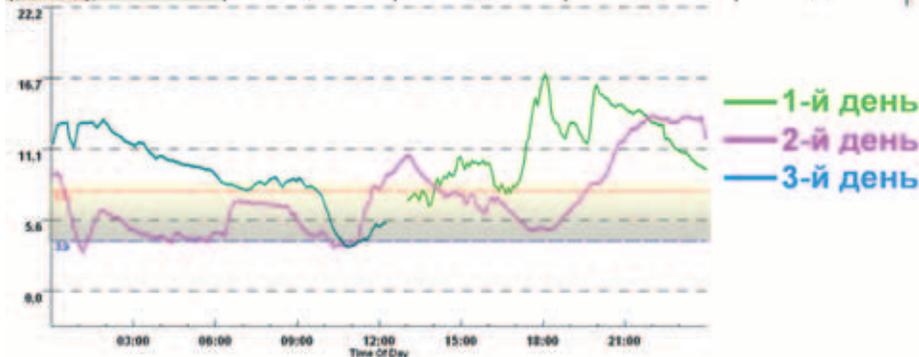


Рисунок 1. Диаграмма и график суточного мониторинрования (3 дня) с расчетом в % выхода из нормальных границ гликемического профиля

Таблица 3. Динамика гликемического и липидного спектра крови до и после лечения

Показатели	До лечения	После лечения (6 месяцев)
ИМТ (кг/м ²)	31,4 ± 2,1	30,1 ± 1,9
Глюкоза натощак (ммоль/л)	8,12 ± 1,42**	6,46 ± 0,9**
Постприандиальная гликемия (ммоль/л)	9,2 ± 0,8**	7,4 ± 0,8**
HbA _{1c} (%)	10,8 ± 1,1***	7,2 ± 0,9***
ОХС (ммоль/л)	5,7 ± 0,6**	4,7 ± 0,5**
Tг (ммоль/л)	2,3 ± 0,3***	1,4 ± 0,3***
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,8 ± 0,4**	2,9 ± 0,3**
ХС ЛПВП (ммоль/л)	0,86 ± 0,04*	1,1 ± 0,1*
ИА	5,6 ± 0,5**	3,3 ± 0,29***

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Контроль гликированного гемоглобина достаточно осуществлять раз в 3 месяца, т.к. этот показатель изменяется в течение длительного периода времени, соответствующего длительности жизни эритроцитов.

Контроль гликемии обычно осуществляется с помощью индивидуальных глюкометров, но как показывает практика, точечные измерения не дают полноценной картины колебаний гликемии в течение суток. Особенно проблематично выявить скрытую гипогликемию в ночное время, которая может спровоцировать комплекс патологических реакций с развитием «рикошетной» гипергликемии.

В последние годы в практическую медицину активно внедряются методы длительного мониторинга

уровня глюкозы – Continuous Glucose Monitoring System (CGMS), которые позволяют идентифицировать периоды спонтанной постприандиальной гипергликемии и скрытой гипогликемии. Эти методы, в сопоставлении с почасовым дневником пациента, обеспечивают информацию о направлении, величине, продолжительности, частоте и причинах изменений глюкозы в крови, позволяя, таким образом, более адекватно осуществлять контроль за течением болезни и лечением больных СД.

Система постоянного мониторинга уровня глюкозы – CGMS – дает возможность круглосуточно (288 раз в сутки) контролировать уровни гликемии, на протяжении 3-4 дней, с количественным анализом и графическим представлением полученных результатов, что позволяет лечащему врачу, в сопоставлении с дневником пациента, составить четкое представление о характере метаболизма глюкозы в организме и наметить рациональные пути лечения. Система постоянного мониторинга уровня глюкозы – CGMS – состоит из монитора (аппарата), блока соединения с компьютером, программного обеспечения и одноразового сенсора. Сенсор фиксируется подкожно сроком до 3-4 дней, тестирование глюкозы происходит автоматически в интерстициальной жидкости 288 раз в сутки. Перед установкой датчика-сенсора врачом индивидуально задаются допустимые границы колебаний гликемии (диапазон компенсации). Результаты записываются в память монитора и через 3-4 дня врач, анализируя информацию, корректирует дозы инсулина и схему лечения. При расшифровке данных врач и пациент получают графики изменения гликемии на протяжении суток, по которым компьютерная программа высчитывает процент отклонений регистрируемых параметров глюкозы как «гипогликемия» или «гипергликемия» (рисунок 1).

Под нашим наблюдением находилось 75 пациентов с СД 2 типа, которым в программу обследования и до и после лечения (через 3 и 6 месяцев) была включена система непрерывного мониторинга

уровня глюкозы – **CGMS GOLD**.

При мониторинге исследования состояния углеводного обмена для каждого пациента в память прибора задавались параметры допустимых колебаний уровня гликемии: нижняя граница на уровне 3,8-4,0 ммоль/л, верхняя граница – 7,8-8,1 ммоль/л. Отклонения ниже минимального порога в программе оценивались как гипогликемические состояния, отклонения выше допустимого порога – как гипергликемические состояния и рассчитывались в процентах.

Среди 75 пациентов с СД 2 типа было 26 женщин (34,7%) и 49 мужчин (65,3%). Возраст пациентов колебался от 45 до 60 лет и в целом по группе больных СД 2 типа средний возраст составил 54,8 ± 3,8 лет, статистически не отличался в подгруппах (женщины, мужчины). Длительность анамнеза заболевания с момента постановки диагноза СД 2 типа не превышала 5 лет и в среднем составила 3,9 ± 0,8 лет.

На момент первичного обследования только у 9 пациентов СД 2 типа (12%) показатели мониторинга гликемического профиля и уровень гликированного гемоглобина (не более 6,5%) соответствовали критериям компенсации, что позволило не проводить коррекции терапии сахароснижающими препаратами.

В зависимости от исходного суточного колебания уровней гликемии (по данным первичного мониторинга) определяли режим приема инсулиновых сенситайзеров – бигуанидов (начальная доза метформина – 850 мг/сутки). Через 5-7 дней при отсутствии побочного эффекта со стороны желудочно-кишечного тракта дозу метформина увеличивали до 1000-2000 мг/сут. К инсулиновым сенситайзерам добавляли комплексную терапию: фибраты (Трайкор 145 мг, 1-2 раза в сутки), антиоксиданты (Актовегин 800-1000 мг/сутки), гепатопротекторы (Гептрал 400 мг, 1-2 раза в сутки, липоевая кислота 0,025 г, 2-3 раза в день).

Результаты обследования до и после лечения (6 месяцев) представлены в таблице 3.

В группе обследуемых больных СД 2 типа индекс массы тела

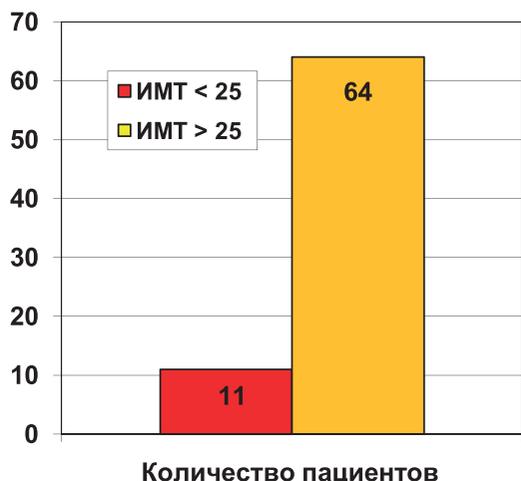


Рисунок 2. Диаграмма количественного распределения больных СД 2 типа с избыточной массой тела

> 25,0 мМоль/л был зарегистрирован у 64 пациентов (85,3%), в среднем составил $31,4 \pm 2,5$ мМоль/л (рисунок 2).

К концу контрольного исследования у 71 пациента (94,7%) по данным суточного мониторинга гликемии удалось достигнуть компенсации углеводного обмена – минимальных колебаний гликемического профиля в пределах допустимых границ (рисунок 3).

Согласно данным, представленным в таблице 3, к концу лечения отмечена статистически не достоверная тенденция к снижению ИМТ на 4,1%, показатели уровня сахара натощак и постпрандиальной гликемии суммарно по группе статистически достоверно снизились соответственно на 20,4% и 19,6% ($p < 0,01$). Средний показатель HbA_{1c} при первичном обследовании больных СД 2 типа равнялся $10,8 \pm 1,1\%$, к концу контрольного обследования после лечения уровень HbA_{1c} в целом по группе снизился на 31,5% (до $7,4 \pm 0,8\%$).

Аналогично к концу контрольного срока лечения отмечена статистически достоверная положительная динамика со стороны липидного спектра крови: уровень триглицеридов снизился на 39,1% (от $2,3 \pm 0,3$ ммоль/л до $1,4 \pm 0,3$ ммоль/л, $p < 0,001$); концентрация ХС ЛПВП увеличилась на 27,3% (от $0,86 \pm 0,04$ ммоль/л до $1,1 \pm 0,1$ ммоль/л, $p < 0,01$), что суммарно привело к снижению ИА на 41,1% ($p < 0,001$).

Таким образом, суточное мониторирование уровней гликемии позволяет объективно оценить характер и уровни колебаний гликемического профиля, корректно определить схему лечения СД 2 типа сахароснижающими препа-

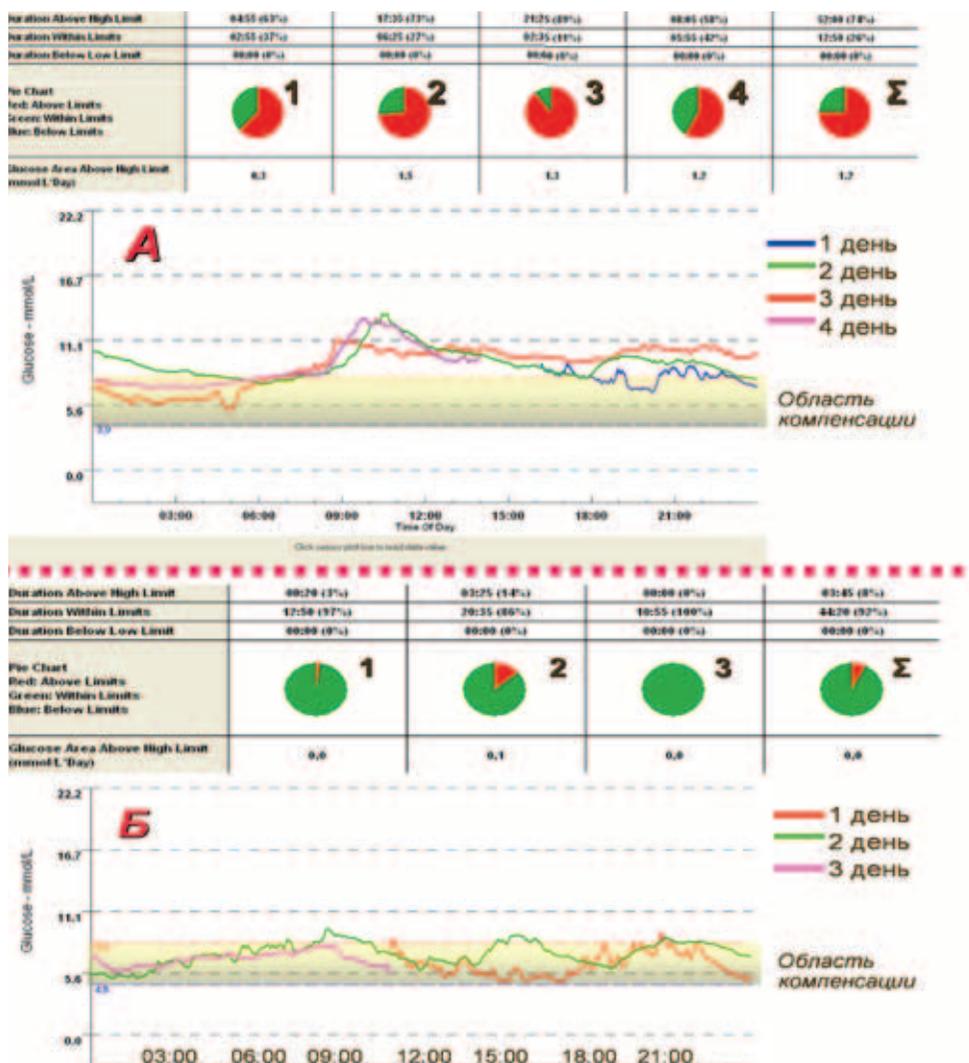


Рисунок 3. Динамика суточного мониторирования гликемического профиля до (А) и после (Б) лечения (6 месяцев) у больного М. 56 лет

ратами (бигуаниды), а в сочетании с гепатопротекторами (Гептрал, липоевая кислота), гиполипидемическими (фибраты) и антиоксидант-

ными препаратами (Актовегин), добиться эффективной компенсации и предупредить сосудистые осложнения при этой патологии. **ЭФ**

Список литературы:

- Александров А.А. Недостаточность кровообращения, сахарный диабет и В-блокаторы. РМЖ. 2007, Т15, № 9, 727-730.
- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Москва. 2003;
- Балаболкин М.И., Кремникова В.М., Клебанова Е.М. Бигуаниды: антигипергликемическое и вазопроTECTИВНОЕ действие. Consilium medicum. 2003, Т 5, № 9, 487-491.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. Москва. 2003.
- Кондратьева Л.В., Исакова М.Р. Пути коррекции патогенетических звеньев при сахарном диабете 2 типа: препараты сульфонилмочевины и бигуаниды. РМЖ. 2007. Т 12, № 22, 1630-1635.
- Мычка В.Б., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета типа 2. Consilium medicum. 2003, Т 5, № 9, 504-509.
- Califf R.M. Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapies. Eur. Heart J. Supplements. 2003, 5 (Suppl. C), 13-18.
- Curtis J., Wilson C. Preventing type 2 diabetes mellitus. J. Am. Board. Fam. Pract. 2005, 18 (1), 37-43.
- De Groote P., Lamblin N., Mouquet F. and all. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. Eur. Heart J. 2004, 25, 656-662.
- European Heart Journal. 2007, Volum 28, № 1.
- Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta – cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetologia. 2003, Vol. 46, № 1, 3-19.
- Sowers J.R., Epstein M., Frohlich E.D. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. An Update. Hypertension. 2001, 37, 1053-1059.
- Thrainsdottir I.S., Aspelund T., Hardason T. and all. Glucose abnormalities and heart failure prognosis in population based Reykjavik Study. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2005, 12, 465-471.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br. Med. J. 1988, 317, 703-713).



Глубокоуважаемые коллеги!



Приглашаем Вас принять участие в работе XII ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН и Всероссийской конференции молодых ученых.

В научную программу Сессии включен широкий спектр актуальных вопросов современной сердечно-сосудистой хирургии, кардиологии, анестезиологии-реаниматологии, сестринского дела. Приглашаем вас выступить с докладами, принять активное участие в дискуссиях, посвященных развитию сердечно-сосудистой хирургии в России. Заявки на проведение во время сессии сателлитных симпозиумов и конференций Оргкомитет принимает до 1 марта 2008 г. В научную программу XII Сессии планируется включить лекции ведущих российских и зарубежных специалистов. В рамках конференции проводится конкурс на лучшую научную работу, представленную молодыми учеными.

121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, 135
Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН
Гриневой Наталье Владимировне
Телефоны Оргкомитета: (495) 414-7734, 414-7586, 414-7571
Факс: (495) 414-7668, 414-7976
Сайт в Интернете: www.bakulev.ru
E-mail: org_ncssh@mail.ru

План научных мероприятий НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН на 2008 год

14 февраля	Научно-практическая конференция «Сердечно-сосудистая хирургия – перспективы развития в XXI веке» (в рамках Международного Медицинского форума «Индустрия здоровья»)
14 февраля – 14 марта	Сертификационный курс по детской кардиологии с конференцией (в режиме многоточечной видео-конференцсвязи) «Актуальные вопросы детской кардиологии – легочная гипертензия при ВПС»
18 – 20 мая	XII Ежегодная научная сессия Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Всероссийская конференция молодых ученых лекция А.Н. Бакулева лекция В.И. Бураковского
14 – 26 мая	X международная школа по телемедицине
29 – 30 мая	VI Международная конференция «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии»
23 – 25 июня	X Московский международный курс по рентгеноэндоваскулярной хирургии врожденных и приобретенных пороков сердца, коронарной и сосудистой патологии
6 – 17 октября	X Всероссийская школа-семинар с международным участием «Клиническая электрофизиология, интервенционная и хирургическая аритмология»
16 – 26 октября	XI международная школа по телемедицине
9 – 12 ноября	XIV Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов

ОРГКОМИТЕТ

Руководитель группы по организации съездов, конференций и симпозиумов Наталья Владимировна Гринева
Тел.: 414-77-34. Факс.: 414-76-68. E-mail: org_ncssh@mail.ru. Сайт: www.bakulev.ru

НА ВСЕХ ФОРУМАХ ПРОВОДЯТСЯ ВЫСТАВКИ МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ И ФАРМПРЕПАРАТОВ.

ПРИНИМАЮТСЯ ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ЗАЯВКИ В ПРОИЗВОЛЬНОЙ ФОРМЕ

ТЕЛ/ФАКС: 414-7974 / 7980. E-mail: be-medtech@mail.ru

ДИРЕКТОР ВЫСТАВКИ – ВАЛЕРИЙ ИВАНОВИЧ ГОЛУБЕВ



26 марта 2008 года в конференц-зале МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского состоится уникальная научно-практическая медицинская конференция

Актуальные вопросы эндокринологии в работе врача общей практики, участкового терапевта и эндокринолога

Конференция проходит при поддержке:

- Министерства здравоохранения и социального развития Московской области;
- Московского областного научно-исследовательского клинического института (МОНИКИ) им. М.Ф. Владимирского;
- кафедры терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

В конференции примут участие руководители подмосковных ЛПУ, заведующие терапевтическими отделениями поликлиник, врачи общей практики амбулаторно-поликлинического сектора городов Московской области, эндокринологи, участковые терапевты ЛПУ Московской области.

Тел. орг. комитета: +7 (495) 346 92 56

synopsis-research@rambler.ru

http://www.medresearch.ru/moniki_2008.php#

Адрес МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского: Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

ПЕРВЫЙ В РОССИИ ЕЖЕГОДНЫЙ СПРАВОЧНИК КАЛЕНДАРЬ



МЕДИЦИНСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ РОССИИ НА 2008 ГОД
(5-Е ИЗДАНИЕ), 3 КНИГИ

В справочнике представлена информация о медицинских выставках, конгрессах, форумах, конференциях России на 2008г (более 1000 мероприятий) с указанием даты и места проведения, а также координат организаторов – книга 1-я (часть 1-я) – ХРОНОЛОГИЯ. ТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ по разделам медицины-книга 2-я (часть 2-я). Медицинские мероприятия ДВУХ СТОЛИЦ – книга 3-я (часть 3-я).

ПРИНИМАЮТСЯ ЗАЯВКИ
НА ПРИОБРЕТЕНИЕ СПРАВОЧНИКА-2008 г.
НА 3 КНИГИ ИЛИ НА ЛЮБУЮ ИЗ ТРЕХ
ПОДПИСЧИКАМ ПО Е.МАИЛ ВЫСЫЛАЕТСЯ ПЛАН
МЕРОПРИЯТИЙ НА 1-Й КВАРТАЛ 2008 г.

**ВЫШЕЛ
В СВЕТ!**

ММ МЕДЛАЙН
Media

Учредитель и издатель:
Информационное агентство
«Медлайн-Медиа», Санкт-Петербург

194017, Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 98, к. 1, офис 411
т/ф.: (812) 702-47-72, 552-76-57; т. (812) 947-25-56
e-mail: mmk@medline-m.spb.ru, www.medline-media.spb.ru



IV Всероссийская
научно-практическая конференция
**«Гипертоническая болезнь
и вторичные артериальные гипертонии»**

МОСКВА, 4-5 МАРТА 2008 ГОДА

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в IV Всероссийской научно-практической конференции «Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертонии». Предшествующие конференции продемонстрировали все возрастающий интерес к проблеме артериальной гипертонии не только кардиологов и терапевтов, но и представителей смежных специальностей – эндокринологов, неврологов, нефрологов. Опыт последней конференции, проведенной в 2007 году в Казани, показал эффективность объединения усилий специалистов работающих в области клинической и экспериментальной кардиологии.

На предстоящей конференции, которая будет проходить в Москве, в фокусе внимания будут находиться вопросы своевременной диагностики и лечения гипертонической болезни и симптоматических артериальных гипертензий, как важнейшего условия снижения сердечно-сосудистого риска. Достижения научного прогресса в области изучения механизмов повышения артериального давления, выявления поражения органов-мишеней, результаты последних многоцентровых исследований, новые Европейские рекомендации по артериальной гипертонии и многие другие вопросы станут предметом активного обсуждения на будущей конференции.

Председатель секции ВНОК по Артериальной гипертонии,
Руководитель отдела системных гипертензий
РКНПК Росмедтехнологий

Профессор И.Е. Чазова

**Место проведения конференции: ФГУ РКНПК Росмедтехнологий,
г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, проезд до ст. м. «Молодежная»,
далее автобус или маршрутное такси № 660
до остановки «Кардиологический центр».**



Организаторы

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Федеральное агентство по высокотехнологичной медицинской помощи
ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий
Российское общество акушеров-гинекологов
Российская ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
Европейское Общество гинекологов-онкологов (ESGO)
Европейская ассоциация по цервикальному раку (ECCA),
Европейская Федерация по кольпоскопии (EFC)

Международная научно-практическая конференция

Профилактика рака

шейки матки:

Взгляд в будущее

31 марта - 3 апреля 2008 г.



Москва

Российская академия государственной
службы при Президенте РФ

Параллельно конференции будет проходить специализированная тематическая выставка медицинской продукции, к которой приглашаются все компании-производители и дилеры широкого спектра оборудования, техники, лекарственных препаратов, применяемых для диагностики, лечения и профилактики рака шейки матки.

Тел.: (495) 938-9211
Факс: (495) 938-2458

e-mail: expo@mediexpo.ru
<http://www.mediexpo.ru>



ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- 1. Компания «Медфорум-ПР»:** организация PR-мероприятий, акций, специализированных премий, шоу, лончей препаратов, корпоративных праздников. Event-менеджмент в сфере медицины, фармации, космецевтики.
- 2. Компания «Медфорум-ЕХРО»:** организация выставок, международных конференций, симпозиумов, научных школ в России и странах СНГ для врачей различных специальностей, провизоров и фармацевтов.

3. Туристическое агентство, деловой туризм – организация программ делового туризма с посещением международных выставок в страны ЕС, Азии, Африки. Проведение акций, конкурсов с производителями, дистрибьюторами, аптечными сетями.

4. Центр корпоративного обучения и консалтинга: проведение бизнес-тренингов, мастер-классов для сотрудников аптек, косметических центров, фармацевтических компаний в Москве, Санкт-Петербурге, регионах России. Учебные центры в Краснодаре, Екатеринбурге, Ростове-на-Дону, Нижнем Новгороде.

5. Партнерские программы по проведению аналитических, социологических и маркетинговых исследований фармацевтического, косметологического и медицинского рынков. Партнерские программы по созданию программ лояльности с участием аптечных сетей в регионах России.



6. Издательский дом «Медфорум» выпускает 3 категории журналов:

- серия **«Эффективная фармакотерапия»** – для врачей узких специальностей – акушеров и гинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, урологов, онкологов;
- журнал **«Вестник семейной медицины»** – издание Всероссийской ассоциации врачей общей практики для врачей первичного звена здравоохранения;
- ежемесячный журнал **«Аптечный бизнес»** для аптек и аптечных сетей с ежемесячным электронным приложением на CD «ФАРМ-ИНФОРМ».



Программа ОСТЕОПОРОЗУ – НЕТ!

ОДНА ТАБЛЕТКА В МЕСЯЦ
Бонвива
ибандроновая кислота
Одна единственная!



- мощная защита от постменопаузального остеопороза¹
- доказанная эффективность против переломов^{1,4}
- особый комфорт приема всего одной таблетки в месяц^{2,3}
- препарат, который предпочли пациентки²

БИБЛИОГРАФИЯ.1. Chesnut CH III, et al Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004;19:1241-1249. 2. Emkey R, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). Current Medical Research and Opinion 2005; 21(12): 1895-1903. 3. Pyon EY. Once-monthly ibandronate for postmenopausal: a review of a new dosing regimen. Clin Ther. 2006 Apr;28(4):475-90. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата БОНВИВА

Инструкция по медицинскому применению препарата (в сокращении) БОНВИВА (ибандроновая кислота). Регистрационный номер: ЛС-001348. Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг. Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат. Показания. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов. Способ применения и дозы. Внутрь, 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц, за 60 мин до первого приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема Бонвивы. Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. Не отмечено увеличения частоты нежелательных эффектов со стороны верхних отделов у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении признаков и симптомов возможного поражения пищевода следует прекратить прием Бонвивы и обратиться к врачу. Особые указания - до начала применения препарата Бонвива следует скорректировать гипокальциемию. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина Д. 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. Противопоказания. Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. С осторожностью - тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Условия отпуска из аптек. По рецепту. Форма выпуска. 1 или 3 таблетки в блистер.

Горячая линия:

8 495 785 05 78 8 800 200 05 78

(Москва, звонок бесплатный) (Россия, звонок бесплатный)

www.osteoporosu.net

Для получения дополнительной информации обращайтесь в компании



GlaxoSmithKline
Представительство в России:
Россия, 121614, Москва
ул. Крылатская, дом 17, корп.3
Тел.: +7(495) 777-89-00
Факс: +7(495) 777-89-01
www.glaxosmithkline.ru



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Тел.: + 7 (495) 229-29-99
Факс: + 7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

Один раз в день...



**ИСПОЛЬЗУЙТЕ ЛЕВЕМИР® ОДИН РАЗ В ДЕНЬ
для пациентов с СД 2 типа, которые
нуждаются в базальном инсулине**

Левемир® — оптимальный базальный инсулин

- Длительность действия до 24 часов при однократном введении¹
- Подавляющее большинство пациентов с СД 2 типа получают Левемир® один раз в день^{2,3}

Ссылки: 1. Klein O, Lyngø J. et al. Insulin detemir and insulin glargine: similar time-action profiles in subjects with type 2 diabetes. American Diabetes Association: 66th Annual Scientific Session, 2006. Washington DC, Oral presentation 325-OR. 2. A. Dornhorst, F.O. Hernandez et al, IDF 2006 Poster Book, Poster 370 3. Liebl et al, Diabetes 2006, 55 (suppl. 1): A123

Представительство компании Ново Нордиск А/С
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, 38
Телефон: (495) 956 11 32, факс: (495) 956 50 13
www.novonordisk.ru www.novonordisk.com

ООО «Ново Нордиск»
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, 38
Телефон: (495) 956 11 32, факс: (495) 956 50 13
www.novonordisk.ru www.novonordisk.com



жить, побеждая диабет!



Левемир® ФлексПен®
(инсулин детемир)