

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

4
2012

эндокринология

Тема номера: итоги VI Всероссийского конгресса эндокринологов

Академик И.И. ДЕДОВ о персонализированной медицине:
«Завтра нам хотелось бы иметь лекарства, ориентированные
на узкий профильный сегмент пациентов»

Ожирение – неинфекционная эпидемия XXI века

Новые подходы в самоконтроле и лечении сахарного диабета

Управление рисками при сахарном диабете: проблема гипогликемии

Индивидуализация врачебной тактики в терапевтическом алгоритме
СД 2 типа

Как добиться успеха в терапии СД 2 типа: новые возможности
в лечении ингибиторами DPP-4

От молекулярных механизмов до неврологических последствий
гипергликемической памяти

А также:

Комбинированная терапия на старте лечения сахарного диабета

Применение комбинации бета-адреноблокатора и диуретика
при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме у женщин

Проблемы длительной терапии хронических заболеваний:
комплаенс – отказ от терапии – мотивация к лечению

23–25 сентября 2012 г.

в г. Санкт-Петербурге на базе гостиницы
«Кортъярд Марриотт Санкт-Петербург
Пушкин Отель»
(наб. канала Грибоедова, 166)

Российская ассоциация по остеопорозу
проводит ФОРУМ ОСТЕОПОРОЗА,
включающий следующие мероприятия
с международным участием:

- 23 сентября** – Второй Саммит организаций по остеопорозу стран Восточной Европы и Центральной Азии с участием представителей Международного Фонда остеопороза, а также ассоциаций по остеопорозу Российской Федерации, Украины, Белоруссии, Молдовы, Литвы, Армении, Грузии, Казахстана, Азербайджана, Узбекистана, Таджикистана и Киргизии.
- 24 сентября** – научно-практическая конференция «Остеопороз – важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века». Для участия в конференции приглашаются врачи г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области.
- 25 сентября** – совещание центров остеопороза, на которое приглашаются по два представителя центров остеопороза России.

Будут изданы материалы Форума остеопороза.
Вся информация есть на сайте www.osteoporoz.ru



International Osteoporosis
Foundation



ФОРУМ ОСТЕОПОРОЗА

Санкт-Петербург 23–25 сентября 2012 г.



По вопросам участия в мероприятии обращаться:
m_starostina@mail.ru, Nikitinskaya0x@yandex.ru

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

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

Редакция журнала:
шеф-редактор О. ПАРПАРА
пишущий редактор С. ЕВСТАФЬЕВА
корректор Е. САМОЙЛОВА
дизайнер Т. АФОНЬКИН
фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

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

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

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

Тираж: 17 500 экз.

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

Содержание

Медицинский форум

*VI Всероссийский конгресс эндокринологов с международным участием
«Современные технологии в эндокринологии»*

Модернизация отечественного здравоохранения – вектор на персонализированную медицину	2
Новые подходы в самоконтроле и лечении сахарного диабета	4
Ожирение – неинфекционная эпидемия XXI века	12
Новый глюкометр One Touch® SelectSimple™ со звуковыми сигналами: удобство и точность измерения	20
Как добиться успеха в терапии СД 2 типа: новые возможности в лечении ингибиторами ДПП-4	24
Индивидуализация врачебной тактики в терапевтическом алгоритме сахарного диабета 2 типа	34
От молекулярных механизмов до неврологических последствий гипергликемической памяти	42

Клинические исследования

Л.В. ПЛЯШКО, Н.Л. ТИТОВА, Н.М. ЗВЕРЕВА Применение комбинации бета-адреноблокатора и диуретика при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме у женщин	56
--	----

Клиническая эффективность

Е.В. БИРЮКОВА Комбинированная терапия на старте лечения сахарного диабета	60
--	----

Лекции для врачей

А.С. АВЕДИСОВА Проблемы длительной терапии хронических заболеваний: комплаенс – отказ от терапии – мотивация к лечению	64
Литература	71



Модернизация отечественного здравоохранения – вектор на персонализированную медицину



27–31 мая 2012 г. в Москве состоялся VI Всероссийский конгресс эндокринологов, в работе которого приняли участие более 1300 специалистов из 15 стран мира. С пленарным докладом «Персонализированная медицина» выступил президент Российской ассоциации эндокринологов, главный внештатный специалист-эксперт эндокринолог Минздрава России, президент Российской академии медицинских наук, академик РАН и РАМН Иван Иванович ДЕДОВ. Актуальность проблемы обусловлена необходимостью приблизить медицинскую помощь к индивидуальным особенностям каждого человека, что во многом зависит от генетического профиля пациента. Персонализированная медицина, основанная на фармакогенетике, позволит прогнозировать фармакологический ответ на лекарственное средство и, следовательно, индивидуализированно подходить к выбору терапии.

Как отметил в начале своего выступления академик И.И. Дедов, персонализированная медицина представляет собой такой подход к медицинской практике, при котором решения принимаются на основании фармакокинетических и фармакогеномных сведений. Бесспорно, универсальное лечение подходит далеко не всем пациентам. Например, для 38% больных неэффективным является лечение антидепрессантами, для 40% – лечение препаратами от астмы, для 43% – терапия противодиабетическими средствами, для 50% – средствами для лечения артрита и т.д. Среди основных причин смертности в США (по данным за 2009 г.) в пятерку лидеров входят

сердечно-сосудистые заболевания, рак, инсульт, легочные болезни и лекарственная смерть, наступившая в результате некорректно назначенной терапии.

Какова структура перехода на персонализированную медицину? Еще вчера врач имел в своем распоряжении ограниченное количество лекарств «на все случаи жизни», их эффективность и безопасность были весьма сомнительными. Сегодня в его арсенале – «хиты продаж», ориентированные на широкий спектр заболеваний, но при этом 50% пациентов не достигают целевых показателей и имеет место значимое количество нежелательных явлений. «Завтра нам хотелось бы иметь лекарства, ориентированные на узкий

профильный сегмент пациентов. Причем разделение на сегменты должно производиться на основе анализа генома. На фоне терапии таким лекарством должен отмечаться лучший из возможных эффектов при минимуме нежелательных явлений. Вот такую задачу ставит мировое медицинское сообщество перед производителями лекарственных средств», – уточнил Иван Иванович Дедов. Сегодня практикуется следующая схема ведения больного: постановка диагноза, назначение терапии с последующим наблюдением больного, а при неэффективности лечения – смена терапии. Оптимальным представляется следующий подход: выявление групп риска и полномасштабный геном-



VI Всероссийский конгресс эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии»

ный скрининг с последующим наблюдением людей, находящихся в группе риска. По словам академика И.И. Дедова, в этом году планируется открыть три площадки для проведения полномасштабного секвенирования, одна из которых будет создана на базе ФГБУ «Эндокринологический научный центр». Это стало возможным в том числе и потому, что за последнее десятилетие существенно снизилась стоимость секвенирования: если 10 лет назад стоимость секвенирования одного генома составляла 100 тыс. долларов США, то сегодня – уже 1 тыс. долларов, а в самом ближайшем будущем она снизится до 200 долларов.

Каково сегодняшнее состояние персонализированной медицины? Оценить его позволяют следующие данные:

- 33 фармакогеномных биомаркера указаны на рекомендациях лекарственных средств, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (United States Food and Drug Administration, FDA);
- 50% всех методов лечения в раннем клиническом исследовании и 30% в поздних клинических исследованиях основаны на данных о биомаркерах;
- 30% всех проинспектированных биофармацевтических компаний требуют, чтобы все исследуемые лекарственные средства содержали биомаркеры;
- 50% клинических испытаний собирают ДНК пациентов, чтобы помочь в выявлении биомаркеров;
- за последние 5 лет отмечается 75-процентное увеличение инвестиций различными отраслями промышленности в персонализированную медицину.

Персонализированная медицина напрямую связана с генетическим консультированием. Для многих эндокринных заболеваний уже выявлен генетический маркер. Сегодня ученые проводят анализ

генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сахарному диабету 2 типа, идет поиск комбинаций, способствующих риску развития сосудистых осложнений.

Россия вошла в число стран-участниц международного проекта «Протеом человека», который является продолжением проекта «Геном человека». Основная цель проекта «Протеом человека» в медицине заключается в поиске белков-биомаркеров для создания методов ранней диагностики заболеваний. Российским ученым предстоит изучить 18-ю хромосому – это 285 генов, 30 тысяч белков и 350 заболеваний (болезни Паркинсона и Альцгеймера, шизофрения, диабет, колоректальный рак и рак поджелудочной железы, ревматоидный артрит, остеосаркома и пр.).

На сегодняшний день в России ежегодно проводится свыше 20 тысяч процедур молекулярной диагностики, в том числе доклинической и пренатальной, для выявления болезней с генетической предрасположенностью более 10 тысяч форм (25% всех больничных коек). В НИИ РАМН осуществляется диагностика свыше 1 тыс. хромосомных болезней, более 300 наследственных синдромов и болезней обмена веществ. Так что персонализированная профилактика заболеваний – это оформление «генетического паспорта».

Благодаря молекулярной генетике открываются огромные возможности в лечении и предотвращении врожденных заболеваний. Если родители здоровы, но являются носителями патологического гена, им целесообразно проводить процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с преимплантационной генетической диагностикой методами FISH (fluorescent in situ hybridization – флуоресцентная гибридизация in situ) и ПЦР (полимеразная цепная реакция), как это уже практикуется в ФГБУ «Эндокринологический научный центр». Генетическая

диагностика позволяет дифференцировать эмбрионы, отбраковывая больные эмбрионы и эмбрионы-носители гена с мутацией, и выбирать здоровый эмбрион, который имплантируется в матку. Таким образом, рождается здоровый ребенок.

Сегодня, отметил академик И.И. Дедов, здравоохранение в целом находится в критической ситуации, его современное состояние можно охарактеризовать такими признаками, как дороговизна, инертность, неэффективность, сосредоточенность на использовании универсальных методов лечения даже на поздних стадиях болезней. Выход из сложившейся ситуации один – переход на персонализированную медицину.

Академик И.И. Дедов перечислил основные составляющие персонализированной медицины:

- предсказательная индивидуальная диагностика на основе геномики, то есть статистическая вероятность возникновения того или иного заболевания с последующей разработкой персонализированной профилактики заболеваний с высокой степенью вероятности их возникновения;
- ранняя индивидуальная диагностика заболеваний на основе протеомных и метаболомных биомаркеров;
- подбор индивидуальных схем лечения и контроль эффективности действия лекарств на основе геномных предсказаний и терапевтического лекарственного мониторинга.

Персонализированная медицина должна стать совместным проектом врачей, ученых, производителей, а также государства и общества в целом. В заключение академик И.И. Дедов подчеркнул, что для реализации поставленной задачи в самое ближайшее время необходимо разработать дорожную карту «Персонализированная медицина социально значимых болезней» и создать научно-исследовательский консорциум «Персонализированная медицина». 🌐

Эндокринология



Новые подходы в самоконтроле и лечении сахарного диабета

28 мая 2012 г. в рамках VI Всероссийского эндокринологического конгресса состоялся симпозиум «Новые подходы в самоконтроле и лечении сахарного диабета» при поддержке компании Roche Diagnostics. В ходе симпозиума были рассмотрены вопросы эффективности структурированной программы самоконтроля с использованием системы Акку-Чек 360° в управлении гликемическим профилем у больных сахарным диабетом 2 типа, возможности калькулятора болюса Акку-Чек Комбо в поддержании нормогликемии у беременных, а также у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.



Профессор
И.Ю. Демидова

Самоконтроль гликемии у больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа является неотъемлемой составляющей успешной терапии заболевания. Как отметила в начале своего выступления д. м. н., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова профессор И.Ю. ДЕМИДОВА, больные СД 2 типа, не проводящие самоконтроль гликемии, не

Роль структурированного самоконтроля в достижении компенсации сахарного диабета 2 типа

смогут достичь индивидуальных целей терапии и, следовательно, будут «обречены» на хроническую декомпенсацию СД, развитие и прогрессирование его осложнений, преждевременную инвалидизацию и смерть. Самоконтроль в том виде, как его сегодня проводят больные, не позволяет ни врачу, ни пациенту качественно оценить истинное состояние углеводного обмена, эффективность сахароснижающих средств, правильность питания и режима физических нагрузок, а соответственно – принять адекватное решение по оптимальной коррекции терапии.

«Каковы же реалии самоконтроля среди больных СД 2 типа? Данные, полученные в одной из московских поликлиник, показали, что из пациентов с СД 2 типа, приходивших в течение недели на обычный прием, 17,9% не имеют личного глюкометра, 89% не ведут

дневник самоконтроля, – комментирует Ирина Юрьевна. – Лишь в единичных случаях частота самоконтроля составляет два раза в день. Обычно измеряется параметр гликемии натощак, результативный самоконтроль не проводит ни один пациент».

Тем не менее процедуру самоконтроля гликемии вполне можно оптимизировать путем проведения структурированного тестирования гликемии в определенное время (и/или ситуациях) с частотой, достаточной для получения информативных результатов, необходимых для коррекции лечебной тактики и достижения индивидуальных целей терапии. С этой целью компанией Roche Diagnostics разработана структурированная программа для анализа гликемического профиля Акку-Чек Коннект. Основой для эффективного управления гликемией являются данные са-



Симпозиум компании Roche Diagnostics

«Новые подходы в самоконтроле и лечении сахарного диабета»

моноконтроля пациента, которые предоставляются в определенном виде. Именно этот этап в системе Акку-Чек Коннект продуман до мелочей. В течение трех дней подряд пациент семь раз в сутки измеряет гликемию: натощак, через 2 часа после завтрака, перед обедом, через 2 часа после обеда, перед ужином, через 2 часа после ужина, перед сном. Такой режим тестирования гликемии позволяет полностью отобразить базальную и постпрандиальную гликемию в течение трех суток подряд. Результаты тестирования пациент переносит в специальную форму для анализа данных самоконтроля Акку-Чек 360° (рис. 1), заполненная форма передается врачу. Полученную информацию врач анализирует пошагово:

- ✓ Шаг 1. Выявление гликемических пиков в зависимости от уровня приоритета:
 - приоритет 1. Гипогликемия (< 3,9 ммоль/л). Выявить и устранить гипогликемию до любых других действий. Обращать внимание на гликемию < 4,5 ммоль/л для выявления гипогликемического риска;
 - приоритет 2. Гипергликемия натощак. Выявить и постепенно добиться целевого уровня;
 - приоритет 3. Постпрандиальная гипергликемия;
 - приоритет 4. Препрандиальная гипергликемия.
- ✓ Шаг 2. Определить время и частоту появления гликемических пиков.
- ✓ Шаг 3. Выявить возможные причины гликемических пиков.
- ✓ Шаг 4. Предпринять действия, направленные на ликвидацию гликемических пиков.

Профессор И.Ю. Демидова особо подчеркнула, что врачу следует приступить к работе над каждой

АККУ-ЧЕК® 360° Система для анализа показателей уровня сахара крови

Ф.И.О. пациента: Павлов И.Т. Название инсулина: Лангидо Суточная доза инсулина: 46 ед. Количество инъекций (в сутки): _____ Таблетированные препараты: Метформин Дозировка: 500 мг Количество приемов (в день): 2 раза Ф.И.О. лечащего врача: _____

Номер телефона пациента: _____ Номер телефона лечащего врача: _____

Терапия	День 1 Дата <u>2 апреля 2012 года</u>							День 2 Дата <u>3 апреля 2012 года</u>							День 3 Дата <u>4 апреля 2012 года</u>						
	Натощак (до завтрака)	Через 2 часа после завтрака	Перед обедом	Через 2 часа после обеда	Перед ужином	Через 2 часа после ужина	Перед сном	Натощак (до завтрака)	Через 2 часа после завтрака	Перед обедом	Через 2 часа после обеда	Перед ужином	Через 2 часа после ужина	Перед сном	Натощак (до завтрака)	Через 2 часа после завтрака	Перед обедом	Через 2 часа после обеда	Перед ужином	Через 2 часа после ужина	Перед сном
Хлебные единицы																					
Активность*	0:2 3:4 5	1:2 4:5	3:4 5	1:2 3:4 5	1:2 3:4 5	3:4 5	3:4 5	1:2 3:4 5	1:2 3:4 5	1:2 3:4 5	1:2 3:4 5	1:2 3:4 5	1:2 3:4 5	0:2 3:4 5	1:2 3:4 5	1:2 3:4 5	3:4 5	1:2 3:4 5	1:2 3:4 5	3:4 5	1:2 3:4 5
Уровень сахара крови	3,7	11,8	12,0	7,3	5,4	7,8	7,4	8,9	12,3	8,7	11,7	9,5	9,3	8	2,9	12,8	12,7	7,9	8,6	9,6	9,5
Диапазон значений уровня сахара крови (ммоль/л)	> 16,7																				
	14,5-16,7																				
	12,3-14,4																				
	10,1-12,2																				
	7,6-10,0																				
6,1-7,5																					
4,5-6,0																					
2,8-4,4																					
< 2,8																					

*** АКТИВНОСТЬ**

Каков уровень Вашей физической/эмоциональной активности	1	2	3	4	5
	Очень низкий	Средне-низкий	Умеренный	Средне-высокий	Очень высокий

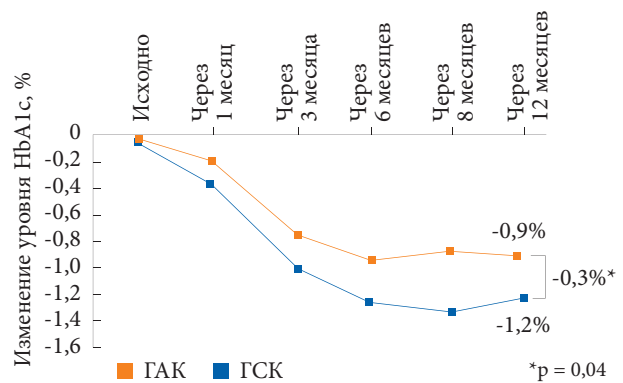
Основные факторы, влияющие на уровень сахара: ощущает слабость по утрам, когда низкий сахар

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Не меняйте свое лечение до консультации с лечащим врачом.

*Источник: Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Издание четвертое дополненное. Под ред. Давыд И.И., Шестаковой М.В. - Москва, 2009.

Рис. 1. Перенос результатов тестирования гликемии в специальную форму Акку-Чек 360°

следующей целью только после достижения предыдущей и закрепления результата. «Эта простая и наглядная схема дает возможность врачу быстро оценить ситуацию. При этом экономится время, обычно затрачиваемое на изучение неразборчивых и разрозненных записей в дневниках самоконтроля пациентов, – уточнила докладчик. – Более того, пациент видит, как врач анализирует данные и реагирует на изменение ситуации, объясняя пациенту, какие действия он предпринимает и почему. Таким образом происходит обучение больного на его собственном клиническом примере в конкретной жизненной ситуации. Это помогает пациенту лучше понять особенности течения своего заболевания, что способствует углублению самообразования и повышает мотивацию пациента к достижению индивидуальных терапевтических целей».

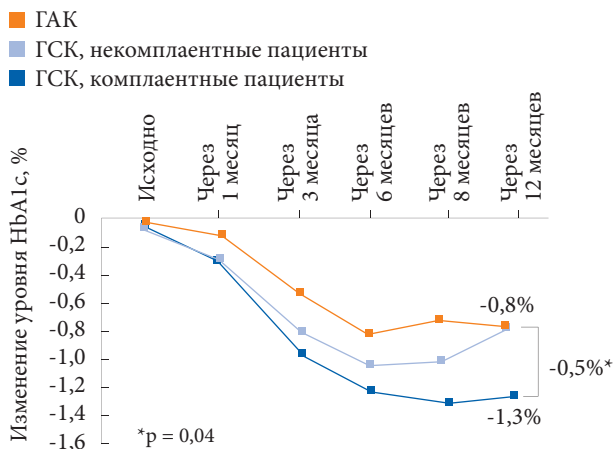


ГАК – группа активного самоконтроля, ГСК – группа структурированного самоконтроля.

Рис. 2. Динамика изменения уровня HbA1c через 12 месяцев в сравниваемых группах

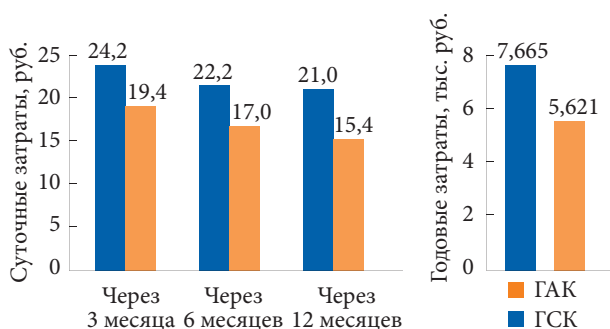
Эффективность структурированной программы для анализа гликемического профиля пациентов с использованием системы Акку-Чек 360° была изучена в многоцентровом проспективном

¹ Polonsky W.H., Fisher L., Schikman C.H. et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 2. P. 262–267.



ГАК – группа активного самоконтроля, ГСК – группа структурированного самоконтроля.

Рис. 3. Динамика изменения уровня HbA1c в зависимости от комплаентности пациентов



ГАК – группа активного самоконтроля, ГСК – группа структурированного самоконтроля.

Рис. 4. Снижение финансовых затрат в ГСК

открытом рандомизированном исследовании STeP¹ (Structured Testing Program Study – Структурированный подход к проведению самоконтроля). Цель исследования, которое проводилось в течение 12 месяцев врачами первичного звена США, – оценить эффективность структурированного тестирования гликемии при декомпенсации углеводного обмена (HbA1c > 7,5%) у 483 больных СД 2 типа, не получающих инсулин, по уровню HbA1c через 12 месяцев. Больные были разделены на 2 группы: 227 пациентов составили группу активного самоконтроля (ГАК), 256 – структурированного самоконтроля (ГСК). Анализ результатов, полученных через год от начала исследования, показал высокую эффективность программы. У больных в группе структурированного самоконтроля отмечено статистически значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с группой активного самоконтроля, особенно среди комплаентных пациентов (рис. 2, 3). В группе структурированного самоконтроля отмечено статистически значимое снижение среднего уровня гликемии в течение всех суток (7-точечные профили) и ее вариабельности, а быстрая обратная связь способствовала немедленной коррекции тера-

пии – больные в ГСК получили в 3 раза больше рекомендаций, чем в ГАК (75,5 и 28,0% соответственно). Кроме того, оказалось, что структурированное тестирование гликемии экономически эффективнее, так как положительная динамика HbA1c в этой группе больных сочеталась с меньшим количеством измерений гликемии в течение суток. «Годовая экономия на тест-полосках в группе структурированного самоконтроля по сравнению с группой “хаотичного” контроля составила 2044 рубля», – уточнила профессор И.Ю. Демидова (рис. 4). Завершая выступление, профессор И.Ю. Демидова еще раз акцентировала внимание слушателей на основных преимуществах структурированного тестирования для больных СД. Прежде всего, это немедленная обратная связь, что позволяет больным визуализировать их гликемический профиль и соотносить свои действия с уровнем и колебаниями гликемии. Еще один важный «плюс» – образовательные и эмоциональные аспекты программы, когда больные проникаются смыслом управления своим заболеванием и начинают воспринимать себя не как пассивных, беспомощных наблюдателей, а как активных участников лечебного процесса.



К. м. н. Н.Ю. Арбатская

Структурированный самоконтроль и выбор боллуса для обеспечения постпрандиальной нормогликемии во время беременности

Влияние материнской гипергликемии на неблагоприятный исход беременности доказано в ходе многочисленных исследований. «Наличие гипергликемии в I триместре беременности у женщин с СД 1 и 2 типа напрямую связано с высоким риском врожденных пороков развития плода, – уточняет к. м. н., врач-эндокринолог ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова (Москва) Н.Ю. АРБАТСКАЯ. – Гиперглике-

мия во второй половине беременности в случае как предгестационного, так и гестационного диабета значительно нарушает адаптацию новорожденных во внеутробной жизни». Одно из самых распространенных осложнений при любом типе нарушения углеводного обмена – макросомия, отдаленными последствиями которой являются избыточный вес и ожирение в детском и юношеском возрасте, соответственно, высокий



Симпозиум компании Roche Diagnostics «Новые подходы в самоконтроле и лечении сахарного диабета»

риск развития СД 2 типа. Данные исследования DIER (The Diabetes in Early Pregnancy Study – Диабет на ранних сроках беременности), в котором помимо влияния гипергликемии на формирование пороков развития плода изучалась взаимосвязь между постпрандиальными гипергликемическими пиками и риском развития макросомии, показали резкое возрастание частоты макросомии при уровне гликемии через час после еды выше 6,7 ммоль/л². Доказано, что только жесткое поддержание нормогликемии способно препятствовать риску развития этого осложнения.

Согласно последним рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA), при осуществлении самоконтроля гликемии при помощи глюкометров следует руководствоваться следующими критериями компенсации диабета у женщин с СД во время беременности:

- уровень гликемии натощак, перед едой, перед сном, ночью может варьировать в диапазоне 3,3–5,5 ммоль/л;
- пик постпрандиальной гликемии не может превышать 5,6–7,2 ммоль/л;
- среднесуточный уровень гликемии < 5,6 ммоль/л;
- уровень HbA1c < 6,0%.

У большинства беременных необходимо постоянно измерять постпрандиальную гликемию через час после еды. Это связано с физиологическими особенностями беременности, когда организм настроен на максимально быстрое усвоение углеводов и обеспечение плода энергией. При выборе препрандиального инсулина в первой половине беременности докладчик порекомендовала предпочесть аналоги инсулина ультракороткого действия (УАИ) человеческим инсулинам корот-

кого действия (КЧИ). «В I триместре беременности наиболее эффективно обеспечить нормогликемию через час после приема пищи могут УАИ, которые вводятся за несколько минут до еды. Благодаря такой фармакодинамической особенности УАИ, как быстрое начало действия и достижение максимальной концентрации в плазме крови, эти препараты позволяют снижать уровень гликемии уже через час после еды, – комментирует Наталья Юрьевна. – УАИ можно вводить и сразу после приема пищи». До 7–12-й недели гестации у беременной с СД 1 типа выражена склонность к гипогликемическим состояниям, что обусловлено ускоренным клиренсом глюкозы, снижением уровня субстратов глюконеогенеза, токсикозом, интенсифицированной инсулинотерапией, снижением контррегуляторного гормонального ответа на гипогликемию. Однако во второй половине беременности с началом функционирования фетоплацентарного комплекса в крови увеличивается концентрация контринсулиновых гормонов (плацентарный лактоген, прогестерон, кортизол, пролактин), что приводит к нарастанию инсулинорезистентности и ослаблению действия вводимого инсулина. «На этом сроке гестации возрастает потребность в инсулине, введение УАИ перед едой уже не позволяет обеспечить ту нормогликемию через час после приема пищи, которая требуется для предотвращения развития макросомии, – подчеркнула докладчик. – При этом происходящее “наложение” действия пролонгированного инсулина на действие УАИ увеличивает риск гипогликемических состояний и амплитуду колебаний гликемии в целом. В этой связи методом выбора инсулинотерапии у бе-

ременных с СД 1 типа является постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) с помощью инсулиновой помпы». Предпочтение ППИИ во второй половине беременности, прежде всего, связано с возможностью индивидуального подбора базального введения инсулина, что снижает риск развития гипогликемии в ночное время, а также позволяет избежать «феномена утренней зари» при нарастающей инсулинорезистентности.

Для поддержания стабильной нормогликемии при беременности необходимо придерживаться следующих принципов диетотерапии: потребляемая пища должна содержать 40–50% углеводов, повышенный уровень пищевых волокон, 20–30% белков (0,8 г/кг), 30% моно- и полиненасыщенных жирных кислот, в ней должны отсутствовать транс-жиры.

Современные калькуляторы болюса значительно облегчают задачу пациентам в расчете доз инсулина, необходимых для приема пищи и/или коррекции гликемии. Дозу прандиального и/или коррекционного болюса можно автоматически рассчитать с помощью Советника болюса системы Акку-Чек Комбо (рис. 5) с учетом факторов, влияющих на расчет:

- чувствительность к инсулину и целевая гликемия в разное время суток;
- начало сахароснижающего эффекта предыдущего болюса;
- длительность действия предыдущего болюса;
- допустимый подъем гликемии после еды;
- гликемия перед едой;
- количество углеводов в еде;
- интеркуррентные заболевания;
- физическая нагрузка;
- стресс.

Пациентке остается только правильно выбрать тип болюса, остальное система Акку-Чек Комбо

Эндокринология

² Jovanovic-Peterson L., Peterson C.M., Reed G.F. et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development – Diabetes in Early Pregnancy Study // Am. J. Obstet. Gynecol. 1991. Vol. 164. № 1. Pt. 1. P. 103–111.



Рис. 5. Советник болюса системы Акку-Чек Комбо



Рис. 6. Электронный дневник Акку-Чек Комбо

рассчитывает автоматически. Н.Ю. Арбатская представила участникам симпозиума результаты собственного исследования, в котором изучался оптимальный тип болюса и время его введения перед едой у 14 беременных с СД 1 типа. Включенные в исследование пациентки со сроком беременности 10 недель (вес 64 кг, индекс массы тела (ИМТ) 22,4 кг/м²) получали 1920 ккал/сут, при этом доля углеводов в суточном рационе составляла 40%, белков – 30%, жиров – 30%. Перед началом исследования был оценен уровень базального инсулина в течение ночи и в утренние часы. В ходе исследования пациенткам в течение нескольких дней вводили стандартный болюс непосредственно перед едой и за 20 минут до еды, а также многоволновой болюс –

непосредственно перед едой и за 20 минут до еды. По данным доклада, наиболее эффективным в отношении контроля постпрандиальной гликемии через 1–3 часа оказалось введение многоволнового болюса за 20 минут до еды. Таким образом, стандартный (простой) болюс рекомендуется использовать при приеме пищи, содержащей легкоусвояемые углеводы (< 30 г) и характеризующейся средним гликемическим индексом (ГИ); пролонгированный болюс – в случае если пища имеет низкий ГИ, высокое содержание жира и белка, а также при длительном приеме пищи, наличии гастропареза. Многоволновой болюс следует выбрать при смешанном типе пищи, когда количество углеводов превышает 30 г, а суперболюс – если пища имеет



высокий ГИ, гипергликемия выше 11 ммоль/л.

В системе Акку-Чек Комбо предусмотрен электронный дневник, в памяти которого хранится до 1000 учетных записей с данными об уровне гликемии, времени ее измерения, количестве углеводов, дозе и типе введенного на них болюса, состоянии здоровья (рис. 6). Систематизация этих данных с помощью системы Акку-Чек 360° позволяет врачу и пациенту быстро проанализировать эффективность инсулинотерапии и скорректировать лечение.

В конце своего выступления Н.Ю. Арбатская перечислила основные принципы, позволяющие обеспечить постпрандиальную нормогликемию у беременных пациенток с СД 1 типа:

- дробное питание;
- исключение продуктов с высоким ГИ;
- использование ультракоротких аналогов инсулина;
- постоянный самоконтроль гликемии (через 1 час после приема пищи);
- периодическая проверка эффективности базального инсулина;
- анализ факторов, влияющих на подъем гликемии после еды и выбор оптимального болюса;
- введение болюса за 15–20 минут до еды при нарастающей инсулинорезистентности;
- системный анализ данных самоконтроля и пользования инсулиновой помпой, их визуализация для пациента с помощью системы Акку-Чек 360° в целях принятия оптимального терапевтического решения при коррекции инсулинотерапии.

Roche

ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ДИАБЕТОМ

Получай результаты

Акку-Чек® Перформа Нано

Первый* глюкометр, который сочетает стильный дизайн, миниатюрный размер, простоту и точность



Лечись незаметно

Акку-Чек® Комбо

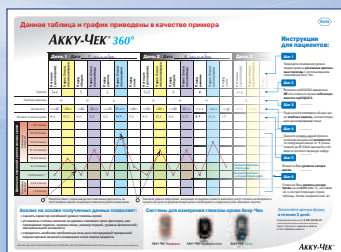
Полное дистанционное управление инсулиновой помпой незаметно для окружающих



Анализируй полученные данные

Акку-Чек® Смарт Пикс

Устройство для быстрой и простой передачи и анализа результатов измерения на компьютере



Акку-Чек® 360

Форма для анализа индивидуального гликемического профиля

Используй свои возможности.

Информационный центр: **8-800-200-88-99** (звонок бесплатный для всех регионов России)

E-mail: info@accu-chek.ru

Адрес в Интернете: www.accu-chek.ru

Акку-Чек, Акку-Чек Перформа Нано, Акку-Чек Спирит, Акку-Чек Смарт Пикс являются товарными знаками Рош.

* Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом и ознакомиться с инструкцией.

** В линейке глюкометров Акку-Чек.

Реклама.

BGM-HCP-2/Version 1

АККУ-ЧЕК®

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



К. м. н.
М.А. Коваренко

Руководитель городского детского эндокринологического центра г. Новосибирска, главный детский эндокринолог г. Новосибирска, к. м. н. М.А. КОВАРЕНКО обратила внимание участников симпозиума на такую важную проблему, как низкая приверженность лечению пациентов с СД 1 типа. Особенно актуальна эта проблема для детей и подростков. Несмотря на широкое использование инсулиновых аналогов с предсказуемым профилем действия и совершенствование систем доставки инсулина, значительная часть пациентов с СД 1 типа не достигают рекомендованных значений сахара крови. «Из 288 детей и подростков в возрасте до 18 лет с СД 1 типа, проживающих в Новосибирске, доля детей с декомпенсированным диабетом, находящихся как на базисно-болюсной терапии инсулиновыми аналогами ($n = 228$), так и на помповой инсулинотерапии ($n = 40$), практически одинакова – 28,9 и 25,0% соответственно, – говорит Маргарита Анатольевна. – Более того, эти показатели сопоставимы с данными в других странах: так, доля детей и подростков с уровнем $HbA_{1c} < 7,5\%$ в Португалии составляет 23,8%, а в Италии – 32%». Как правило, декомпенсация диабета у детей первых лет жизни обусловлена высокой чувствительностью к инсулину, непостоянным аппетитом, частыми перекусами, трудностями клинической диагностики гипогликемии

Преимущества использования болюсного калькулятора в управлении сахарным диабетом 1 типа

при высоком риске этих состояний, психологической реакцией на инъекции. У детей младшего школьного возраста и пубертатного периода неэффективность инсулинотерапии связана с ростом учебной и физической нагрузки, нарушением пищевого поведения (злоупотребление фастфудом), гормональными изменениями в организме ребенка, психологическими трудностями и поведенческими проблемами, а также частыми инфекционными заболеваниями. Все это требует высокого уровня ежедневного самоконтроля. «Несмотря на кажущуюся простоту расчета прандиального и корректирующего болюсов, многие пациенты и/или их родители просто не в состоянии этого сделать», – комментирует М.А. Коваренко. Причин тому несколько: ошибки в расчетах, сознательное занижение дозы из-за страха гипогликемии, нежелание заниматься расчетами в присутствии одноклассников и пр. Решение проблемы – калькулятор болюсов. «Одним из наиболее совершенных устройств, предназначенных для расчета необходимых доз инсулина, является калькулятор болюса инсулиновой помпы Акку-Чек Комбо», – считает М.А. Коваренко. Из преимуществ устройства докладчик особо выделила функцию Советник болюса. Советник болюса помогает рассчитать дозу инсулина, учитывая такие параметры, как уровень глюкозы крови, планируемый прием пищи, текущее состояние здоровья или активности, индивидуальные характеристики пациента, углеводный коэффициент и коэффициент чувствительности. Важным преимуществом калькулятора болюса Акку-Чек Комбо является коррекция гликемии до среднего уровня целевого диапазона. Если текущий уровень глюкозы находится в пределах целевого диапазона, но выше или ниже средней отметки,

он также корректируется до среднего уровня. Активным считается только «корректирующий» инсулин, доза инсулина на углеводы «нейтрализуется» с пищей. Калькулятор болюса Акку-Чек Комбо дает возможность устанавливать различные показатели активности инсулина (время действия, время задержки действия) для учета индивидуальной реакции организма на действие инсулина. Пациенты могут определять уровень постпрандиальной гликемии, используя настройки по пищевому подъему и размеру перекуса. Величина допустимого повышения глюкозы крови может быть установлена в соответствии с индивидуальными рекомендациями по контролю глюкозы – в течение времени задержки коррекция будет рекомендована, только если повышение уровня глюкозы крови будет больше, чем установленный уровень повышения на еду. Установки для введения болюса могут быть запрограммированы на случаи различного состояния здоровья (сопутствующие заболевания, стресс, менструальный цикл и пр.).

В заключение М.А. Коваренко привела данные анкетирования пациентов и/или их родителей. По результатам опроса были выделены следующие преимущества использования калькулятора болюса:

- отсутствие сложных расчетов – меньше вероятность ошибки в дозе;
- возможность самостоятельного введения инсулина ребенком в школе, не привлекая внимания окружающих;
- гибкий режим питания;
- уменьшение числа эпизодов гипогликемии;
- улучшение компенсации СД;
- уменьшение количества вводимого инсулина;
- улучшение самочувствия, в том числе психологического состояния. ☺

19–21 ноября 2012
Москва, ГК «Рэдиссон Славянская»

III

Всероссийский форум
руководителей учреждений
системы здравоохранения



www.forum-zdrav.ru



Этой осенью, с 19 по 21 ноября, в Москве состоится III Всероссийский форум руководителей учреждений системы здравоохранения. Участниками Форума станут более 450 главных врачей и директоров государственных и частных медицинских учреждений, руководители и специалисты региональных и муниципальных органов управления здравоохранением, а также представители органов федеральной власти, общественных и профессиональных объединений, экспертного сообщества, СМИ.

В течение трёх дней участники Форума совместно с ведущими экспертами страны будут рассматривать наиболее важные вопросы модернизации российской системы здравоохранения, касающиеся в том числе законодательства, региональных программ модернизации, реформы бюджетных учреждений, системы медицинского страхования.

В рамках Форума пройдёт Международная специализированная выставка «Индустрия здравоохранения – 2012», на которой ведущие российские и зарубежные компа-

нии представят инновационные продукты, технологии и услуги для медицинских учреждений.

Впервые Всероссийский форум руководителей учреждений системы здравоохранения состоялся осенью 2010 года. Он стал одним из первых в стране масштабных мероприятий, которое объединило делегатов из 60 регионов России. Объединение на одной площадке специалистов со всей страны является уникальной особенностью Форума, которая даёт неограниченные возможности для делового общения.



Организатор Форума: Тел.: (495) 287-88-77; e-mail: orgcom@od-group.ru; www.od-group.ru



Ожирение – неинфекционная эпидемия XXI века

Широкое распространение ожирения вызывает сегодня озабоченность медиков практически во всех странах мира. С этим состоянием связано множество сопутствующих заболеваний, значительно снижающих качество жизни и сокращающих ее продолжительность. При этом добиться стойкого снижения массы тела зачастую довольно трудно. Методы медикаментозной борьбы с ожирением обсудили специалисты из разных городов страны на сателлитном симпозиуме компании «Промо-Мед», проходившем в рамках VI Всероссийского конгресса эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии». Докладчиками были озвучены первые результаты Всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы ВЕСНА.



Профессор
Т.И. Романова

По мнению д. м. н., профессора кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва) Т.И. РОМАНЦОВОЙ, сегодня есть все основания говорить о настоящей эпидемии ожирения. Так, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), если вплоть до 1980 г. во всем мире избыточную массу тела и ожирение имело не более 10% населения, то в наши дни в мире насчитывается 1,6 млрд человек с избыточной мас-

Эпидемия ожирения. Предполагаемые причины

сой тела и более 500 млн – с ожирением различной степени. В Индии, например, избыточной массой тела и ожирением страдают до 20% населения, в Китае – до 30%, в Южной Корее – до 40%, в Новой Зеландии и в некоторых скандинавских странах – до 50%, в Великобритании – порядка 65%, а в США – около 80%. В России распространенность избыточной массы тела / ожирения составляет 46,5% среди мужчин и 51,7% среди женщин.

В настоящее время обсуждается множество причин возникновения ожирения: особенности питания, снижение физической активности, генетическая предрасположенность, эпигенетические нарушения, эндокринные дисрапторы, влияние социальных связей, медикаменты, микробиота желудочно-кишечного тракта, поздний возраст материнства, нарушение циркадианных ритмов, внутриутробное программирование, изменение климата. Первосте-

пенную роль в развитии эпидемии ожирения специалисты отводят изменению характера питания (употребление высококалорийных продуктов, увеличение порций пищи, учащение «перекусов», употребление большого количества сладких напитков, еда вне дома) в сочетании с малоподвижным образом жизни. Журнал Forbs, ссылаясь на статистические данные ВОЗ, отмечает, что самой «полной» страной мира является Республика Науру – маленькое островное государство с населением чуть более 10 тыс. человек. До середины прошлого века основным продуктом питания жителей Науру была рыба. В 1950–1960-х гг. началась разработка фосфатных месторождений, как следствие – резко возрос доход на душу населения, но при этом в результате разрушения почвы земледелие стало невозможным. Продукты стали завозить из Новой Зеландии и Австралии, причем мясо – только в консер-



Симпозиум компании «Промо-Мед»
«Ожирение – неинфекционная эпидемия XXI века»

вированном виде. Сегодня в этой стране распространенность избыточной массы тела и ожирения составляет 95%, а диабета – 30%, это самые высокие показатели в мире. Далее профессор Т.И. Романцова рассказала об эволюции научных взглядов на механизмы развития ожирения. Первый этап датируется 1940–1950-ми гг. и связан с началом использования методов стереотаксической хирургии, то есть вживления электродов в мозг. С помощью этого метода в гипоталамусе были обнаружены так называемые центры голода и насыщения, а также была открыта церебральная «система награды»: при стимуляции определенных участков головного мозга у подопытных животных изменялось пищевое поведение, они испытывали «удовольствие». Новый этап ознаменовался применением трейсерного и иммуногистохимического методов (1980). Было показано, что прием пищи контролируется разветвленной сетью нейронов, и говорить о каком-либо дискретном центре, регулирующем массу тела, неправомерно. От использования терминов «центр голода», «центр насыщения» отказались. Сделать следующий шаг позволили достижения в области молекулярной генетики: был открыт лептин – гормон, регулирующий энергетический обмен и массу тела. Наконец, четвертый этап связан с внедрением методов функциональной нейровизуализации – позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые позволяют исследовать функциональную активность мозга в самых различных состояниях: когда человек голоден, когда он ест, когда думает о еде при демонстрации соответствующих изображений и т.п. На современном этапе науки, по словам профессора Т.И. Романцовой, главную роль в гомеостатическом контроле энергообмена отводят гипоталамусу. Дугообразные ядра гипоталамуса прилегают к полупроницаемым капиллярам



Рис. Роль гормонов желудочно-кишечного тракта и жировых депо в регуляции аппетита

срединного возвышения. Благодаря этому «соседству» создаются благоприятные условия для преодоления гематоэнцефалического барьера со стороны огромного числа периферических гормональных сигналов. В дугообразных ядрах содержатся два дискретных пула нейронов. Один пул клеток продуцирует нейропептид Y (НПУ) и агути-подобный белок (АПБ), эти нейроны оказывают анаболическое воздействие, то есть стимулируют прием пищи. Другой пул клеток продуцирует проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ), эти клетки обладают катаболическим эффектом, то есть подавляют процессы потребления пищи. Поскольку эти группы клеток в первую очередь получают и преобразовывают поступающую с периферии информацию о состоянии энергетического баланса, их относят к нейронам первого порядка. Обе группы нейронов первого порядка связаны с паравентрикулярными ядрами, вентромедиальными ядрами, дорсомедиальной, латеральной и перифорникальной областью гипоталамуса, где содержатся нейроны второго порядка, также участвующие

в регуляции питания и расхода энергии. В дугообразных ядрах гипоталамуса инсулин и лептин ингибируют активность НПУ-/АПБ-содержащих нейронов и стимулируют ПОМК-/КАРТ-нейроны, что приводит к подавлению аппетита и снижению массы тела. Важнейшей структурой, регулирующей энергообмен, является меланокортиновая система. Данная система включает: 1) меланокортиновые пептиды, альфа-, бета-, гамма-меланоцитостимулирующие гормоны и адренотропный гормон (АКТГ); 2) семейство из пяти связанных с G-белком рецепторов МК1р–МК5р, имеющих 7 трансмембранных фрагментов; 3) белок агути и агути-подобный белок. Альфа-меланоцитостимулирующий гормон является важнейшим гормоном насыщения, под его влиянием снижение массы тела происходит не только вследствие подавления аппетита, но и благодаря увеличению энергозатрат путем воздействия на щитовидную железу, симпатическую нервную систему и бурую жировую ткань. К настоящему времени клонировано 5 типов рецепторов к меланокортинам (МК1р–МК5р), из которых главенствующую роль

эндокринология



На сегодняшний день в Российской Федерации единственным зарегистрированным препаратом центрального действия, используемым в течение длительного времени для лечения ожирения, остается сибутрамин (Редуксин®).

играют рецепторы 3-го и 4-го типа. МКЗр локализуется во многих отделах центральной нервной системы и ряде периферических тканей, включая желудочно-кишечный тракт и плаценту. Рецепторы МКЗр принимают важнейшее участие в регуляции энергобаланса. МК4р экспрессируется преимущественно в центральной нервной системе. Как и МКЗр, рецепторы МК4р предопределяют особенности энергобаланса; путем активации МК4р альфа-меланоцитостимулирующий гормон осуществляет свой анорексигенный эффект. Мутациями МК4р обусловлены 6–10% случаев морбидного ожирения.

Таким образом, клетки гипоталамуса регулируют сложные гормональные реакции, осуществляющие краткосрочный и долгосрочный контроль аппетита, в которых участвуют соответственно гормоны желудочно-кишечного тракта и жировых депо (рис.).

Помимо гомеостатических регуляторов, огромную роль в контроле аппетита играет гедонистический механизм. Даже в отсутствие истинного энергодефицита стремление к получению положительных эмоций (гедонистическое поведение) мотивирует к приему пищи. Работает так называемая система награды: эмоциональное положительное подкрепление под действием вкусной (богатой жирами и углеводами) пищи.

Ожирение можно рассматривать как нарушение баланса между гомеостатическим и гедонистическим контролем. По данным функциональной МРТ, у больных

ожирением наблюдается более высокая активность зон мозга, связанных с «системой награды», то есть с получением удовольствия от вкусной пищи, причем отмечается прямая корреляция между уровнем этой активности и индексом массы тела. У больных ожирением также наблюдается сниженное содержание D2-рецепторов дофамина в полосатом теле, чем обусловлено повышение мотивации к приему пищи.

Таким образом, профессор Т.И. Романцова отметила, что «в понимании сложных механизмов регуляции аппетита достигнуты значительные успехи». На сегодняшний день в Российской Федерации единственным зарегистрированным препаратом центрального действия, используемым в течение длительного времени для лечения ожирения, остается сибутрамин (Редуксин®). На 19-м Европейском конгрессе по ожирению (ЕСО 2012), состоявшемся в мае с.г. в Лионе (Франция), обсуждались результаты международного многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial), стартовавшего в 2003 г. В исследовании, проводившемся в 300 центрах 17 стран мира, оценивалось влияние снижения массы тела при применении сибутрамина на частоту приступов стенокардии, нарушений мозгового кровообращения и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ожирением и высоким риском сер-

дечно-сосудистых событий. В исследовании в общей сложности участвовали 10 744 пациента с избыточным весом или ожирением в возрасте старше 55 лет, страдающих сердечно-сосудистым заболеванием и/или сахарным диабетом 2 типа. В первые 6 недель (вводный период) все участники исследования получали сибутрамин на фоне диетотерапии и повышения физической активности. Затем пациенты были рандомизированы на 2 группы: в течение 12 месяцев 4906 человек продолжили прием сибутрамина, а 4898 человек получали плацебо. По окончании периода лечения последовал наблюдательный пятилетний период. У всех пациентов на фоне терапии сибутрамином по завершении вводного периода отмечалось снижение массы тела в среднем на 2,54 кг. Через 12 месяцев в группе сибутрамина масса тела в среднем снизилась на 4,18 кг, в группе плацебо – на 1,87 кг. Для оценки влияния снижения массы тела на риск сердечно-сосудистых нарушений все пациенты были распределены на 3 подгруппы, в зависимости от тяжести сердечно-сосудистой патологии – легкие, средние и тяжелые. Умеренное снижение массы тела – на 3–10 кг, – отмеченное во всех трех подгруппах после вводного периода и 12-месячного этапа терапии, сопровождалось снижением риска смерти от ССЗ в течение 4–5-летнего периода наблюдения¹.

В заключение докладчик подчеркнула, что фармакотерапию ожирения следует начинать только в тех случаях, когда немедикаментозные методы лечения неэффективны. При этом медикаментозная терапия ожирения должна сопровождаться мероприятиями по изменению образа жизни и пищевого поведения. Лечение Редуксином следует проводить исключительно под наблюдением врача и строго в соответствии с инструкцией по применению препарата.

¹ Caterson I.D., Finer N., Coutinho W. et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) trial // Diabetes Obes. Metab. 2012. Vol. 14. № 6. P. 523–530.



Симпозиум компании «Промо-Мед» «Ожирение – неинфекционная эпидемия XXI века»

Всероссийская наблюдательная программа ВЕСНА – первые результаты

Заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии Пермской государственной медицинской академии (г. Пермь), профессор Е.Н. СМИРНОВА отметила, что проблема ожирения требует не только дальнейшего изучения предпосылок развития данного заболевания, но и переоценки привычной последовательности практических действий, применяемой лечащим врачом. Все ли делается для того, чтобы обеспечить высокую эффективность терапии? Чаще всего пациенту с ожирением даже не ставится соответствующий диагноз, и врач не считает необходимым обсуждать с пациентом ожирение как таковое и риски, связанные с этим заболеванием. Низкая информированность пациентов и отсутствие правильной мотивации снижают эффективность лечения. «Результаты наших исследований показывают, что отношение к проблеме напрямую зависит от пола: для женщин основная и практически единственная мотивация – внешность, – комментирует Елена Николаевна. – Большинство женщин оказываются не готовы к длительным программам лечения, нацелены на совершенно нереальные результаты: например, за три недели снизить массу тела на 10 кг. Для мужчин все-таки большее значение среди мотивов борьбы с ожирением имеет состояние здоровья». В целом менее половины больных ожирением знают свой вес и готовы его отслеживать

хотя бы 1 раз в месяц, и лишь 10% готовы подсчитывать калорийность пищи.

Ожирение, как правило, связано с различными метаболическими отклонениями, но даже после их коррекции такие пациенты отстают в скорости снижения массы тела от пациентов с неосложненным ожирением. Реакция на лечение зависит и от особенностей пищевого поведения. Эмоциогенное пищевое поведение обуславливает низкую эффективность диетического лечения; пациенты такого типа несколько отстраненно относятся к своему состоянию и зачастую не готовы сотрудничать, по любому поводу устраниваются от контакта с врачом, от проведения обследований и выполнения рекомендаций. Отмеченные особенности пациентов, страдающих ожирением, показывают, что при выборе тактики лечения этого заболевания необходимо учитывать множество факторов.

Далее профессор Е.Н. Смирнова рассказала о мероприятиях, проводимых в г. Пермь в рамках программы ВЕСНА – Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы мониторинга безопасности применения препарата рЕдуксин® (сибутрамин + МКЦ) для Снижения МАССы тела и сохранения достигнутого уменьшенного веса при 6-месячном курсе терапии больных с алиментарным ожирением в рутинной клинической практике. Программа ВЕСНА была с интересом встречена спе-



Профессор Е.Н. Смирнова

циалистами, знакомыми со спецификой и трудностями борьбы с ожирением. В Перми в программе приняли участие 59 врачей и 802 пациента. Завершили 6-месячный курс терапии Редуксином 423 пациента. При оценке эффективности лечения учитывались следующие показатели (исследовались перед началом и по завершении курса лечения Редуксином): изменение массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), уровня общего холестерина (ОХС), уровня триглицеридов (ТГ), уровня липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в сыворотке крови. Безопасность лечения оценивалась по динамике показателей артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови.

«На данный момент обработана 51 анкета, предварительные результаты программы ВЕСНА в Перми мы докладываем на основании этой выборки», – уточнила профессор Е.Н. Смирнова. Итак, выборку составил 51 пациент с основным диагнозом «алиментарное ожирение», из них 42 женщины и 9 мужчин, среднего возраста $37,5 \pm 11,1$ лет (19–67 лет), ИМТ – $33,8 \pm 3,7$ кг/м² (29–48 кг/м²). «Большинство пациентов составили молодые женщины с первой

На фоне 6-месячной терапии Редуксином 82% пациентов снизили массу тела более чем на 5%, при этом большинству (83%) рекомендовано увеличение дозы препарата до 15 мг; переносимость препарата можно считать удовлетворительной.

эндокринология



степенью ожирения (ИМТ < 35 кг/м²)), – подчеркнула докладчик.

На старте терапии все пациенты принимали Редуксин в дозе 10 мг 1 раз в сутки, через 1 месяц после анализа динамики массы тела 83% пациентов (41 чел.) были переведены на 15 мг Редуксина 1 раз в сутки, 17% продолжили прием препарата в прежней дозировке. По завершении 6-месячного курса терапии снижение показателя ИМТ составило в среднем $3,84 \pm 0,31$ кг/м² ($p < 0,05$), причем у 43% пациентов отмечено снижение ИМТ свыше 10%, что можно считать хорошим показателем. Абсолютные значения уменьшения массы тела через 6 месяцев терапии Редуксином колебались от 2 до 16 кг. Статистически недостоверными оказались изменения показателя ОТ – раз-

брос значений составил от 2 до 28 см за 6 месяцев. «Анализ липидограммы показал: до лечения 40% пациентов имели показатели ОХС более 5,8 ммоль/л, через 6 месяцев терапии Редуксином таких пациентов стало 12%, а уровень ОХС у этих пациентов уменьшился на 6% относительно исходного, – отметила профессор Е.Н. Смирнова. – Не было выявлено увеличения АД, напротив, оно снижалось. По всей видимости, это объясняется относительно молодым возрастом пациенток. Ожидаемого увеличения ЧСС не было отмечено. Эти данные подтвердили безопасность препарата. При анализе результатов исследования по параметру пищевого поведения оказалось, что число приемов пищи наши пациенты практически не изменили,

но они отмечали, что у них практически исчезло чувство голода, которое ранее приходилось “заедать”. Переносимость препарата в целом была хорошей; отменить препарат пришлось только в одном случае, когда у пациентки через 3 недели приема возникла типичная аллергическая реакция».

В конце выступления Е.Н. Смирнова перечислила основные результаты терапии Редуксином: 82% пациентов снизили массу тела более чем на 5%, при этом большинству (83%) рекомендовано увеличение дозы препарата до 15 мг; переносимость препарата можно считать удовлетворительной. Эти результаты позволяют надеяться, что реальные и устойчивые успехи в борьбе с ожирением вполне достижимы.



К. м. н.
А.П. Волынкина

Доцент кафедры эндокринологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, к. м. н. А.П. ВОЛЫНКИНА проанализировала распространенность эндокринной патологии на примере ситуации в г. Воронеже. По данным за 2007–2011 гг., ежегодный прирост эндокринных заболеваний в городе варьирует в диапазоне 1–3%. Только в прошлом году в Воронеже зарегистрировано более 50 тысяч таких больных. В структуре эндокринной пато-

Коррекция избыточной массы тела – региональный опыт

логии львиную долю – порядка 70% – составляет сахарный диабет, около 20% – болезни щитовидной железы, 7% – ожирение.

В Воронеже проведение программы ВЕСНА осуществлялось при поддержке Воронежского общества эндокринологов и диабетологов (основано в 2001 г., председатель общества – к. м. н. О.Г. Николаев). «Нам было интересно сравнить свой опыт с другими регионами, – комментирует А.П. Волынкина. – Цель программы заключалась в оценке эпидемиологических данных по эффективности и безопасности препарата Редуксин в условиях повседневной отечественной медицинской практики у разных групп пациентов. Одной из задач программы являлось изучение приверженности практикующих специалистов рекомендациям инструкции по медицинскому применению препарата. Включение пациентов в наблюдательную программу ВЕСНА было предпринято с целью обеспечения дополнительного качественного медицинского

контроля на протяжении курса лечения препаратом».

Были определены следующие критерии оценки эффективности препарата: антропометрические данные в динамике (вес, окружность талии, бедер, плеча, шеи), индекс массы тела (ИМТ), особенности пищевого поведения и субъективная оценка самочувствия и качества жизни пациентом (согласно опроснику). При мониторинге безопасности терапии препаратом Редуксин оценивались такие показатели, как динамика артериального давления, изменение частоты сердечных сокращений, биохимические показатели крови: общий холестерин (ОХС) и его фракции, триглицериды (ТГ), глюкоза плазмы крови, общий белок, общий билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ). В рамках изучения профиля безопасности Редуксина исследовалась частота возникновения и тип нежелательных явлений. «Итак, – начала подведение предварительных итогов программы ВЕСНА в Воронеже А.П. Волы-



Симпозиум компании «Промо-Мед» «Ожирение – неинфекционная эпидемия XXI века»

кина, – в программе приняли участие 63 врача (55 эндокринологов, 6 гинекологов, 2 терапевта). В программу было включено 1146 пациентов, завершили 6-месячный курс 520 пациентов. Набор пациентов для участия в программе осуществлялся с 15.09.2011 по 23.03.2012. Предварительный анализ результатов исследования проведен на выборке из 52 пациентов». Делая демографическое описание выборки пациентов, А.П. Волынкина подчеркнула, что, в отличие от пермской выборки, представленной профессором Е.Н. Смирновой, пациенты Воронежа были более тучными (ИМТ в среднем составил $38,7 \pm 4,6$ кг/м²) и несколько старше (средний возраст составил $42,1 \pm 11$ (24–59) лет). Из 52 пациентов с диагнозом «алиментарное ожирение», как и в Перми, большинство были женщины – 45, лишь 7 пациентов были мужского пола. Показатель массы тела перед началом терапии колебался в диапазоне 86–157 кг, составив в среднем $107,9 \pm 15,6$ кг. 55% пациентов выборки не имели сопутствующей эндокринной патологии, у 8% в качестве сопутствующего заболевания был сахарный диабет, у 10% – зоб, у 8% – гипотиреоз.

Начальная терапия включала назначение Редуксина в дозе 10 мг 1 раз в сутки, через месяц по итогам анализа динамики снижения массы тела доза препарата корректировалась: 41 пациенту была назначена терапия Редуксином в дозе 15 мг 1 раз в сутки, 11 пациентов продолжили терапию в прежнем режиме.

Оценивая эффективность терапии по параметру пищевого поведения, А.П. Волынкина обратила внимание на то, что до вступления в программу постоянно испытывал чувство голода каждый четвертый участник (27%). После завершения курса навязчивое чувство голода у большинства пациентов исчезло (77%). До начала терапии 6% пациентов принимали пищу более 6 раз в сутки, 8% питались только 2 раза

Снижение ИМТ (-21%) на фоне терапии Редуксином происходило при любой степени ожирения, однако пациентам с 3-й степенью ожирения необходим более длительный, чем 6 месяцев, курс терапии.

в сутки. По завершении 6-месячного курса лечения у всех пациентов отмечена нормализация пищевого поведения: большинство пациентов стали придерживаться диетических рекомендаций, кратность приема пищи составила 3–4 раза в сутки.

На фоне терапии препаратом Редуксин произошло статистически достоверное снижение массы тела в среднем на 21% – со 107 до 85 кг ($p < 0,05$), на 21% снизился ИМТ – с $38,6$ до $30,7$ кг/м² ($p < 0,05$). При этом у пациентов с различной степенью ожирения снижение веса происходило примерно с одинаковой скоростью. Пациенты, исходно имевшие морбидное ожирение (ИМТ > 41 кг/м²), достигли ИМТ 33 кг/м², а пациенты с ожирением 1-й степени достигли показателя ИМТ около 25 кг/м². На фоне лечения среднее уменьшение показателя ОТ составило 22 см (-19%; $p < 0,05$), а ОБ – 17 см (-13%; $p < 0,05$), соотношение «ОТ/ОБ» изменилось с $0,97$ до $0,91$ (6%; $p < 0,05$).

По словам докладчика, для врачей чрезвычайно интересным было оценить плейотропный эффект препарата, в том числе в отношении липидного обмена. По результатам терапии отмечено достоверное улучшение параметров липидного обмена: на 6% снизился уровень ОХС, на 16% – ТГ, на 4% снизился уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, на 6% повысился уровень липопротеидов высокой плотности.

«Уровень систолического артериального давления в среднем увеличился на $2,8$ мм рт. ст., диастолического – на $1,7$ мм рт. ст. Отмечено увеличение частоты сердечных сокращений (на 6 уд/мин)

и частоты дыхательных движений (на $0,4$ дд/мин). Повышение артериального давления на фоне терапии Редуксином было зафиксировано у каждого четвертого пациента (27%), а ЧСС – у 42% пациентов», – констатировала А.П. Волынкина. В качестве побочных эффектов терапии пациенты называли сухость во рту (в 8% случаев), субъективное ощущение сердцебиения (в 30% случаев) и снижение аппетита (в 45% случаев).

Завершая выступление, А.П. Волынкина обратила внимание специалистов на то, что снижение ИМТ на фоне терапии Редуксином происходило при любой степени ожирения, однако пациентам с 3-й степенью ожирения необходим более длительный, чем 6 месяцев, курс терапии. Переносимость Редуксина в целом была удовлетворительной; распространенность и выраженность побочных эффектов сибутрамина соответствовали указанным явлениям в инструкции по медицинскому применению препарата. А.П. Волынкина особо отметила, что коррекция веса должна проводиться под контролем специалистов, при строгом соблюдении инструкции по применению препарата. «Оценка показаний и противопоказаний к назначению любого препарата делает побочные эффекты предсказуемыми и управляемыми. В ходе дальнейшего статистического анализа результатов программы ВЕСНА в первую очередь следует уделить внимание критериям безопасности применения препарата Редуксин, а также комплексной оценке состояния здоровья включенных в программу пациентов», – сказала в заключение своего выступления А.П. Волынкина.

эндокринология




Профессор А.С. Аметов

Многофакторный подход к управлению ожирением

века, длительное время имеющего абдоминальное ожирение, обязательно имеются такие признаки, как повышение уровня инсулина, уровня аполипопротеина В, уровня мелких частиц липопротеидов низкой плотности и, наконец, повышение уровня триглицеридов. Таким образом, даже в отсутствие диагноза «диабет» у человека с ожирением метаболический фон способствует поражению сосудов, нарушению свертывающей системы крови, эндотелиальной дисфункции. К моменту установления

тов. Процессы, происходящие в жировой ткани, мышцах и печени, приводят к гипергликемии, а в ответ на гипергликемию развивается компенсаторная гиперинсулинемия, что значительно повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Все это происходит как при сахарном диабете 2 типа, так и на фоне ожирения.

Специалистам все чаще приходится задаваться вопросом: почему так трудно лечить ожирение? По словам профессора А.С. Аметова, дело в том, что ожирение связано с разнообразными и очень сложными метаболическими нарушениями. Одновременно развивается несколько процессов, воздействующих друг на друга. Необходимо понимать ожирение как многофакторное явление. Такой подход диктует необходимость изменения традиционных взглядов на ожирение и принципы его лечения, а также на борьбу с сахарным диабетом. Становится понятно, почему усилия, направленные на достижение гликемического контроля у больных сахарным диабетом, зачастую неэффективны. Необходимо преодолевать консервативность ведения пациентов, применять медикаментозную терапию и, конечно, продолжать изучать патофизиологию ожирения.

«Одной из важных инициатив в борьбе с ожирением является проект ВЕСНА, в котором участвуют 41 тысяча пациентов в России. Сегодня мы услышали лишь два доклада о ходе реализации программы, однако отчеты о первых шагах программы уже позволяют убедиться в ее эффективности. Успешное применение Редуксина в борьбе с ожирением позволяет надеяться, что мы сможем научиться управлять состоянием жировой ткани, обладающей многочисленными и столь важными для организма функциями», – подвел итог симпозиума профессор А.С. Аметов. 

Одной из важных инициатив в борьбе с ожирением является проект ВЕСНА, в котором участвуют 41 тысяча пациентов в России. Успешное применение Редуксина в борьбе с ожирением позволяет надеяться, что мы сможем научиться управлять состоянием жировой ткани, обладающей многочисленными и столь важными для организма функциями.

Ожирение существенно увеличивает риск многих заболеваний, напомнил в начале своего выступления заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии РМАПО, д. м. н., профессор А.С. АМЕТОВ. Среди этих заболеваний на первом месте – сахарный диабет 2 типа. За последние полвека своей многотысячелетней эволюции гомо сапиенс превратился в «гомо макдональдс»; резкое увеличение калорийности питания, малоподвижный образ жизни и другие причины привели к распространению фенотипа, который специалисты иногда называют «гипертриглицеридемическая талия», поскольку увеличение объема талии (абдоминальное ожирение) сопровождается повышением уровня триглицеридов. У чело-

диагноза более половины больных сахарным диабетом 2 типа уже имеют диабетические осложнения. На фоне ожирения медленно, но неотвратимо нарастает инсулинорезистентность, проявляющаяся на разных уровнях. В жировой ткани повышается уровень неэтерифицированных жирных кислот и резистина, снижается уровень адипонектина; в мышцах нарушаются процессы утилизации глюкозы, уменьшается количество гликогена; в печени, как правило, присутствуют хронические воспалительные процессы, и, как следствие, растет уровень ингибитора активатора плазминогена 1, фибриногена, С-реактивного белка, снижается количество липопротеидов высокой плотности и т.д.; поражается эндотелий сосудов, происходит агрегация тромбоци-

эндокринология

Редуксин®

ТЕПЕРЬ ТОЛЬКО МЫ ЗАБИРАЕМ ЛИШНИЙ ВЕС



6 месяцев - и ничего лишнего!



Новый глюкометр One Touch® SelectSimple™ со звуковыми сигналами: удобство и точность измерения

30 мая 2012 г. в рамках VI Всероссийского конгресса эндокринологов состоялся симпозиум «Управление рисками при сахарном диабете: проблема гипогликемии», организованный при поддержке компании «Джонсон&Джонсон». На симпозиуме специалисты обсудили наиболее значимые вопросы, связанные с риском развития гипогликемических состояний у больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа, с проблемой распознавания пациентами обычных симптомов гипогликемии и их своевременного предотвращения, а также ознакомились с актуальными преимуществами нового глюкометра One Touch® SelectSimple™ производства компании «ЛайфСкэн Джонсон&Джонсон» в предупреждении развития гипогликемических эпизодов.



Д. м. н.
Е.В. Суркова

Одними из основных элементов управления СД считаются контроль углеводного обмена и стабильное поддержание уровня гликемии, близкого к нормальному. Как отметила в приветственном слове председатель симпозиума д. м. н. Е.В. СУРКОВА (отделение программного обучения и лечения Института диа-

бета ФГБУ «Эндокринологический научный центр»), серьезным барьером на пути достижения компенсации углеводного обмена является гипогликемия. Высокая частота гипогликемии может привести у пациентов к утрате способности распознавать ее обычные симптомы и, соответственно, предотвращать надвигающуюся опасность. Именно поэтому полагаться на субъективные ощущения пациента при попытках достижения нормогликемии нельзя.

Это убедительно подтверждают результаты исследования АБВГД (Анкетирование Больных по Вопросам Гипогликемии при Диабете), инициированного и проведенного Эндокринологическим научным центром в марте-мае 2012 г., с которыми участниками симпозиума ознакомили руководитель отделения программного обучения и лечения Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр», член Правления Европейского региона Международной диабетической федерации (IDF), д. м. н.

А.Ю. МАЙОРОВ. В исследовании приняли участие 1585 больных СД из всех регионов России: 344 пациента с СД 2 типа, получающих пероральную сахароснижающую терапию (монотерапия препаратом сульфонилмочевины (СМ) или комбинированная терапия «метформин + СМ»), 680 больных СД 2 типа, получающих инсулинотерапию (52% из них получают инсулин в качестве монотерапии и 48% – в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП)), и 561 пациент с СД 1 типа. Данные исследования показали, что гипогликемию испытывают 52% пациентов, находящихся на монотерапии препаратами СМ, 41% больных сообщили об 1–5 случаях гипогликемии за последний месяц.

А.Ю. Майоров акцентировал внимание слушателей на такой актуальной проблеме, как нарушение способности распознавать гипогликемическое состояние. «Необходимо объяснить больному, что не следует ориентироваться ис-



Симпозиум компании «Джонсон&Джонсон»
«Управление рисками при сахарном диабете: проблема гипогликемии»

ключительно на свои ощущения, поскольку у него может быть нарушена чувствительность к гипогликемии. Человеку кажется, что у него типичные симптомы гипогликемии, а на самом деле – повышенный уровень глюкозы крови. Пациент либо не предпринимает никаких мер, либо корректирует “низкий” сахар, что приводит к еще большему повышению уровня глюкозы в крови, который до коррекции уже был высоким. Согласно результатам опроса, 51% больных уже при уровне глюкозы 5–7 ммоль/л предпринимает меры по коррекции гипогликемии», – пояснил он.

Между тем важность предотвращения гипогликемических состояний осознают большинство респондентов, при этом 79% участников исследования выразили желание иметь глюкометр с сигналами оповещения о низком уровне глюкозы. «Такая простая, казалось бы, вещь, как визуальный или звуковой сигнал, приветствуется пациентами. Уверен: эта функция будет особенно востребована пациентами пожилого возраста», – отметил А.Ю. Майоров.

Теоретические и практические аспекты, связанные с рисками гипогликемии и ее негативными последствиями, диагностикой и лечением гипогликемии, осветил в своем докладе заведующий отделением диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр», д. м. н., профессор Г.Р. ГАЛСТЯН. В ходе исследований последних лет показано, что поддержание гликемии на уровне, максимально близком к нормальным значениям, является основой для предотвращения развития и прогрессирования хронических осложнений СД 1 и 2 типа. Вместе с тем интенсивная сахароснижающая терапия и длительное поддержание такого целевого уровня гликемии сопровождаются увеличением частоты гипогликемических эпизодов. Частота развития гипогликемий при СД 1 типа зависит от продолжительности заболевания, при СД 2 типа – от

длительности инсулинотерапии. По словам докладчика, с учетом высокой распространенности СД 2 типа (встречается в 20 раз чаще, чем СД 1 типа) большинство случаев гипогликемии, в том числе эпизодов тяжелой гипогликемии, регистрируются именно у пациентов с СД 2 типа. В последние годы вопросам гипогликемии уделяется пристальное внимание. Это связано с результатами крупных исследований (ACCORD, VADT), в которых была зарегистрирована более высокая летальность в группе интенсивного контроля. В качестве одной из причин рассматривается значительное увеличение частоты гипогликемий в этой группе. Однако в исследовании ACCORD тяжелые гипогликемии были ассоциированы с более высоким риском летальности в группе больных, имеющих худший контроль гликемии (HbA1c > 7%). «Таким образом, пациенты с хорошим контролем диабета изо дня в день, из недели в неделю, из месяца в месяц имеют меньшую вероятность развития и наступления таких катастрофических последствий заболевания, как сердечно-сосудистые события или инсульт в результате тяжелой гипогликемии, чем больные, находящиеся в состоянии хронической декомпенсации», – уточнил профессор Г.Р. Галстян.

По мнению докладчика, особое внимание следует уделять пациентам с нарушением распознавания гипогликемий. Нарушенная способность воспринимать начало симптомов острой гипогликемии или невозможность интерпретировать симптомы отмечается у 20–25% больных СД 1 типа и у 10% больных СД 2 типа, получающих инсулинотерапию. При нарушении чувствительности к гипогликемии риск тяжелых гипогликемий возрастает в 3–6 раз. Однако при своевременной диагностике нарушения распознавания гипогликемий и корректировке схемы терапии этот процесс может быть обратимым. Вот почему самоконтроль уровня глюкозы в крови аб-



Д. м. н. А.Ю. Майоров



Профессор Г.Р. Галстян



Е.В. Истосова

Эндокринология



VI Всероссийский конгресс эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии»

солютно необходим, уверен профессор Г.Р. Галстян.

Очевидно, что без самоконтроля невозможно добиться стойкой компенсации углеводного обмена. Экономически более эффективно проводить постоянный самоконтроль, чем осуществлять лечение поздних осложнений. На сегодняшний день регулярный самоконтроль гликемии стал доступен большому контингенту больных СД благодаря индивидуальным средствам для измерения уровня гликемии. Одним из лидеров в разработке и производстве глюкометров, завоевавших доверие и авторитет среди врачей и пациентов, является компания «ЛайфСкэн Джонсон&Джонсон». Руководитель медицинского отдела компании «ЛайфСкэн Джонсон&Джонсон» Е.В. ИСТОСОВА представила участникам симпозиума новый глюкометр One Touch® SelectSimple™ для самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови. «Прежде всего, глюкометр очень прост в эксплуатации – он без кнопок, без кодирования, с сигналами оповещения о низком и высоком уровне глюкозы в крови. Научиться и научиться пользоваться этим прибором очень легко, – рассказывает она. – Достаточно вставить тест-полоску и нанести каплю крови. Уже через 5 секунд глюкометр One Touch®



SelectSimple™ отобразит на дисплее значение показателя уровня глюкозы в крови и выдаст понятные визуальные и звуковые предупреждения, если содержание глюкозы в крови окажется слишком низким или высоким. При уровне глюкозы в крови $\leq 3,8$ ммоль/л прозвучат частые сигналы, сопровождающиеся мигающей стрелкой, а при уровне глюкозы $> 13,3$ ммоль/л прозвучат редкие сигналы, также сопровождающиеся мигающей стрелкой. В футляр глюкометра вложена карточка-памятка о действиях пациента при первых признаках гипогликемии. Простота и удобство пользования глюкомет-

ром One Touch® SelectSimple™ будут, на наш взгляд, особо востребованы пожилыми пациентами».

Глюкометр One Touch® SelectSimple™ используется вместе с тест-полосками One Touch® Select®. Тест-полоска за счет капиллярного эффекта автоматически втягивает образец крови, что ускоряет процедуру тестирования. Тест-полоска содержит специальный глюкозоспецифичный фермент, что исключает интерференцию с неглюкозными сахарами (мальтоза, галактоза, лактоза), присутствующими в ряде лекарственных препаратов, и также обеспечивает высокую точность результатов. Для обеспечения точности результатов измерений применяются два рабочих электрода, глюкометр не выдаст результат, если разница сигналов между двумя электродами окажется выше 10%. Результат не будет получен, в случае если капля крови недостаточна для проведения анализа. Точность глюкометра One Touch® SelectSimple™ соответствует требованиям международного стандарта ISO и доказана в ходе клинического исследования. «Благодаря новому глюкометру One Touch® SelectSimple™ больные СД смогут незамедлительно отреагировать на гипогликемию и предпринять необходимые действия», – подчеркнула Е.В. Истосова в заключение. ❁



**Новый глюкометр
OneTouch® SelectSimple™
(УанТач СелектСимпл)**

Оптимально для
пациентов на пероральных
сахароснижающих препаратах

Ничего лишнего

- **Без кнопок**
- **Без кодирования**
- **Звуковые сигналы при высоком и низком уровне глюкозы**



Частые сигналы
и мигающая
стрелка при
уровне
 $\leq 3,8$ ммоль/л

Редкие сигналы
и мигающая
стрелка
при уровне
 $\geq 13,3$ ммоль/л

Глюкометр OneTouch® SelectSimple™
работает вместе с тест-полосками
OneTouch® Select®



**БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ
линия LifeScan в России:
8-800-200-83-53
www.lifescan.ru**

Johnson & Johnson

**ONETOUCH®
SelectSimple™**

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Как добиться успеха в терапии СД 2 типа: новые возможности в лечении ингибиторами ДПП-4



Успешная сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом 2 типа, находящихся в группе риска хронического заболевания почек, подразумевает не только оптимальную коррекцию углеводного обмена и контроль гликемии, но и отсутствие необходимости в коррекции дозы препаратов и дополнительного мониторинга функции почек. Уникальные особенности и терапевтические свойства нового ингибитора ДПП-4 линаглиптина (препарат Тражента) обсуждались в докладах члена-корреспондента РАМН, профессора Марины Владимировны ШЕСТАКОВОЙ и профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА на симпозиуме «Как добиться успеха в терапии СД 2 типа: новые возможности в лечении ингибиторами ДПП-4». Симпозиум, организованный при поддержке компаний «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли», прошел 30 мая 2012 г. в рамках VI Всероссийского конгресса эндокринологов.



Профессор
М.В. Шестакова

Нарушение функции почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в России: распространенность, значимость, ограничения

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), перечень неинфекционных эпидемий XXI века возглавляет сахарный диабет (СД), следом идут сердечно-сосудистые заболевания, хронические болезни легких, онкологические заболевания. По мнению директора Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный

центр», д. м. н., члена-корреспондента РАМН, профессора М.В. ШЕСТАКОВОЙ, в эту группу можно включить и хроническую болезнь почек (ХБП). «В последние годы в мире драматично растет число больных сахарным диабетом с сочетанными заболеваниями почек, – поясняет Марина Владимировна. – Диабет занял лидирующие позиции среди причин развития почеч-



Симпозиум компаний «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли»
«Как добиться успеха в терапии СД 2 типа...»

ной патологии, поэтому эти две большие медицинские проблемы тесно взаимосвязаны».

Предложенное Национальным почечным фондом США (National Kidney Foundation, NKF) понятие «хроническая болезнь почек» (ХБП) является наднозологическим и применяется вне зависимости от основного заболевания почек. Главным маркером заболеваний почек, лежащим в основе действующей классификации ХБП, является снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). По уровню СКФ выделяют 5 стадий ХБП (табл. 1).

Первая и вторая стадии ХБП определяются, если выявлены клинико-лабораторные признаки почечного заболевания (микроальбуминурия, протеинурия, измененный осадок мочи и др.). Если у пациента СКФ снижена и составляет от 30 до 60 мл/мин/1,73м², то уже независимо от наличия или отсутствия других признаков нефропатии устанавливается диагноз «ХБП, 3-я стадия», при СКФ от 15 до 30 – 4-я стадия, а при значении СКФ меньше 15 мл/мин/1,73м² – 5-я стадия. При формулировке диагноза следует учитывать и основное заболевание, и стадию ХБП. Например: диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии, ХБП 2.

Далее профессор М.В. Шестакова остановилась на наиболее распространенных причинах ХБП. В США в структуре причин хронической почечной недостаточности у больных, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), на долю СД приходится 43,8%, артериальной гипертензии – 26,8%, а на долю гломерулонефрита – 7,6% (United States Renal Data System Annual Report, 2007). В России, согласно регистру Российского диализного

общества (2009), доминирует гломерулонефрит (46,1%), а на долю СД приходится 11,3%. Причинами ХБП могут также являться хронический пиелонефрит, тубуло-интерстициальный нефрит, гипертоническая нефропатия, стеноз почечной артерии, поражение почек при системных заболеваниях соединительной ткани, амилоидоз почек, подагрическая нефропатия; врожденные заболевания почек, миеломная болезнь, длительная обструкция мочевыводящих путей, мочекаменная болезнь, гидронефроз, а также токсическая нефропатия вследствие приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), аминогликозидов, циклоспоринов, амфотерицина В и др. По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, в 2010 г. в нашей стране насчитывалось 1 млн 139 тыс. больных СД с диабетической нефропатией. Однако, по мнению докладчика, есть основания говорить о гиподиагностике осложненной СД. Так, в рамках программы активного скрининга сосудистых осложнений СД, проводившейся в 20 регионах России, была выявлена существенная разница между фактической и регистрируемой распространенностью диабетического поражения почек. Таким образом, на основании данных ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (2010), истинная распространенность диабетической нефропатии в России в среднем составляет 40% при СД как 1-го, так и 2-го типа. При этом частота диабетической нефропатии растет по мере увеличения длительности СД (рис. 1). Диабетическое поражение почек является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Так, результаты

исследования WESDR показали, что у больных СД 2 типа риск смерти от сердечно-сосудистых причин возрастает в 2,2 раза на фоне микроальбуминурии и в 3,7 раза на фоне протеинурии по сравнению с больными СД с нормоальбуминурией¹. Доказано, что диабетическая нефропатия может

Таблица 1. Стадии хронической болезни почек (ХБП) по NKF/ KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002)

Стадия ХБП	Описание	СКФ, мл/мин/1,73м ²
1	Нормальная СКФ	> 90
2	Легкое снижение СКФ	60–89
3	Умеренное снижение СКФ	30–59
4	Выраженное снижение СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность (диализная стадия)	< 15

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

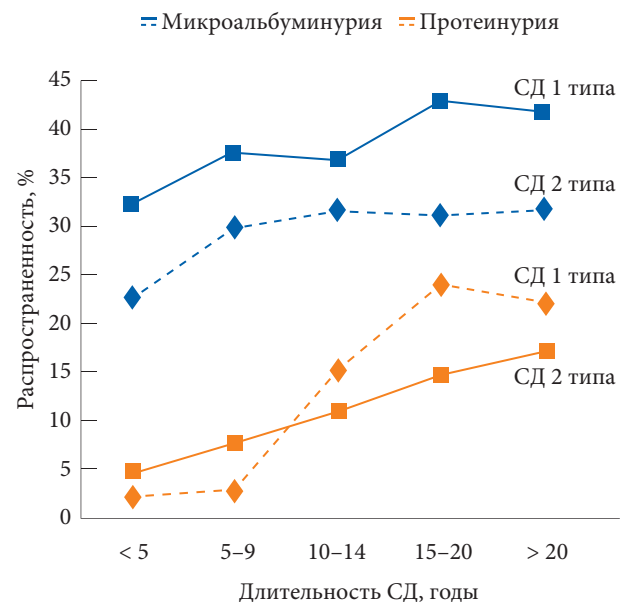


Рис. 1. Распространенность диабетической нефропатии в зависимости от длительности СД 1 и 2 типа (под данным ФГБУ «ЭНЦ», 2010)

¹ Valmadrid C.T., Klein R., Moss S.E. et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. № 8. P. 1093–1100.

² Moen M.F., Zhan M., Hsu V.D. et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 4. № 6. P. 1121–1127.



Список препаратов, которые можно назначать больным сахарным диабетом при любой стадии хронической болезни почек, пополнился недавно зарегистрированным в России ингибитором ДПП-4 линаглиптином (торговое название Тражента).

также провоцировать риск развития эпизодов гипогликемии. В ходе исследования М.Ф. Моев и соавт. (2009) было показано двукратное возрастание риска гипогликемии при СД, отягощенном ХБП, при этом 74% тяжелых гипогликемий вызывалось терапией препаратами сульфонилмочевины у пациентов со сниженной функцией почек². К возможным причинам гипогликемии при ХБП сле-

дует отнести сниженный клиренс инсулина и сахароснижающих препаратов, сниженный почечный глюконеогенез, нарушение питания/анорексию при сниженной функции почек, нарушение содержания гликогена в печени. Завершая выступление, профессор М.В. Шестакова остановилась на важном для практикующего врача вопросе: как следует корректировать сахароснижающую терапию у больных СД с ХБП. Снижение функции почек ограничивает возможности применения сахароснижающих препаратов, поскольку большинство из них выводится в основном через почки. В журнале Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA) Nephrology Dialysis Transplantation («Нефрология.

Диализ. Трансплантация») были опубликованы рекомендации по использованию основных противодиабетических препаратов у пациентов с ХБП. Начиная с 3-й стадии ХБП рекомендуется прекратить прием метформина и вилдаглиптина, значительное снижение дозы препарата на 3-й стадии ХБП требуется в случае препаратов сульфонилмочевины, акарбозы, эксенатида, а также ситаглиптина и саксаглиптина. Поскольку глитазоны и глиниды не выводятся почками, нет необходимости в коррекции их дозы у больных СД с ХБП.

«Список препаратов, которые можно назначать больным сахарным диабетом при любой стадии хронической болезни почек, пополнился недавно зарегистрированным в России ингибитором ДПП-4 линаглиптином (торговое название Тражента)», – подчеркнула профессор М.В. Шестакова.



Профессор
А.М. Мкртумян

В начале своего выступления заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ, д. м. н., профессор А.М. МКРТУМЯН охарактеризо-

Новый ингибитор ДПП-4 линаглиптин: основные аспекты эффективности, безопасности, возможности применения

вал основную цель современной фармакотерапии СД как поддержание баланса между эффективностью и безопасностью. На современном этапе развития медицины этот баланс нарушен. Как показано в ходе ряда исследований, большинство пациентов с СД 2 типа не достигают целевых показателей гликемии: при целевом значении HbA1c 6,5–7,0% у 64% пациентов уровень HbA1c превышает 7,2%, у 37% – > 8%, у 20% – > 9%³, а у 10% пациентов уровень HbA1c превышает 10%⁴. Интенсификация терапии СД с целью достижения целевых значений гликемии приводит к повышению риска развития ги-

погликемии. Так, в ходе исследования VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial – Исследование диабета среди ветеранов войны США) тяжелые эпизоды гипогликемии были отмечены у 21,2% пациентов в группе интенсивной терапии (целевое значение HbA1c 6,9%) и у 9,9% пациентов в группе стандартной терапии (целевое значение HbA1c 8,4%)⁵, в ходе исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Действия по контролю сердечнососудистого риска при диабете) по крайней мере один эпизод тяжелой гипогликемии был зарегистрирован у 16,2% пациентов в группе интенсивного

³ Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C.C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes // JAMA. 2004. Vol. 291. № 3. P. 335–342.

⁴ Oluwatowoju I., Abu E., Wild S.H. et al. Improvements in glycaemic control and cholesterol concentrations associated with the Quality and Outcomes Framework: a regional 2-year audit of diabetes care in the UK // Diabet. Med. 2010. Vol. 27. № 3. P. 354–359.

⁵ Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.



Симпозиум компаний «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли»
«Как добиться успеха в терапии СД 2 типа...»

Пептидомиметические ингибиторы ДПП-4

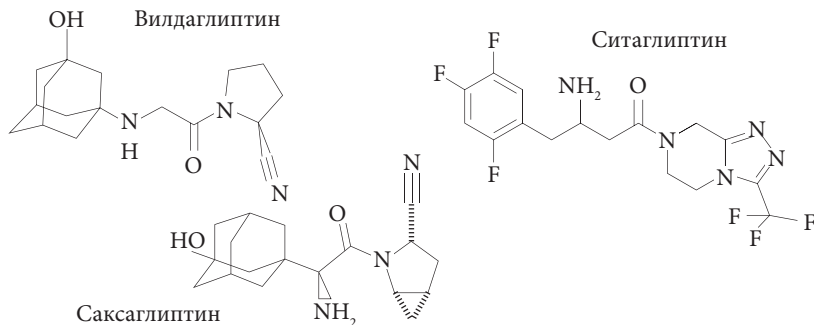


Таблица 2. Селективность препаратов класса ингибиторов ДПП-4*

Препарат	Селективность в отношении ДПП-4 по сравнению с другими ферментами, разы		
	ДПП-2	ДПП-8	ДПП-9
Линаглиптин	> 100 000	40 000	> 10 000
Ситаглиптин	> 5500	> 2660	> 5500
Вилдаглиптин	> 100 000	270	32
Саксаглиптин	> 50 000	390	77

* Адаптировано по [12].

Непептидомиметический ингибитор ДПП-4



Рис. 2. Химическое строение препаратов класса ингибиторов ДПП-4*

* Адаптировано по [11].

гликемического контроля (HbA1c 6,4%) и у 5,1% пациентов в группе стандартной сахароснижающей терапии (HbA1c 7,5%)⁶. Среди побочных эффектов современной сахароснижающей терапии Ашот Мусаелович также выделил увеличение массы тела, которое на фоне приема препаратов сульфонилмочевины или инсулина в течение 3–12 лет может достигать 5–8 кг⁷. Еще одна важная терапевтическая проблема – коморбидность и стойкая ассоциация диабета с повышенным риском развития осложнений со стороны сердца и почек. По данным Американской диабетологической ассоциации (American Diabetes Association,

ADA), у 67% больных СД отмечается артериальная гипертония, являющаяся самостоятельным фактором риска развития нефропатии. У 43% пациентов с СД присутствует такой фактор риска развития диабетической нефропатии, как гипергликемия⁸, у 30% – повышенный риск развития микроальбуминурии⁸, у 24% – дислипидемии⁹. С учетом того, что у большинства больных СД присутствует не один фактор риска развития диабетических осложнений, а несколько, вопросы безопасности сахароснижающей терапии выходят на первый план. В этой связи большие надежды клиницисты возлагают на терапию, основанную на «инк-

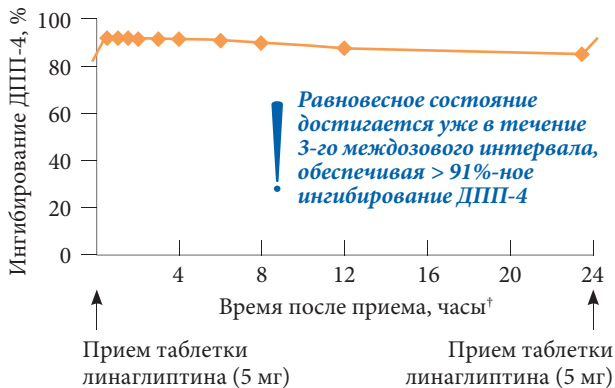
ретиновом эффекте» гормонов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Профессор А.М. Мкртумян напомнил слушателям, что в 1973 г. J.C. Brown и J. Dupre обнаружили основное свойство выделенного ранее гормона – глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина – и предложили его назвать «глюкозозависимый инсулиотропный полипептид» (ГИП). В 1983 г. из гена проглюкагона хомяка была выделена последовательность двух глюкагоноподобных пептидов, которые впоследствии были названы «глюкагоноподобный пептид-1» (ГПП-1) и «глюкагоноподобный пептид-2» (ГПП-2). Позже было показано, что ГПП-1 обладает множественным влиянием на эндокринную часть поджелудочной железы, но его принципиальным действием является потенцирование глюкозозависимой секреции инсулина и глюкозозависимое подавление секреции глюкагона. Общим «недостатком» обоих инкретинов является то, что они быстро (ГПП-1 – в течение 2 минут, ГИП – в течение 6 минут) подвергаются расщеплению ферментом дипептидилпептидазой 4-го типа (ДПП-4). Перед специалистами встал вопрос: как использовать глюкозозависимый

⁶ Riddle M.C. Effects of intensive glucose lowering in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial // Circulation. 2010. Vol. 122. № 8. P. 844–846.

⁷ Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.

⁸ Cheung B.M., Ong K.L., Cherny S.S. et al. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006 // Am. J. Med. 2009. Vol. 122. № 5. P. 443–453.

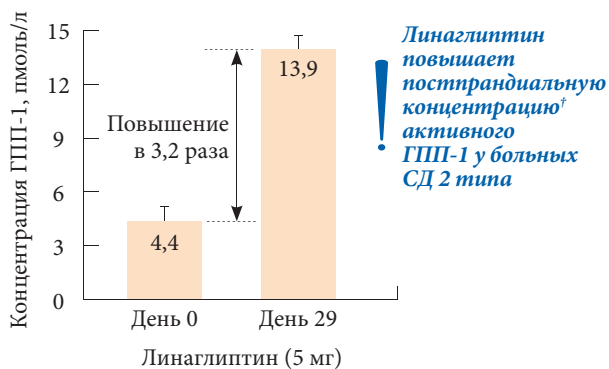
⁹ Mooradian A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 5. № 3. P. 150–159.



† Равновесное состояние после перорального приема линаглиптина (5 мг).

Рис. 3. Особенности фармакодинамики линаглиптина*

* Адаптировано по [13].



† Средняя концентрация активного ГПП-1 в плазме крови, измеренная через 30 минут после приема пищи (тест на толерантность к пище).

Рис. 4. Увеличение концентрации ГПП-1 на фоне приема линаглиптина*

* Адаптировано по [14].

инсулинотропный эффект ГПП-1 и преодолеть разрушающее действие фермента ДПП-4? Было найдено два пути решения проблемы: 1) создание веществ, имитирующих действие ГПП-1 (миметики и аналоги ГПП-1), 2) создание веществ, пролонгирующих действие эндогенных ГПП-1 и ГИП (ингибиторы ДПП-4).

Более детально профессор А.М. Мкртумян остановился на классе препаратов ингибиторов ДПП-4 (рис. 2). К пептидомиметическим ингибиторам ДПП-4 относятся такие препараты, как ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин. Единственным представителем класса ингибиторов ДПП-4, напрямую связывающимся с ферментом (благодаря ксантиновому основанию), является линаглиптин (препарат Тражента). Химическая структура линаглиптина идеально соответствует активному центру фермента ДПП-4 (по типу «ключ – замок»)¹⁰, что обуславливает высокую афинность препарата к ингибированию фермента ДПП-4.

У препарата Тражента самая высокая способность к ингибированию активности фермента ДПП-4 в прямом сравнении с другими ингибиторами ДПП-4. Показатель IC₅₀ (концентрация, необхо-

димая для ингибирования 50% активности ДПП-4) составляет у линаглиптина 1 нмоль, ситаглиптина – 19 нмоль, саксаглиптина – 50 нмоль, вилдаглиптина – 62 нмоль (чем ниже значение IC₅₀, тем выше способность к подавлению активности ДПП-4)¹¹.

Препарат характеризуется высокой селективностью в отношении ДПП-4: выше, чем в отношении ДПП-2 более чем в 100 000 раз, ДПП-8 в 40 000 раз, а ДПП-9 более чем в 10 000 раз. Это самые высокие показатели в классе (табл. 2)¹². Докладчик подчеркнул, что селективность имеет большое значение для безопасности и переносимости ингибиторов ДПП-4, поскольку в экспериментах на животных моделях было установлено, что подавление изоферментов ДПП-8 и ДПП-9 привело к развитию токсических реакций (алопеция, тромбоцитопения, ретикулоцитопения, спленомегалия, мультиорганные гистологические изменения).

Терапевтическая доза препарата – 5 мг перорально – позволяет достичь равновесной концентрации линаглиптина (6–8 нмоль/л) уже в течение 3-го междозового интервала, обеспечивая более чем 91%-ное ингибирование ДПП-4 в течение 24 часов (рис. 3)¹³. Как следствие, в 3,2 раза увеличивает-

¹⁰ Eckhardt M., Langkopf E., Mark M. et al. 8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione (BI 1356), a highly potent, selective, long-acting, and orally bioavailable DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes // J. Med. Chem. 2007. Vol. 50. № 26. P. 6450–6453.

¹¹ Thomas L., Eckhardt M., Langkopf E. et al. (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008. Vol. 325. № 1. P. 175–182.

¹² Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 1. P. 7–18.

¹³ Heise T., Graefe-Mody E.U., Hüttner S. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 8. P. 786–794.

¹⁴ Forst T., Uhlig-Laske B., Ring A. et al. The oral DPP-4 inhibitor linagliptin significantly lowers HbA1c after 4 weeks of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 6. P. 542–550.

¹⁵ Del Prado S., Barnett A.H., Huisman H. et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 3. P. 258–267.

¹⁶ Barnett A.H., Harper R., Toorawa R. et al. Linagliptin monotherapy improves glycaemic control in type 2 diabetes patients for whom metformin therapy is inappropriate // EASD 2010. Poster 823-P.

¹⁷ Kawamori R. et al. Linagliptin monotherapy improves glycemic control in Japanese patients with T2DM over 12 weeks // EASD 2010. Poster 696-P.

¹⁸ Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I. et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 1. P. 65–74.



Симпозиум компаний «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли»
«Как добиться успеха в терапии СД 2 типа...»

ся постпрандиальная концентрация эндогенного ГПП-1 (рис. 4)¹⁴. «Линаглиптин повышает постпрандиальную концентрацию активного ГПП-1 у больных СД 2 типа, выступая, таким образом, физиологическим, классическим, регулятором постпрандиальной гликемии, – комментирует профессор А.М. Мкртумян. – В целом ключевыми фармакодинамическими характеристиками линаглиптина являются высокая аффинность, высокая селективность, прочность связывания с ферментом ДПП-4, длительность действия и высокая эффективность».

Клинический профиль линаглиптина определяет его место в пероральной сахароснижающей терапии (рис. 5).

Высокая и стойкая эффективность линаглиптина в различных схемах пероральной терапии СД 2 типа была подтверждена рядом международных исследований (рис. 6)¹⁵⁻²¹. Анализ данных исследований, в которых изучалось применение линаглиптина в качестве монотерапии и в составе комбинаций, показал сопоставимые результаты. На фоне монотерапии линаглиптином уровень HbA1c в среднем снижался на 0,7%. Добавление линаглиптина к терапии метформином позволило дополнительно снизить HbA1c на 0,6%, к терапии производным сульфонилмочевины – на 0,5%, к комбинации «метформин + производные сульфонилмочевины» – на 0,6%. Так, в исследовании S. Del Prato и соавт. (2011)¹⁵ монотерапия линаглиптином привела к 0,86% -ному снижению уровня HbA1c по сравнению с плацебо у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии (исходный уровень HbA1c 9,5%). Добавление линаглиптина к терапии метформином (M.R. Taskinen и соавт. (2011)) снижает HbA1c на 0,95%¹⁸, а к комбинации «метформин + препарат сульфонилмочевины» (D.R. Owens и соавт. (2011)) – на 1,2%²² (рис. 7). Еще один важный показатель



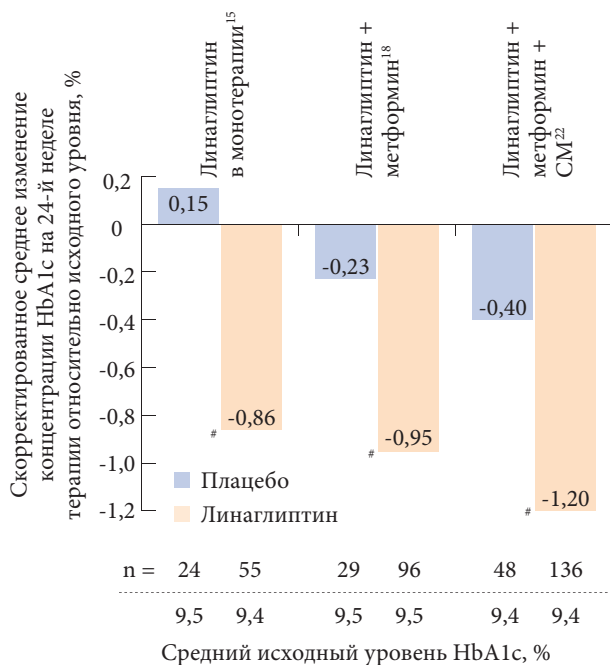
* Перед назначением следует изучить инструкцию по медицинскому применению препарата.

** Нежелательная реакция, зарегистрированная в рамках плацебоконтролируемых исследований у $\geq 5\%$ пациентов, получавших линаглиптин (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тражента. Регистрационное удостоверение ЛП-001430 от 12.01.2012).

Рис. 5. Клинический профиль линаглиптина



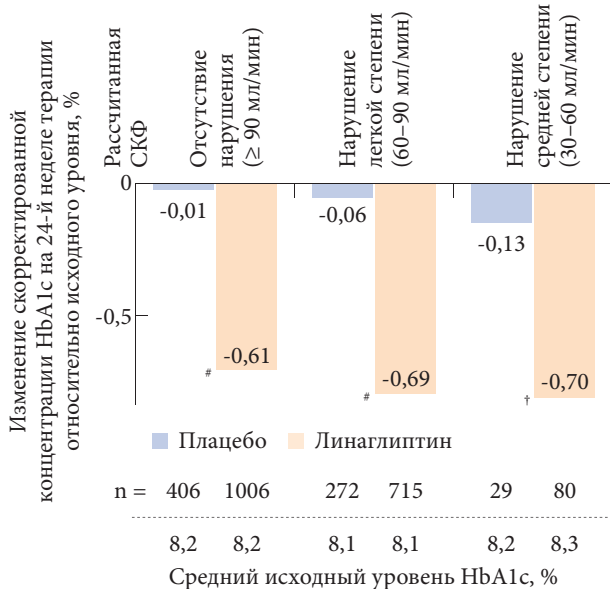
Рис. 6. Эффективность линаглиптина в качестве моно- и комбинированной пероральной сахароснижающей терапии



СМ – препарат сульфонилмочевины.

* $p < 0,0001$.

Рис. 7. Эффективность линаглиптина у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA1c > 9 %)



* $p < 0,0001$.

† $p = 0,0023$.

Рис. 8. Эффективность линаглиптина у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) различной степени тяжести*

* Адаптировано по [25].

оценки эффективности сахароснижающей терапии, на котором акцентировал внимание участников симпозиума профессор А.М. Мкртумян, – это так называемый индекс стойкости. В ходе ряда исследований с продолжительным периодом наблюдения (например, ACCORD) было показано, что достигнутый в результате терапии гликемический контроль по прошествии нескольких лет «исчезал». Результаты исследования, в котором на продленной фазе, то есть после достижения контроля гликемии в течение 24-недельной терапии метформином или комбинацией «метформин + препарат сульфонилмочевины» или пиоглитазоном на протяжении еще 78 недель, добавляли линаглиптин, продемонстрировали стойкое снижение уровня HbA1c на 0,8% к концу исследования²³. В еще одном докладе, прочитанном на 47-м конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета – EASD-2011, – были представлены данные, согласно которым линаглиптин обеспечивал надежный контроль гликемии вне зависимости от длительности СД 2 типа: снижение HbA1c по сравнению с плацебо составило 0,66% в группе пациентов со «стажем» диабета менее 1 года, 0,59% – у пациентов с длительностью заболевания 1–5 лет и 0,67% – у пациентов, которым диагноз «сахарный диабет» был поставлен более 5 лет назад²⁴. Отсутствуют ограничения по применению линаглиптина у больных с ХБП: сопоставимая эффективность препарата была зарегистрирована у пациентов с нормальной СКФ (> 90 мл/мин/1,73м²), с легкой (60–90 мл/мин/1,73м²) и умеренной (30–60 мл/мин/1,73м²) снижением СКФ (рис. 8)²⁵. Существует также доказательная база по профилю безопасности нового ингибитора ДПП-4. Данные клинических исследований свидетельствуют: частота возникновения побочных реакций у пациентов, получавших линаглиптин,

сопоставима с плацебо (табл. 3). Использование линаглиптина характеризуется низким риском гипогликемии и отсутствием клинически значимого повышения массы тела. Частота гипогликемических эпизодов на фоне терапии линаглиптином у пациентов, не получавших производные сульфонилмочевины, была менее 1%, в том числе и у склонных к гипогликемии пациентов (пожилого возраста, страдающих ожирением и нарушением функции почек). Добавление линаглиптина к терапии производными сульфонилмочевины снижало частоту гипогликемий – осложнения, характерного для этого класса препаратов. Исследования влияния линаглиптина на массу тела продемонстрировали отсутствие такового как на фоне монотерапии, так и в комбинации с метформином или производными сульфонилмочевины¹⁸. Ингибиторы ДПП-4 в целом не оказывают серьезного негативного воздействия на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее линаглиптин показал самую высокую в своем классе безопасность в отношении сердечно-сосудистых рисков (рис. 9)^{26–30}. Линаглиптин – единственный ингибитор ДПП-4, применение которого не требует коррекции дозы и/или дополнительного мониторинга функции почек у пациентов с сопутствующим заболеванием почек³¹. Это обусловлено тем, что 95% принятого перорально линаглиптина экскретируется с желчью и фекалиями и лишь 5% – почками. Другие ингибиторы ДПП-4 выводятся из организма преимущественно почками. Так, доля почечной экскреции в случае ситаглиптина составляет 87%, вилдаглиптина – 85%, саксаглиптина – 75%. «Препарат не метаболизируется в печени, а значит, отсутствует эффект лекарственного взаимодействия, – поясняет профессор А.М. Мкртумян. – Этим объясняется возможность при-



Симпозиум компаний «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли»
«Как добиться успеха в терапии СД 2 типа...»

Таблица 3. Переносимость линаглиптина*

Нежелательные явления	Монотерапия**, n (%)		Комбинация с метформином#, n (%)		Комбинация с СМ, n (%)		Комбинация с метформином и СМ, n (%)		Комбинация с пиоглитазоном, n (%)	
	Линаглиптин (n = 765)	Плацебо (n = 458)	Линаглиптин (n = 590)	Плацебо (n = 248)	Линаглиптин (n = 161)	Плацебо (n = 84)	Линаглиптин (n = 791)	Плацебо (n = 263)	Линаглиптин (n = 259)	Плацебо (n = 130)
Назофарингит	-	-	-	-	7 (4,3)	1 (1,2)	-	-	-	-
Гиперлипидемия	-	-	-	-	-	-	-	-	7 (2,7)	1 (0,8)
Кашель	-	-	-	-	-	-	19 (2,4)	3 (1,1)	-	-
Гипертриглицеридемия†	-	-	-	-	4 (2,4)	0 (0)	-	-	-	-
Увеличение массы тела	-	-	-	-	-	-	-	-	6 (2,3)	1 (0,8)

Не отмечались на фоне монотерапии или в комбинации с метформином

СМ – препарат сульфонилмочевины.

* Нежелательные реакции, которые были зарегистрированы с частотой $\geq 2\%$ у пациентов, получавших линаглиптин (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Траженета. Регистрационное удостоверение ЛП-001430 от 12.01.2012).

** Объединенные данные 7 исследований.

Объединенные данные 2 исследований.

† Включены сообщения о гипертриглицеридемии (n = 2; 1,2%) и повышении концентрации триглицеридов в крови (n = 2; 1,2%).

менения линаглиптина в комбинации с другими пероральными сахароснижающими средствами (например, метформином) или в сочетании с антитромботическими средствами (варфарин), гиполипидемическими препаратами (симвастатин) или сердечными гликозидами (дигоксин). Кроме того, линаглиптин (Траженета) очень удобен в применении: единственная дозировка (5 мг) принимается 1 раз в сутки независимо от приема пищи».

В конце своего выступления профессор А.М. Мкртумян очертил основные схемы терапии с ис-

пользованием линаглиптина. В режиме монотерапии препарат демонстрирует высокую эффективность у пациентов с высоким уровнем HbA1c (причем чем ниже компенсация заболевания, тем выше эффективность терапии линаглиптином)¹⁵. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (Консенсус РАЭ, 2011), добавление ингибитора ДПП-4 к метформину возможно уже в первой линии терапии СД 2 типа. Данные исследований показали, что к 24-й неделе терапии метформином в комбинации с линаглиптином отмеча-

лось статистически достоверное (p < 0,0001) скорректированное по плацебо снижение уровня HbA1c на 0,64%¹⁸, при этом наиболее высокая эффективность (снижение уровня HbA1c на 1,7%) отмечалась при старте терапии линаглиптином 2,5 мг в комбинации с метформином в дозировке 1000 мг 2 раза в сутки. Существуют данные клинических исследований об эффективности линаглиптина в комбинации с метформином и препаратами сульфонилмочевины. Практический интерес представляют результаты исследования эффектив-

¹⁹ Lewin A.J., Arvay L., Liu D. et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to a sulphonylurea in inadequately controlled type 2 diabetes // EASD 2010. Poster 821-P.

²⁰ Owens D.R. et al. Linagliptin improves glycemic control in type 2 diabetes patients inadequately controlled by metformin and sulphonylurea without weight gain or hypoglycemia // ADA 2010. Poster 548-P.

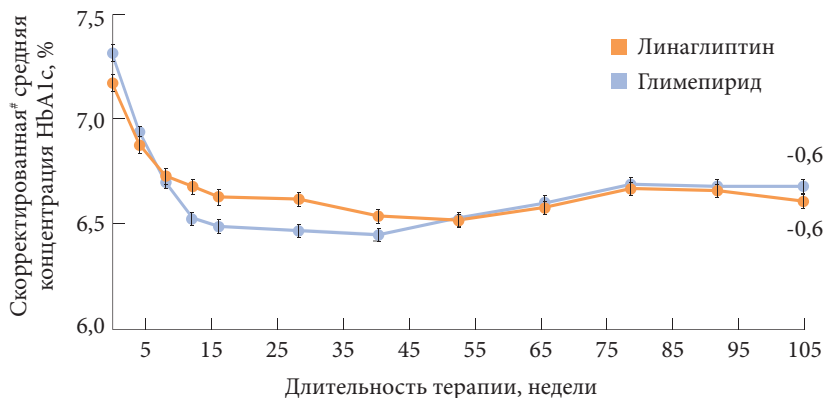
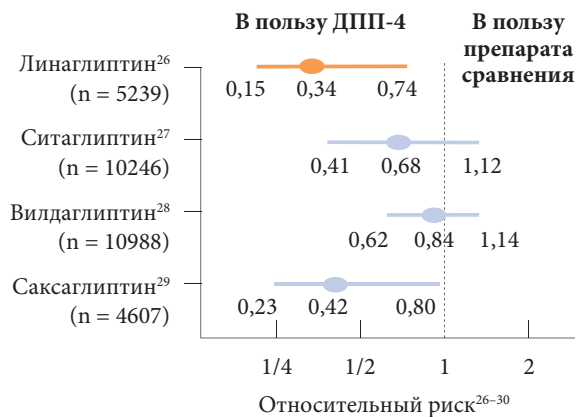
²¹ Haak T., Meinicke T., Jones R. et al. Combination of linagliptin and metformin improves glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial with an open-label arm in patients with poor glycemic control // ADA 2011. Oral presentation 279.

²² Owens D.R., Swallow R., Dugi K.A. et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study // Diabet. Med. 2011. Vol. 28. № 11. P. 1352–1361.

²³ Schlosser A., Owens D., Taskinen M.-R. et al. Long-term safety and efficacy of the DPP-4 inhibitor linagliptin: data from a large 2-year study in subjects with type 2 diabetes mellitus / 47th EASD Annual Meeting 12–16 September 2011 Lisbon Portugal // www.abstractsonline.com.

²⁴ Patel S., Weber S., Emser A. et al. Linagliptin improves glycaemic control independently of diabetes duration and insulin resistance in patients with type 2 diabetes / 47th EASD Annual Meeting 12–16 September 2011 Lisbon Portugal // www.abstractsonline.com.

²⁵ Cooper M., von Eynatten M., Emser A. et al. Efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes with or without renal impairment: results from a global phase 3 program // ADA 2011. Poster 1068-P.



Самый низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний на фоне терапии линаглиптином

Рис. 9. Влияние линаглиптина на частоту сердечно-сосудистых осложнений

ности линаглиптина в сравнении с глимепиридом (рис. 10)³²: если начиная с 10–12-й недели от начала лечения на фоне терапии глимепиридом отмечалось более значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с терапией линаглиптином, то к 50–55-й неделе от старта терапии показатели HbA1c в обеих группах уравниваются. «К концу 104-й недели терапии 75,6% пациентов, получавших линаглиптин, и 76,4% пациентов, принимавших глимепирид, достигли целевого уровня HbA1c 7%. Данные этого исследования могут развеять миф о неопосредованной с препаратами других классов сахароснижающей «силе» производных сульфонилмочевины», – комментирует профессор

* Модель учитывала вид лечения, исходный уровень HbA1c, исходную массу тела и ранее принимавшиеся пероральные сахароснижающие средства.

Рис. 10. Динамика уровня HbA1c на фоне терапии линаглиптином в сравнении с глимепиридом*

* Адаптировано по [32].

А.М. Мкртумян. Важно, что линаглиптин может использоваться (без необходимости коррекции дозировки) у различных групп пациентов независимо от длительности диабета и сопутствующих заболеваний: у пациентов любого возраста (включая лиц пожилого возраста), у пациентов с нарушением функции печени, почек, у больных с сердечно-сосудистой патологией, у пациентов, страдающих ожирением или недостатком массы тела.

Завершая выступление, профессор А.М. Мкртумян еще раз акцентировал внимание участников симпозиума на клинических преимуществах Траженты (линаглиптина) в сравнении с другими ингибиторами ДПП-4:

- одна дозировка один раз в день для всех пациентов с СД 2 типа;
- не требуется коррекции дозы при нарушении функции почек (в отличие от ситаглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина);
- не требуется дополнительного мониторинга функции почек (в отличие от ситаглиптина и саксаглиптина);
- не требуется коррекции дозы при нарушении функции печени (в отличие от вилдаглиптина и ситаглиптина);
- не требуется коррекции дозы с учетом лекарственных взаимодействий (в отличие от саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина);
- отсутствие гепатотоксичности (в отличие от вилдаглиптина). 🌐

²⁶ Johansen O.-D. et al. Cardiovascular risk with linagliptin in patients with type 2 diabetes: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis from a large phase III program // ADA 2011. Latebreaker 30-LB.

²⁷ Williams-Herman D., Engel S.S., Round E. et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes // BMC Endocr. Disord. 2010. Vol. 10. P. 7.

²⁸ Schweizer A., Dejager S., Foley J.E. et al. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population // Diabetes Obes. Metab. 2010. Vol. 12. № 6. P. 485–494.

²⁹ Frederich R., Alexander J.H., Fiedorek F.T. et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes // Postgrad. Med. 2010. Vol. 122. № 3. P. 16–27.

³⁰ White W.B., Gorelick P.B., Fleck P. et al. Cardiovascular events in patients receiving alogliptin: a pooled analysis of randomized clinical trials // ADA 2010. Poster 391-PP.

³¹ Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 10. P. 939–946.

³² Gallwitz B. et al. Linagliptin has similar efficacy to glimepiride but improved cardiovascular safety over 2 years in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin // ADA 2011. Latebreaker 39-LB.



Контроль гликемии с заботой о почках

**Для пациентов с СД 2 типа, не компенсированных на текущей терапии ПСП*
ТРАЖЕНТА обеспечивает:**

Значимое и стойкое снижение гликемии по результатам длительных исследований¹⁻³

- снижение HbA_{1c} на 1,2% в тройной комбинации с метформинном и сульфонилмочевинной**¹

Удобство применения – одна дозировка один раз в день⁴

- применение независимо от приема пищи⁴

Не требует коррекции дозы и дополнительного мониторинга функции почек и печени⁴

- может применяться у пациентов с любой степенью хронической болезни почек⁴



*ПСП – пероральные сахароснижающие препараты, **У пациентов с высоким исходным уровнем гликемии

1. Owens DR et al. Diabet Med 2011;28:1352-61. 2. Schlosser A et al. Diabetologia 2011;54(Suppl 1):S242. 3. Patel S et al. 4th Annual Meeting of the Diabetes and Cardiovascular Disease EASD Study Group, 27-29 October 2011, Munich, Germany. Abstract: 832. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тражента. Регистрационное удостоверение: ЛП-001430 от 12.01.2012.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тражента (в сокращении)
Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Тражента.

Регистрационное удостоверение: ЛП-001430 от 12.01.2012. Торговое наименование: Тражента. МНН: линаглиптин. Лекарственная форма и состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 5 мг линаглиптина. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – дипептидилпептидазы-4 ингибитор. Фармакологические свойства: линаглиптин является ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), который участвует в инактивации гормонов инкретиннов – глюконогоподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП). Тражента увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона, что приводит к нормализации

уровня глюкозы в крови. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии – у пациентов с неадекватным контролем гликемии только на фоне диеты и физических упражнений, при непереносимости метформина или при противопоказании к его применению вследствие почечной недостаточности; в качестве двухкомпонентной комбинированной терапии с метформинном, производными сульфонилмочевины или тиазолидиндионом в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами; в качестве трехкомпонентной комбинированной терапии с метформинном и производными сульфонилмочевины в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и комбинированной терапии этими препаратами. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 5 мг (1 таблетка) 1 раз в день, внутрь. Тражента

может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в один день. Побочное действие: частота побочных эффектов при приеме линаглиптина 5 мг была аналогичной частоте побочных эффектов при приеме плацебо. Возможны следующие побочные эффекты: гиперчувствительность, кашель, панкреатит, назофарингит и др. Особые указания: препарат Тражента противопоказан у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Частота развития гипогликемии в случае применения линаглиптина в виде монотерапии была сопоставима с плацебо. Применение линаглиптина не увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2,5 года. Условия отпуска: по рецепту.

Информация для специалистов здравоохранения
На правах рекламы: BILLY-PM-13-140612



Индивидуализация врачебной тактики в терапевтическом алгоритме сахарного диабета 2 типа

Глобальная эпидемия сахарного диабета (СД) 2 типа обусловлена целым рядом факторов. Прежде всего, это старение населения и пандемия ожирения, вызванная снижением физической активности и повышением калорийности питания. Обязательным условием профилактики и лечения СД является изменение образа жизни, однако по причине низкой комплаентности пациентов эти предписания так и не становятся руководством к действию. В этой связи на первый план выходит фармакотерапия пациентов с предиабетом и в начале заболевания. Учитывая, что важнейшим звеном патогенеза СД 2 типа является инсулинорезистентность, наиболее эффективной терапией на начальной стадии заболевания признаны сенситайзеры – препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину при наличии у пациента собственной достаточной его секреции. Согласно международным и российским рекомендациям, наряду с метформином препаратами первой линии в дебюте СД 2 типа являются тиазолидиндионы (глитазоны). Хотя доказано, что глитазоны превосходят метформин в эффективности снижения резистентности к инсулину в мышечной и жировой тканях, применение этих препаратов пока не вошло в широкую клиническую практику. Являются ли нежелательные явления, зафиксированные в клинических исследованиях росиглитазона, класс-специфическими? Можно ли и в каких случаях назначать пиоглитазон в качестве моно- и комбинированной терапии? Об обоснованности патогенетической терапии глитазонами, о перспективах использования производных тиазолидиндионов в российской клинической практике, а также об отечественном опыте применения фиксированной комбинации метформина и гликлазида речь шла во время симпозиума «Индивидуализация врачебной тактики в терапевтическом алгоритме сахарного диабета 2 типа», организованном компанией «АКРИХИН» в рамках VI Всероссийского эндокринологического конгресса.



Профессор
Т.Ю. Демидова

Инсулинорезистентность в управлении сахарным диабетом 2 типа

В начале своего выступления д. м. н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития Т.Ю. ДЕМИДОВА напомнила участникам симпозиума, что сахарный диабет (СД) 2 типа – заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, в основе патогенеза которого лежит снижение секреции инсулина, уси-

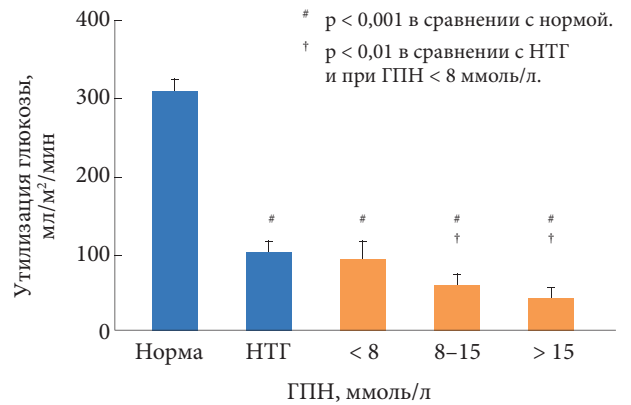
ление липолиза, гиперпродукция глюкозы печенью, снижение захвата глюкозы периферическими тканями¹. Одним из ключевых звеньев патогенеза СД является постепенно прогрессирующее нарушение – снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность). Еще в 1988 г. профессор G.M. Reaven показал, что инсулинорезистентность как общий патогенетический

Симпозиум компании «АКРИХИН» «Индивидуализация врачебной тактики в терапевтическом алгоритме сахарного диабета 2 типа»

механизм связывает ожирение, нарушение углеводного, липидного обмена и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Изучение генетических факторов позволило установить, что инсулинорезистентность – полигенная патология, в развитии которой могут иметь значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (IRS-1 и IRS-2), бета-3-адренорецепторов, разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков сигнального пути инсулина (внутриклеточные транспортеры глюкозы), белков, связывающих жирные кислоты (FABP-II), и др. К факторам внешней среды относят высококалорийное питание, избыточную массу тела, недостаточную физическую активность, которая способствует развитию ожирения и снижает чувствительность скелетных мышц к инсулину. На фоне развития инсулинорезистентности происходит стимуляция секреции инсулина, что приводит к истощению функции бета-клеток поджелудочной железы. G.M. Reaven и соавт. (1989) показали, что при несоблюдении бета-клеток обеспечивать гиперсекрецию инсулина наступает декомпенсация углеводного обмена, в первую очередь выражающаяся в повышении концентрации глюкозы в плазме крови натощак (рис. 1)², затем – после нагрузки пищей (нарушение толерантности к глюкозе, НТГ), со временем раз-

вивается хроническая гипергликемия (СД 2 типа), которая, в свою очередь, оказывает глюкозотоксический, повреждающий, эффект на бета-клетки, что вызывает ухудшение их функции (рис. 2)³. «Резистентность к инсулину – это многоликий феномен, который является ведущим механизмом эволюции сахарного диабета 2 типа и развернутого метаболического синдрома (МС)», – комментирует Татьяна Юльевна. Усвоение глюкозы нарушается не только клетками печени, но и такими инсулинзависимыми тканями, как мышечная и жировая (рис. 3). В области висцерального жирового депо накапливается жировая ткань, из которой высвобождаются свободные жирные кислоты (СЖК). Поступающие в печень СЖК активируют глюконеогенез, как следствие, индуцируется повышенная гепатическая продукция глюкозы. СЖК в системном кровотоке нарушают функцию инсулиновых рецепторов (эффект липотоксичности). Поскольку СЖК являются субстратами для синтеза триглицеридов (ТГ), в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии наблюдается гипертриглицеридемия, повышение концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и снижение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Формирующаяся атерогенная дислипидемия является фактором риска

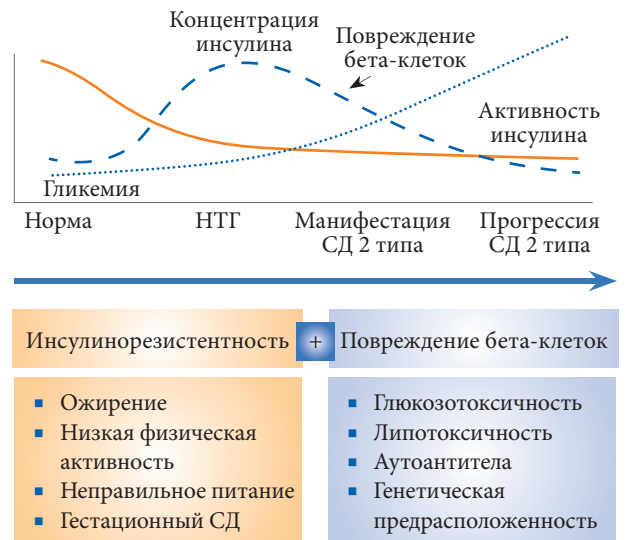
развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных с МС и СД 2 типа. Кроме того, при инсулинорезистентности нарушаются синтез и секреция оксида азота (NO) сосудистой стенкой. Поскольку NO не только оказывает вазодила-



ГПН – глюкоза плазмы натощак.

Рис. 1. Инсулинорезистентность при нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2 типа*

* Адаптировано по [2].



НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе.

Рис. 2. Инсулинорезистентный континуум*

* Адаптировано по [3].

Возможные механизмы действия тиазолидиндионов на функцию бета-клеток, имеющие как не прямые (снижение липотоксичности, глюкозотоксичности), так и прямые эффекты (через PPAR-гамма), позволяют отдалить дебют СД 2 типа.

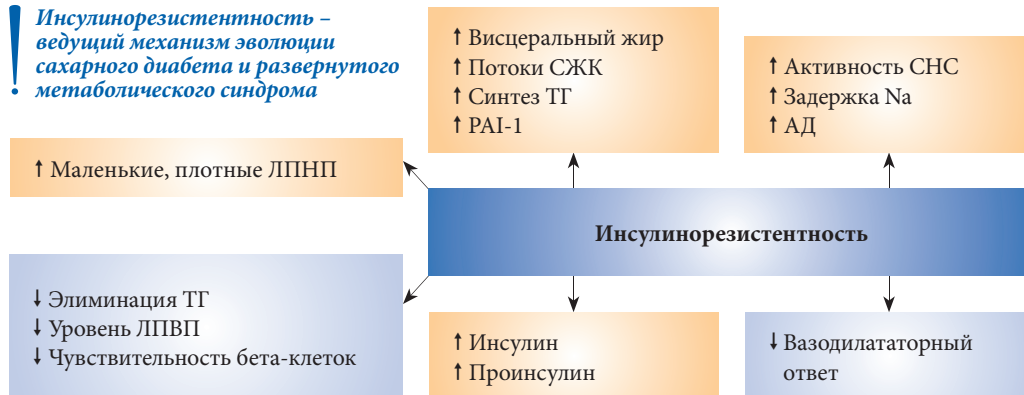
¹ Bajaj M., DeFronzo R.A. Metabolic and molecular basis of insulin resistance // J. Nucl. Cardiol. 2003. Vol. 10. № 3. P. 311–323.

² Reaven G.M., Hollenbeck C.B., Chen Y.D. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance // Diabetologia. 1989. Vol. 32. № 1. P. 52–55.

³ DeFronzo R.A., Bonadonna R.C., Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview // Diabetes Care. 1992. Vol. 15. № 3. P. 318–368.

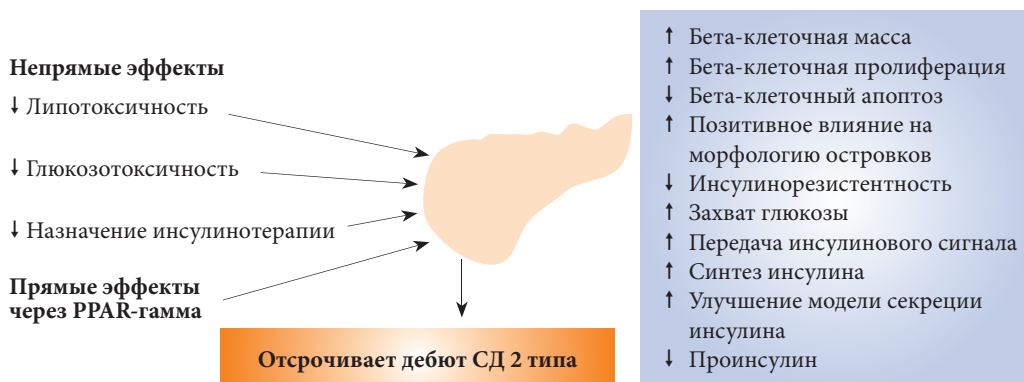


Инсулинорезистентность – ведущий механизм эволюции сахарного диабета и развернутого метаболического синдрома



АД – артериальное давление, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СЖК – свободные жирные кислоты, СНС – симпатическая нервная система, ТГ – триглицериды.

Рис. 3. Инсулинорезистентность как ведущий механизм эволюции метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа



PPAR-гамма – peroxisome proliferator-activated receptor gamma – гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом.

Рис. 4. Возможные механизмы действия тиазолидиндионов на функцию бета-клеток*

* Адаптировано по [4].

Теперь, когда в арсенале эндокринолога появился качественный доступный дженерический препарат пиоглитазона Диаглитазон, наконец, удастся положить начало серьезной работе по профилактике диабета.

тирующее действие, но и обладает антиатерогенными свойствами, нарушение этого механизма может способствовать как развитию артериальной гипертонии, так и атеросклероза. В свою очередь, гиперинсулинемия приводит к развитию артериальной гипертонии через увеличение реабсорбции натрия и воды почками, стимуляцию центров симпатической нервной системы и активацию Na^+/H^+ -обмена в

гладкомышечных стенках сосудов. В лечении пациентов с инсулинорезистентностью (на стадии как НТГ, так и СД 2 типа) при сохраненной функции бета-клеток поджелудочной железы патогенетически обосновано применение тиазолидиндионов (глитазонов) – агонистов рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR-гамма).

Механизм действия препаратов этой группы направлен непосредственно на инсулинорезистентность (рис. 4)⁴: повышается захват глюкозы периферическими тканями (активируются ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4, подавляется экспрессия фактора некроза опухоли, усиливающего инсулинорезистентность); уменьшается продукция глюкозы печенью; снижается концентрация СЖК и ТГ в плазме за счет подавления липолиза (повышается активность фосфодиэстеразы и липопротеинлипазы). Так, клиническое применение пиоглитазона показало: препарат позволяет снизить инсулинорезистентность на 27% и улучшить функцию бета-клеток на 40%.

В заключение профессор Т.Ю. Демидова подчеркнула, что возможные механизмы действия тиазолидиндионов на функцию бета-клеток, имеющие как непрямые (снижение липотоксичности, глюкозотоксичности), так и прямые эффекты (через PPAR-гамма), позволяют отдалить дебют СД 2 типа. Тиазолидиндионы уже более десяти лет считаются многообещающим классом препаратов именно для предупреждения развития диабета у лиц с инсулинорезистентностью и предиабетом. Профессор Т.Ю. Демидова выразила надежду, что «теперь, когда в арсенале эндокринолога появился качественный доступный дженерический препарат пиоглитазона Диаглитазон, наконец, удастся положить начало серьезной работе по профилактике диабета».

⁴ Campbell I.W. The role of metformin and pioglitazone in early combination treatment of type 2 diabetes mellitus // Br. J. Diabetes Vasc. Dis. 2006. Vol. 6. № 5. P. 207–215.



Симпозиум компании «АКРИХИН» «Индивидуализация врачебной тактики в терапевтическом алгоритме сахарного диабета 2 типа»

Профиль безопасности пиоглитазона: есть ли повод для дискуссии?

Способность тиазолидиндионов устранять инсулинорезистентность и сохранять функциональную активность бета-клеток поджелудочной железы представляет колоссальный интерес с точки зрения профилактики развития СД 2 типа и замедления его прогрессирования. Как отметил к. м. н., доцент кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова А.В. ЗИЛОВ, появление в 1990-х гг. первого препарата этого класса троглитазона было многообещающим в отношении перспектив использования глитазонов в профилактике сахарного диабета. Высокая эффективность троглитазона в предупреждении развития СД 2 типа была показана в ходе исследования DPP (The Diabetes Prevention Program – Программа профилактики диабета). Однако через полтора года применения троглитазона препарат был исключен из исследования по причине гепатотоксичности⁵. Эффективность троглитазона в отношении профилактики развития СД 2 типа в группе лиц высокого риска была продемонстрирована Т.А. Вучанан и соавт. (2002): у женщин с гестационным диабетом в анамнезе риск развития СД 2 типа на фоне терапии троглитазоном был на 55% ниже, чем у пациенток, получавших плацебо⁶. Аналогичные результаты были получены в ходе исследования DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication – Оцен-

ка эффективности рамиприла и росиглитазона в снижении риска развития сахарного диабета): еще один препарат класса тиазолидиндионов росиглитазон на 62% эффективнее плацебо снижал риск развития СД у пациентов с нарушенной гликемией натощак и/или нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ)⁷. Еще более впечатляющие данные были получены R.A. DeFronzo и соавт. (2011), изучавшими влияние терапии пиоглитазоном на риск развития СД у лиц с НТГ, – риск развития СД 2 типа на фоне терапии пиоглитазоном был на 72% ниже, чем в группе плацебо-контроля⁸. «Таким образом, был окончательно подтвержден класс-специфический эффект глитазонов в профилактике СД 2 типа, – комментирует Алексей Вадимович. – Кроме того, были получены данные исследований, в которых глитазоны, в частности пиоглитазон, в комбинации с метформином более эффективно, чем монотерапия метформином, снижали не только уровень HbA1c, но и риск гипогликемии. Все это способствовало формированию мнения о том, что тиазолидиндионы – весьма перспективный класс препаратов не только в лечении сахарного диабета, но и в профилактике его развития у лиц с нарушением углеводного и липидного обмена». К середине 2000 г. стало ясно, что троглитазон (в силу особенностей химического строения) обладает выраженным гепатотоксическим



К. м. н. А.В. Зилов

действием, использование препарата в США было запрещено. Однако этот побочный эффект не свойственен двум другим препаратам класса – росиглитазону и пиоглитазону (оба зарегистрированы в Российской Федерации). Тем не менее эти два представителя глитазонов значительно различаются по тем плейотропным эффектам, которые они оказывают в отношении липидного спектра плазмы, сократимости сердечной мышцы, вазодилатации, артериального давления (АД), эндотелиальной функции и др. Так, было отмечено, что индекс атерогенности существенно ухудшается у пациентов, получающих росиглитазон, но значительно улучшается на фоне терапии пиоглитазоном. Данные метаанализа 42 рандомизированных клинических исследований, в которых изучалась безопасность терапии росиглитазоном в сравнении с контрольной группой, получавшей другой сахароснижающий препарат или плацебо, дали основания говорить о повышенном риске развития инфаркта миокарда и смерти

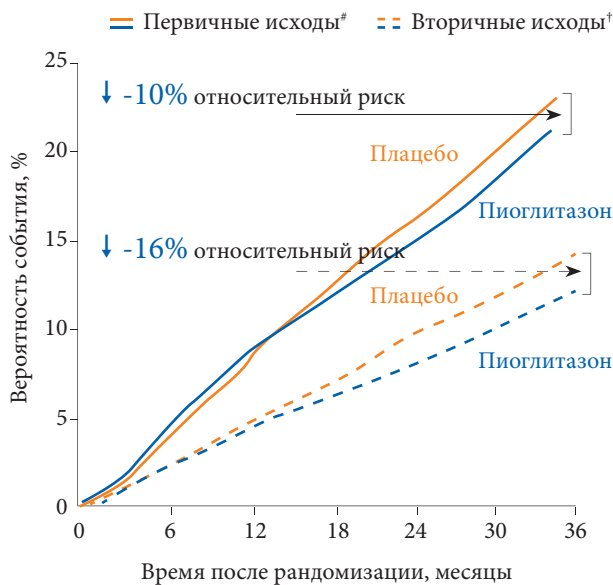
эндокринология

⁵ Knowler W.C., Hamman R.F., Edelstein S.L. et al. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 4. P. 1150–1156.

⁶ Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K. et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women // Diabetes. 2002. Vol. 51. № 9. P. 2796–2803.

⁷ DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein H.C., Yusuf S. et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial // Lancet. 2006. Vol. 368. № 9541. P. 1096–1105.

⁸ DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C. et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 12. P. 1104–1115.



Смертность от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, острый коронарный синдром, хирургическое вмешательство на коронарных артериях или артериях нижних конечностей, ампутация.

† Нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность.

Рис. 5. Влияние терапии пиоглитазоном на риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смерти (данные исследования PROactive)*

* Адаптировано по [10].

Результаты исследования PROactive показали, что пиоглитазон снижает риск развития макрососудистых осложнений и смертность среди больных СД 2 типа.

от сердечно-сосудистых событий на фоне приема росиглитазона⁹. Эта работа S.E. Nissen и K. Wolski (2007) побудила клиницистов обратиться к пиоглитазону, поскольку опубликованные в 2005 г. результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events – Проспективное клиническое исследование влияния пиоглитазона на риск макрососудистых осложнений) показали, что пиоглитазон снижает риск развития макрососудистых осложнений и смертность среди больных СД 2 типа¹⁰. В исследовании PROactive приняли участие 5238 больных СД 2 типа с макрососудистыми осложнениями в анамнезе, получавших до включения в исследование диетотерапию и сахароснижающую терапию другими препаратами. После рандомизации на две группы пациенты дополнительно к существующей терапии получали либо пиоглитазон (45 мг), либо плацебо. Первичной конечной точкой был комбинированный показатель смертности от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, острый коронарный синдром, хирургическое вмешательство на коронарных артериях или артериях нижних конечностей и ампутация. На фоне приема пиоглитазона в течение 3 лет наблюдалось снижение частоты осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе с летальным исходом, на 10%. От-

мечено также снижение смертности от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда и инсульта (вторичная конечная точка) на 16% в сравнении с плацебо (рис. 5)¹⁰.

Подтверждение положительного влияния пиоглитазона на липидный обмен (в отличие от росиглитазона) можно найти в нескольких исследованиях. Так, в работе М. Вајај и соавт. (2003) показано, что у пациентов с СД 2 типа через 16 недель терапии пиоглитазоном (45 мг) содержание жира в ткани печени, определявшееся методом магнитнорезонансной спектроскопии, снизилось с $19,6 \pm 3,6$ до $10,4 \pm 2,1\%$ ($p < 0,005$)¹¹. При сравнении «негликозных» эффектов росиглитазона и пиоглитазона было установлено, что пиоглитазон, в отличие от росиглитазона, способствует снижению уровня ТГ, повышению ХС-ЛПВП, а также демонстрирует снижение риска повторных острых инфарктов миокарда¹².

Еще одним важным преимуществом пиоглитазона по сравнению с большинством сахароснижающих препаратов (особенно для пациентов, страдающих нарушением функции почек) является его положительное влияние на микроальбуминурию. Так, в ходе исследования Quartet отношение альбумин/креатинин в моче снижалось на 19% в группе пациентов с СД 2 типа, получавших пиоглитазон, и на 1% в группе терапии метформином ($p = 0,002$)¹³.

⁹ Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 24. P. 2457–2471.

¹⁰ Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9493. P. 1279–1289.

¹¹ Bajaj M., Suraamornkul S., Pratipanawatr T. et al. Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes // Diabetes. 2003. Vol. 52. № 6. P. 1364–1370.

¹² Gerrits C.M., Bhattacharya M., Manthena S. et al. A comparison of pioglitazone and rosiglitazone for hospitalization for acute myocardial infarction in type 2 diabetes // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2007. Vol. 16. № 10. P. 1065–1071.

¹³ Scherthaner G., Matthews D.R., Charbonnel B. et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. № 12. P. 6068–6076.

¹⁴ Graham D.J., Ouellet-Helstrom R., McCurdy T.E. et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone // JAMA. 2010. Vol. 304. № 4. P. 411–418.



Симпозиум компании «АКРИХИН» «Индивидуализация врачебной тактики в терапевтическом алгоритме сахарного диабета 2 типа»

Далее А.В. Зилов более детально обрисовал профиль безопасности разрешенных к применению в России росиглитазона и пиоглитазона. К класс-специфическим побочным эффектам глитазонов докладчик отнес увеличение массы тела, задержку жидкости (отеки), риск развития/прогрессирования сердечной недостаточности, повышенный риск остеопоротических переломов. В настоящее время обсуждается вопрос правомерности ассоциирования терапии глитазонами с риском рака мочевого пузыря. К побочным эффектам, характерным исключительно для росиглитазона, но не для пиоглитазона (!), докладчик отнес неблагоприятное влияние на липидный обмен (повышение ТГ, ХС-ЛПВП), риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых событий. Соответственно, пиоглитазон оказывает положительное влияние на липидный обмен (повышение ХС-ЛПВП, снижение ТГ, индекса атерогенности), имеет более высокий профиль сердечно-сосудистой безопасности. Терапевтические преимущества пиоглитазона в отношении безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы

При выборе препарата класса тиазолидиндионов предпочтение следует отдавать пиоглитазону. Он оказывает положительное влияние на липидный обмен (повышение ХС-ЛПВП, снижение ТГ, индекса атерогенности), имеет более высокий профиль сердечно-сосудистой безопасности.

были показаны в ходе многоцентрового, наблюдательного, ретроспективного исследования сердечно-сосудистых нарушений на фоне использования глитазонов, проведенного D.J. Graham и соавт. (2010)¹⁴. Анализ медицинских карт 227 571 пациента с СД 2 типа в возрасте 65 лет и старше (средний возраст составил 74,4 года), получавших росиглитазон или пиоглитазон в течение 3 лет, подтвердил данные о том, что росиглитазон в сравнении с пиоглитазоном ассоциируется с повышенным риском острого инфаркта миокарда (относительный риск (ОР) 1,06), сердечной недостаточности (ОР 1,25), инсульта (ОР 1,27) и смерти (ОР 1,14)¹⁴. Таким образом, при назначении тиазолидиндиона А.В. Зилов рекомендовал тщательное обследова-

ние больного с целью исключения наличия хронической сердечной недостаточности, диабетической ретинопатии (в связи с риском макулярного отека), остеопороза (особенно у женщин в постменопаузе), наличия (в том числе в анамнезе) рака мочевого пузыря или гематурии неизвестной этиологии. У пожилых пациентов терапию необходимо начинать с минимальных доз. «При выборе препарата класса тиазолидиндионов предпочтение следует отдавать пиоглитазону, – подчеркнул А.В. Зилов. – Недавно появившийся отечественный препарат пиоглитазона Диаглитазон выпускается в таблетках по 15, 30 и 45 мг пиоглитазона, что позволяет оптимизировать схемы терапии в зависимости от индивидуальных особенностей каждого пациента».

эндокринология

Оптимизация гликемического контроля: поиск компромиссов

Заведующий кафедрой эндокринологии Нижегородской государственной медицинской академии, д. м. н., профессор Л.Г. СТРОНГИН ознакомил слушателей с данными о применяющихся в практике эндокринологов Нижнего Новгорода и области схемах сахароснижающей терапии (данные были получены по итогам работы передвижного федерального диагностического центра «Диамобиль») (рис. 6). Сравнительный анализ видов сахароснижающей терапии и уровня гликемического контроля (рис. 7) позволяют проследить следующую тенденцию. В течение первых пяти лет с момента диагностирования

сахарного диабета удавалось поддерживать приемлемый контроль гликемии. При этом почти в 70% случаев применялась терапия метформином (42% в качестве монотерапии и 26% в составе комбинации с препаратом сульфонилмочевины), что соответствует действующим международным и российским рекомендациям. В период 5–8 лет от начала заболевания наблюдается резкое ухудшение гликемического контроля. Анализ применяющихся у пациентов со «стажем» диабета 5–8 лет схем терапии показывает, что 5% пациентов вообще не получают медикаментозной терапии. Кроме того, 28% пациентов с продолжи-



Профессор Л.Г. Стронгин

тельностью СД 6 лет продолжают получать монотерапию метформином – по мнению Леонида Григорьевича, это слишком большой процент. Таким образом, ухудшение контроля заболевания в пери-

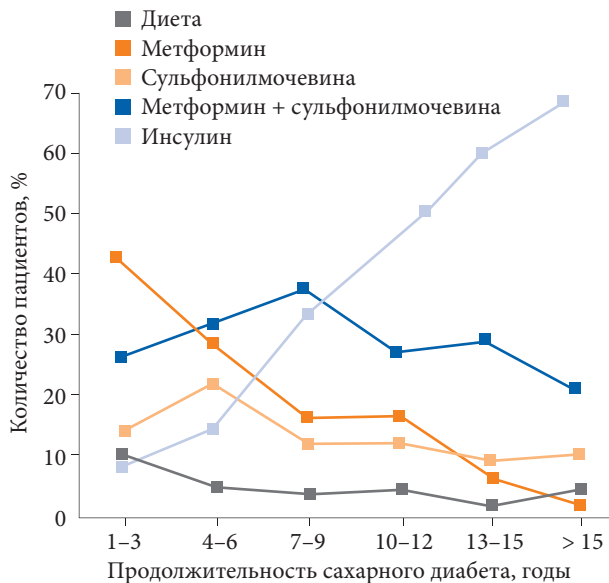


Рис. 6. Изменение структуры сахароснижающей терапии в зависимости от длительности СД 2 типа

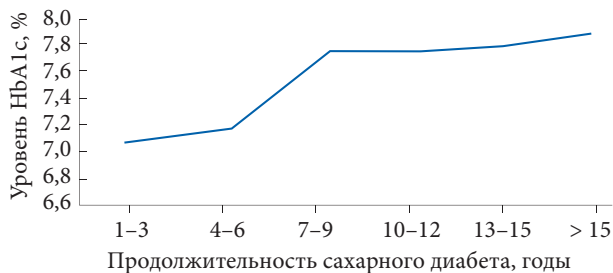


Рис. 7. Уровень гликированного гемоглобина в зависимости от длительности СД 2 типа

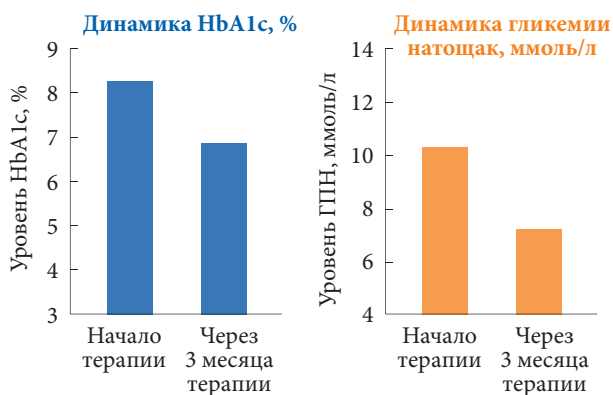


Рис. 8. Динамика уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы плазмы натощак (ГПН) на фоне терапии Глимекомбом в течение 3 месяцев

од 5–6 лет от его начала обусловлено тем, что, по всей видимости, не была своевременно проведена интенсификация терапии. Профессор Л.Г. Стронгин считает, что следует преодолевать клиническую инертность и смело менять схему терапии. В качестве современного препарата выбора профессор Л.Г. Стронгин представил участника симпозиума новый оригинальный препарат Глимекомб (единственная на рынке фиксированная комбинация метформина 500 мг и гликлазида 40 мг). Специалистам уже известны фиксированные комбинации метформина с глибенкламидом, доказавшие свою эффективность и удобство применения (два активных вещества в одной таблетке). Особо докладчик подчеркнул достоинства гликлазида как препарата сульфонилмочевины II поколения. «Сохраняя свойственный производным сульфонилмочевины высокий сахароснижающий эффект, гликлазид лишен такой класс-специфической характеристики, как риск развития гипогликемий, в том числе при нефропатии, – уточняет профессор Л.Г. Стронгин. – Кроме того, гликлазид характеризуется бета-клеточной протективностью и бета-клеточной селективностью, а также антиоксидантными свойствами». Невысокая доза метформина, содержащаяся в составе Глимекомба, обеспечивает низкий риск развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Препарат принимают 1–2 раза в день во время еды, дозу титруют не чаще, чем 1 таблетка в неделю. Эффективность Глимекомба изучалась в нескольких клинических исследованиях, проводившихся на территории Российской Федерации. Их положительные результаты позволили экспертам Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) рекомендовать широкое внедрение препарата Глимекомб в клиническую практику (информационное письмо

РАЭ было опубликовано в журнале «Сахарный диабет». 2011. № 4). Далее профессор Л.Г. Стронгин рассказал о собственном опыте применения фиксированной комбинации метформина и гликлазида в лечении больных СД 2 типа с неудовлетворительным гликемическим контролем. Эффективность и безопасность терапии Глимекомбом изучались в рамках открытого, нерандомизированного, неконтролируемого исследования («до и после») со сроком наблюдения 3 месяца. Перед началом исследования все пациенты прошли курс терапевтического обучения, а также были снабжены глюкометрами и тест-полосками для проведения самоконтроля. Врачебный контроль осуществлялся в рамках визитов: начального, через 2 недели, через 1, 2 и 3 месяца терапии. Критериями включения в исследование являлись: установленный диагноз «сахарный диабет 2 типа», уровень HbA1c 7–10% на фоне предшествовавшей пероральной сахароснижающей терапии или HbA1c > 7,5% у ранее не получавших сахароснижающих препаратов. Применялись следующие критерии исключения: наличие показаний к инсулинотерапии, противопоказаний к применению метформина или его непереносимость, предшествующее лечение инсулином или комбинацией более двух сахароснижающих препаратов, неверифицированный диагноз СД 2 типа. В исследовании приняли участие 23 пациента (18 женщин, 5 мужчин), средний возраст которых составил $62,6 \pm 5,73$ года, страдающих ожирением 1-й степени, с длительностью диабета в среднем 3,5 года и средним уровнем HbA1c 8,2%. До включения в исследование 4 участника (17%) не получали сахароснижающую терапию, 8 пациентов (34%) принимали метформин, 4 (17%) – сульфонилмочевину и 7 (30,4%) – комбинацию метформина и сульфонилмочевины. По окончании 3-месячной тера-



Симпозиум компании «АКРИХИН» «Индивидуализация врачебной тактики в терапевтическом алгоритме сахарного диабета 2 типа»

пии Глимекомбом уровень HbA1c в среднем снизился на 1,3%, а уровень глюкозы плазмы натощак – до 7,4 ммоль/л (рис. 8). «На фоне терапии Глимекомбом у 21 из 23 пациентов (91,3%) удалось достичь улучшения гликемического контроля, у 16 пациентов (69,6%) – индивидуального целевого уровня HbA1c. Самый высокий результат – среднее снижение уровня HbA1c на 31,3% – наблюдался у пациентов, ранее не получавших антидиабетической терапии. Самые низкие результаты – снижение уровня HbA1c в среднем на 9,8% – отмечались у пациентов, ранее леченных комбинацией “метформин + сульфонилмочевина”, причем у 2 из 7 пациентов не отмечено улучшения гликемического контроля (оба ранее получали комбинацию “метформин + глибенкламид”). На старте исследования пациенты принимали в среднем 2 таблетки

Глимекомба в сутки, через месяц большинству доза была увеличена и 79,3% участников исследования принимали 3 таблетки в сутки, а 26,1% – 4–5 таблеток. Спустя 3 месяца терапии суточная доза препарата составила в среднем 3 таблетки в день. На фоне терапии Глимекомбом было отмечено незначительное статистическое недостоверное снижение индекса массы тела (ИМТ), что в целом свидетельствует о метаболической нейтральности Глимекомба. У одной больной отмечался специфичный для метформина желудочно-кишечный дискомфорт, не потребовавший отмены препарата. В период наблюдения ни у одного из пациентов не наблюдались симптоматические гипогликемии, однако при анализе дневников самоконтроля у 6 пациентов были зарегистрированы гипогликемические эпизоды (уровень гликемии < 3,9 ммоль/л).

Данные биохимического анализа крови не продемонстрировали динамики показателей липидного обмена, почечных и печеночных функций.

Таким образом, основываясь на собственном клиническом опыте, профессор Л.Г. Стронгин рекомендовал применять Глимекомб в следующих случаях:

- ✓ для интенсификации терапии у пациентов, не достигающих компенсации СД
 - на монотерапии метформинном,
 - на монотерапии препаратами сульфонилмочевины;
- ✓ для интенсификации терапии в составе комбинации из трех и более сахароснижающих препаратов;
- ✓ для инициации терапии у пациентов при уровне HbA1c > 7,5% и при отсутствии показаний к неотложной инсулинотерапии.



Профессор М.В. Шестакова

Подводя итоги, председатель симпозиума, директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр», д. м. н., член-

Заключение

корреспондент РАМН, профессор М.В. ШЕСТАКОВА отметила, что практикующим врачам следует смелее внедрять в свою клиническую практику современные препараты. Особо Марина Владимировна подчеркнула доступность препаратов производства отечественной компании «АКРИХИН» для российских врачей и пациентов. В отношении препарата Глимекомб профессор М.В. Шестакова выразила надежду, что компания-производитель со временем расширит линейку дозировок за счет увеличения дозы метформина, что позволит

врачу варьировать лечебную тактику и в конечном счете будет способствовать более широкому применению препарата.

Что касается перспектив клинического применения тиазолидиндионов, профессор М.В. Шестакова напомнила участникам, что глитазоны вошли в последние отечественные рекомендации (Консенсус РАЭ, 2011). Негативный «шлейф», который получили препараты этой группы после блестящего старта, следует ассоциировать исключительно с росиглитазоном. В отличие от него пиоглитазон обладает более высоким профилем безопасности. «Именно в нашей компетенции открыть дорогу препаратам для профилактики сахарного диабета 2 типа. Если мы возьмем на себя немного больше ответственности, чем сейчас, нам удастся спасти гораздо больше людей от негативных последствий диабета. Уверена, это возможно», – сказала профессор М.В. Шестакова. 🌐

Глитазоны вошли в последние отечественные рекомендации (Консенсус РАЭ, 2011). Негативный «шлейф», который получили препараты этой группы после блестящего старта, следует ассоциировать исключительно с росиглитазоном.

Эндокринология



От молекулярных механизмов до неврологических последствий гипергликемической памяти

Официально в России зарегистрировано 3,4 млн больных сахарным диабетом. Согласно данным, опубликованным в пятом издании Атласа Международной диабетической федерации (IDF), в России проживают порядка 12,5 млн больных сахарным диабетом, еще 12 млн наших сограждан имеют нарушенную толерантность к глюкозе. Таким образом, распространенность пре- и собственно диабета в России составляет порядка 22%. Проблема гиподиагностики сахарного диабета является чрезвычайно актуальной, особенно учитывая, что ранние поражения сосудов возникают задолго до клинических проявлений диабета. Какие патофизиологические механизмы лежат в основе развития диабетических осложнений? Возможно ли предотвратить их прогрессирование? Когда нужно начинать лечение осложнений диабета? Какие препараты имеют доказанную эффективность в схемах патогенетической терапии диабетической невропатии? Эти и другие вопросы обсуждались участниками симпозиума «От молекулярных механизмов до неврологических последствий гипергликемической памяти», организованного компанией «Вёрваг Фарма» в рамках VI Всероссийского эндокринологического конгресса.



Профессор
И.В. Гурьева

Согласно последней классификации 2010 г., диабетическая невропатия подразделяется на периферическую (диффузная типичная/атипичная, локальная), автономную и центральную невропатию. В клинической практике наиболее часто встречается типичная симметричная периферическая невропатия – симметричная сенсорная поли-

Механизмы гипергликемической памяти и их значение в развитии диабетической невропатии

невропатия, зависящая от длительности заболевания, возникающая в связи с метаболическими и микрососудистыми изменениями в результате хронической гипергликемии и наличия факторов сердечно-сосудистого риска¹.

Профессор кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО, д. м. н. И.В. ГУРЬЕВА привела данные ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы», согласно которым у 2,5% пациентов с сахарным диабетом (СД) такое осложнение заболевания, как диабетическая невропатия, приводит к инвалидности. Невропатия является наиболее важным предиктором повышенного риска смерти при интенсивной терапии диабета, что было доказано в ходе исследования ACCORD².

При этом у пациентов с кардиальной автономной невропатией риск смертельного исхода возрастает в 1,55–2,14 раза, а в сочетании с диабетической полиневропатией – почти в три раза³. На основании данных собственного клинического опыта Ирина Владимировна констатировала, что периферическая сенсомоторная невропатия в комбинации с другими факторами риска, особенно с малыми ампутациями в анамнезе, повышает риск образования изъязвлений стоп⁴. К факторам риска развития диабетической полиневропатии относят наличие у пациента сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, ретинопатии, повышенный индекс массы тела (ИМТ), курение, гипергликемию, колебания уровня гликированного гемоглобина, длительность

Симпозиум компании «Вёрваг Фарма» «От молекулярных механизмов до неврологических последствий гипергликемической памяти»

диабета. Так, согласно данным, полученным в ходе исследования ACCORD, заболеваемость диабетической полиневропатией у пациентов с СД возрастала на 1,2% в год. Интересно, что интенсивный контроль уровня триглицеридов и артериального давления не повлиял на скорость развития невропатии, хотя доказано, что гиперлипидемия и артериальная гипертензия ассоциируются с повышенным риском диабетической невропатии. Еще один важный с точки зрения практической медицины «урок» исследования ACCORD заключается в том, что интенсивный гликемический контроль снижает риск и прогрессию невропатии при СД 1 и 2 типа.

На современном этапе медицинской науки доказано: ключевая роль в патогенезе микрососудистых осложнений СД принадлежит оксидативному стрессу и повышенному образованию конечных продуктов избыточного гликозилирования (КПГ) (англ. advanced glycation end-products, AGE) (рис. 1).

Последствиями оксидативного стресса являются снижение концентрации оксида азота (NO), обладающего антипролиферативным и вазодилататорным эффектами, эндотелиальная дисфункция. При этом на фоне биохимических процессов формируется прооксидантный фенотип, являющийся генетически детерминированным. Внутриклеточная продукция КПГ изменяет транскрипцию генов, структуру белков, вызывает активацию ядерного фактора каппа-В (NF-κB), что в конечном итоге при-



Рис. 1. Патогенез микрососудистых осложнений

водит к преждевременному развитию апоптоза, пролиферации и тканевым изменениям.

В последние годы сформировался новый взгляд на механизмы развития поздних осложнений диабета. Выдающийся исследователь из Гейдельбергского университета Ангелика Бирхаус (Angelika Bierhaus), много лет занимающаяся биохимическими аспектами оксидативного стресса, в своем выступлении на 47-м конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета – EASD-2011 – сформулировала «диабетический парадокс»: с одной стороны, гипергликемия

является необходимым условием для развития осложнений СД, с другой – повышенным уровнем HbA1c обусловлена лишь малая доля диабетических осложнений². Для объяснения диабетического парадокса и поиска новых терапевтических подходов профессор А. Бирхаус предложила следующую гипотезу: необходимо соблюдать баланс между процессами образования метаболитических продуктов и процессами их детоксикации. Первая часть этого уравнения хорошо известна специалистам. Основные механизмы повреждения тканей, индуцированные ги-

¹ Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.

² Calles-Escandón J., Lovato L.C., Simons-Morton D.G. et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 4. P. 721–727.

³ Vinik A.I., Maser R.E., Ziegler D. Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease? // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 7. P. 1688–1690.

⁴ Гурьева И.В. Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация междисциплинарной помощи больным с синдромом диабетической стопы: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001. 29 с.

⁵ Bierhaus A. Failure of glucose lowering in clinical trials: the way to novel biochemical concepts explaining diabetic late complications. 26th Camillo Golgi Lecture / 47th EASD Annual Meeting. 12–16 September 2011 Lisbon Portugal.



пергликемией, описал Майкл Браунли (Michael Brownlee) в своей знаменитой «Бентингской лекции» (2005): активация полиолового пути метаболизма глюкозы, реализуемого через фермент альдозоредуктазу; увеличение образования конечных продуктов избыточного гликозилирования; активация протеинкиназы С; активация гексозаминного пути. Дальнейшие исследования показали, что под влиянием повышенной внутриклеточной концентрации глюкозы происходит увеличенное образование радикала супероксида, мишенями для которого становятся нуклеиновые кислоты, белки, липиды и липопротеиды, которые, в отличие от супероксида, обладающего очень коротким периодом полураспада, нарушают работу клетки в течение продолжительного времени. Кроме того, при гипергликемии происходит гликирование митохондриальных белков, в том числе увеличение уровня метилглиоксала. Этот побочный продукт гликолиза, вступая в реакции с белками и нуклеиновыми кислотами, образует КПП. Необратимость процесса формирования КПП и неспособ-

ность, в отличие от HbA1c, хотя бы к частичному энзиматическому дегликозилированию определяют ключевую роль КПП в развитии диабетических осложнений и объясняют развитие и прогрессирование этих осложнений независимо от текущего уровня глюкозы плазмы. Этот феномен получил название «метаболической памяти», или «эффекта наследства». Последний термин используется, когда исследователи акцентируют внимание на роли рецептора RAGE, который, связываясь с КПП, приводит к образованию активных форм кислорода с активацией NF-κB. В свою очередь, активация NF-κB влечет повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов, изменяются свойства гистона и образуются новые эпигены, которые, собственно, и являются носителями метаболической памяти. Негативное действие КПП влияет не только на стенки сосудов, но и на нейроны, то есть происходит разрушение периферических нервных волокон, как следствие, развиваются диабетическая ретинопатия, нефропатия, невропатия. Так, в своей лекции на конгрессе

се EASD-2011 А. Бирхаус привела данные экспериментальных исследований, в которых изучался механизм потери болевой чувствительности при диабетической невропатии на животных моделях. При помощи метода горячей пластины в эксперименте на мышах было показано, что диабетозависимая потеря болевой чувствительности снижается при отсутствии у мышей рецептора RAGE. Это еще раз подтверждает теоретическую модель, согласно которой в условиях гипергликемии и оксидативного стресса происходит образование КПП, что приводит к повреждению митохондриальной ДНК. Запускаемые метаболической памятью разрушительные внутриклеточные процессы протекают на фоне частично дезактивированной антиоксидантной защиты и снижения детоксикации метаболитов (рис. 2). Современная терапевтическая стратегия, по мнению профессора И.В. Гурьевой, должна строиться на своевременной диагностике диабетической невропатии, патогенетическом и симптоматическом (противоболовом) лечении и профилактике поражения стопы.

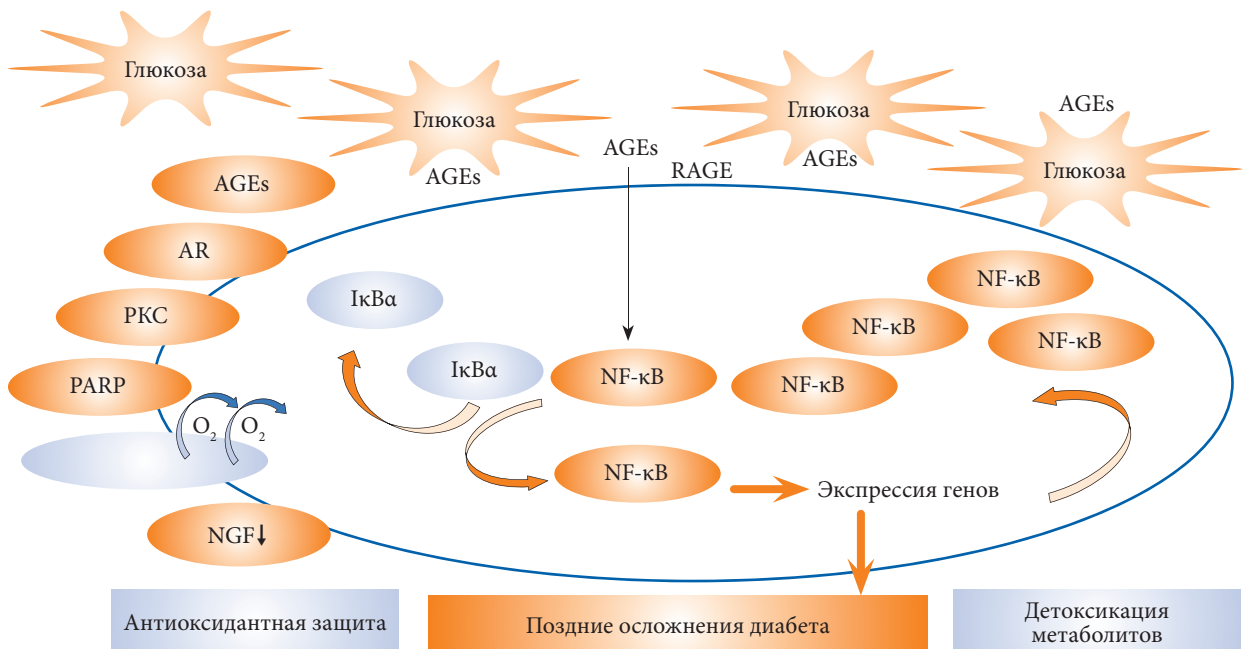


Рис. 2. Механизм патогенеза поздних диабетических осложнений

эндокринология



Симпозиум компании «Вёрваг Фарма» «От молекулярных механизмов до неврологических последствий гипергликемической памяти»

Диагноз диабетической полиневропатии устанавливается при наличии симптомов заболевания (боль, жжение, онемение, парестезии – оцениваются по шкале общей невропатической симптоматики TSS – Total Symptom Score), неврологического дефицита (нарушения вибрационной, температурной, тактильной чувствительности, рефлексов и силы мышц – оцениваются по шкале невропатических симптомов нижних конечностей NIS-LL – Neuropathy Impairment Score of Low Limbs) и поражения функции периферических нервов (определяется на основании электромиографии и исследования нервной проводимости). Как известно, периферический нерв состоит из толстых и тонких нервных волокон. Для ранней стадии диабетической полиневропатии характерно поражение преимущественно тонких волокон, поэтому, по мнению докладчика, для раннего выявления невропатии в клиническую практику целесообразно внедрять специализированные методы исследования состояния тонких нервных волокон – оценку интраэпидермальной плотности нервных волокон (ИЭПНВ) и конфокальную микроскопию (ККМ). Основные стратегии лечения диабетической полиневропатии предполагают:

- контроль гликемии и колебаний уровня HbA1c;
- диетотерапию, физические нагрузки, изменение образа жизни;
- патогенетическую терапию с использованием антиоксидантов (препараты альфа-липоевой кислоты, например Тиогамма), активаторов транскетолазы (Мильгамма композитум), антигипоксантов;
- симптоматическую (противоболевую) терапию (по показаниям);
- уход за стопой (при наличии факторов риска);
- психологическую поддержку.

Необратимость процесса формирования КПГ и неспособность, в отличие от HbA1c, хотя бы к частичному энзиматическому дегликозилированию определяют ключевую роль КПГ в развитии диабетических осложнений и объясняют развитие и прогрессирование этих осложнений независимо от текущего уровня глюкозы плазмы. Этот феномен получил название «метаболической памяти», или «эффекта наследства».

Профессор И.В. Гурьева особо подчеркнула необходимость компенсации основного заболевания – сахарного диабета. При этом очень важно создание такого гликемического профиля, при котором показатели гликемии будут находиться в диапазоне допустимых минимальных и максимальных значений, а показатель среднего уровня HbA1c будет соответствовать подобранной для конкретного пациента индивидуальной цели. Таким образом, контроль гликемии и ее вариабельности является необходимым условием терапии диабетических осложнений. Однако даже на фоне компенсированного СД запущенные ранее хронической гипергликемией и поддерживаемые метаболической памятью патологические процессы способствуют прогрессированию диабетических осложнений. В этой связи патогенетической можно назвать такую терапию диабетической полиневропатии, которая бы «блокировала» метаболическую память. Антиоксиданты связывают избыточно образующиеся при окислительном стрессе свободные радикалы, тем самым предотвращается нарушение функции главного антиатерогенного вещества эндотелия сосудов – оксида азота. «Альфа-липоевая кислота, вводимая внутривенно, – единственное патогенетическое лечение, эф-

фективность которого доказана в нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и подтверждена метаанализом (уровень доказательности A)⁶, – подчеркнула профессор И.В. Гурьева. – Более того, в нескольких недавно завершившихся исследованиях показано, что альфа-липоевая кислота купирует болевой синдром и наряду с трициклическими антидепрессантами, селективными антагонистами обратного захвата серотонина и норадреналина, антиконвульсантами, опиатами и стабилизаторами нейрональных мембран показана для симптоматического лечения болевой диабетической невропатии»⁶.

На сегодняшний день важное место в патогенетической терапии диабетической полиневропатии занимает также применение препаратов витаминов группы В. Восполнение наблюдаемого при СД дефицита тиамина (активатора транскетолазы – фермента, катализирующего неокислительную стадию пентозофосфатной реакции) позволяет блокировать три патологических пути – гексозаминовый, путь протеинкиназы С и путь формирования КПГ. Доказанной эффективностью в лечении диабетической невропатии обладает жирорастворимое производное витамина В₁ – бенфотиамин. В ка-

эндокринология

⁶ Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G. et al. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus Recommendations on Diagnosis, Assessment and Management // Diabetes Metab. Res. Rev. 2011. Jun 21. [Epub. ahead of print].

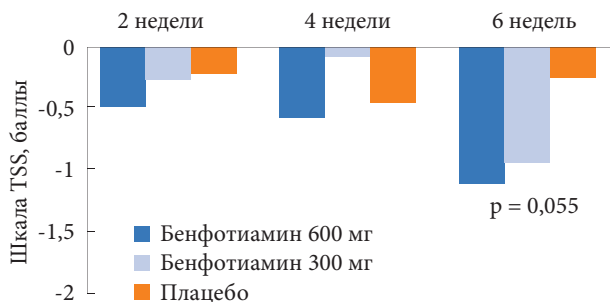


Рис. 3. Влияние бенфотиамина на выраженность симптомов диабетической невропатии по шкале TSS (исследование BENDIP)

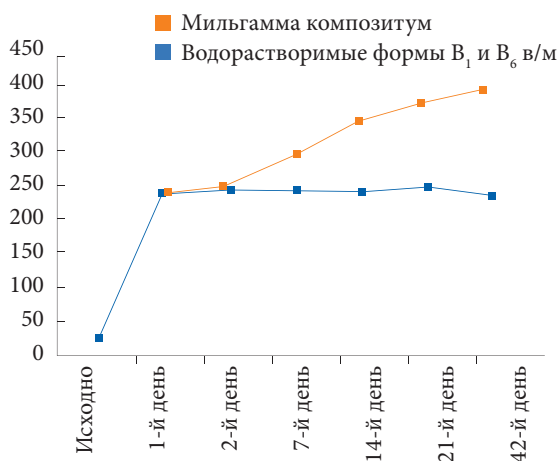


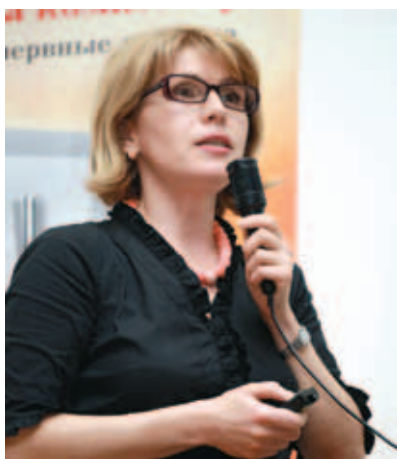
Рис. 4. Концентрация тиамина в плазме на фоне применения Мильгаммы композитум в сравнении с водорастворимыми витаминами В₁ и В₆

честве примера докладчик сослалась на результаты исследования BENDIP (BENfotiamine in Diabetic Polyneuropathy study), в ходе которого было продемонстрировано положительное дозозависимое влияние бенфотиамина на уменьшение боли и сенсорного дефицита. Наиболее выраженное улучшение показателей по шкале общей невропатической симптоматики (TSS) отмечено в группе пациентов, принимавших бенфотиамин в дозе 600 мг/день, эффект нарастал по мере увеличения продолжительности лечения (рис. 3).

Профессор И.В. Гурьева также привела данные исследования, проведенного О.А. Маркиной на кафедре эндокринологии и диабетологии РМАПО⁷. Участники исследования были разделены на 3 группы: пациенты группы А получали Мильгамму композитум (100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина) по 1 драже 3 раза в день в течение 6 недель, пациенты группы В – плацебо, пациенты группы С – инъекционные водорастворимые формы витаминов В₁ и В₆. Результаты исследования показали: в отличие от пациентов, получавших водорастворимые формы витаминов В₁ и В₆, в группе терапии препаратом Мильгамма композитум достигнута более вы-

сокая плазменная концентрация тиамина (в 1,7 раза выше у бенфотиамина + пиридоксин по сравнению с тиамин гидрохлоридом ($p < 0,02$) в конце исследования). При приеме Мильгаммы композитум с 14-го дня исследования концентрация тиамина в плазме достоверно ($p < 0,01$) превышала таковую на фоне терапии водорастворимыми препаратами (рис. 4). На фоне шестинедельной терапии препаратом Мильгамма композитум у больных СД с диабетической полиневропатией отмечены положительные изменения по всем параметрам шкалы NIS-LL: -59% в группе Мильгаммы композитум (для сравнения: -14% в группе тиамин гидрохлорида и -3% в группе плацебо). Улучшилась и автономная иннервация: отмечено уменьшение тахикардии, увеличение вариабельности сердечного ритма и других показателей.

В заключение профессор И.В. Гурьева отметила, что применение альфа-липоевой кислоты и нейротропных комплексов (Мильгамма композитум) имеет важное клиническое значение, поскольку является эффективной патогенетической и симптоматической терапией болевой диабетической полиневропатии и характеризуется высоким профилем безопасности.



Профессор
Е.В. Бирюкова

«Маски» автономной невропатии

Диабетическая автономная невропатия (ДАН) – одно из осложнений сахарного диабета (СД), связанное с поражением симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и характеризующееся диффузным поражением вегетативной нервной системы (ВНС) в виде дегенерации терминалей, рецепторов вегетативных ганглиев и нервов. ДАН встречается у 10–75% больных СД. «Кли-

нические проявления ДАН часто маскируют другую патологию, – подчеркнула профессор кафедры эндокринологии и диабетологии МГМСУ Е.В. БИРЮКОВА. – Среди «масок» автономной невропатии выделяют кардиологические, гастроэнтерологические, урологические и дерматологические». Несмотря на то что полиорганность поражений и многообразие проявлений ДАН вызывают определенные трудности при диа-

⁷ Маркина О.А. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полиневропатии // Клиническая фармакология и терапия. 2003. № 2. С. 6–9.



Симпозиум компании «Вёрваг Фарма» «От молекулярных механизмов до неврологических последствий гипергликемической памяти»

гностики и лечении этого осложнения СД, следует помнить: ДАН снижает качество жизни пациента и ухудшает прогноз заболевания. Важно как можно более раннее выявление ДАН, поскольку патогенетическая терапия наиболее эффективна на начальных стадиях ДАН, когда поражение нервных волокон носит обратимый характер⁸.

Кардиоваскулярная автономная невропатия (КАН) проявляется в виде синусовой тахикардии в состоянии покоя, безболевого инфаркта миокарда, ортостатической гипотензии и синдрома внезапной смерти. КАН встречается у 25% больных СД, половина из них погибают в течение первых 2,5 лет после установления диагноза. Симптомы КАН зависят от степени выраженности поражения парасимпатического и симпатического отделов ВНС. Парасимпатическая нервная система при СД поражается раньше, чем симпатическая, поэтому начальным признаком КАН является тахикардия покоя. При поражении симпатической нервной системы может ухудшаться толерантность к физической нагрузке, поскольку не происходит повышения сердечного выброса и увеличения мышечного кровотока. Тяжелые нарушения в кардиоваскулярной системе могут проявляться атипичным течением инфаркта миокарда, фиксированным сердечным ритмом (состояние ауто-симпатэктомии, денервационной гиперчувствительности к катехоламинам вследствие дегенерации симпатических нервов). Для диагностики КАН наиболее часто используется ортостатическая проба (при перемене положения тела с горизонтального на вертикальное отмечается снижение систолического артериального давления (АД) более 30 мм рт. ст.), проба Вальсальвы (отсутствии увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) при натужи-

вании более чем на 10 уд/мин). В качестве дополнительных диагностических методов рекомендованы суточное мониторирование АД (отсутствие ночного снижения), холтеровское мониторирование ЭКГ (разница между ЧСС_{max} и ЧСС_{min} в течение суток менее 14 уд/мин), а также ЭКГ в пробе Вальсальвы (отношение RR_{max}/RR_{min} менее 1,2).

Гастроинтестинальная форма ДАН может вовлекать все отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проявляется дисфункцией пищевода, гастропарезом (в виде тошноты, рвоты, чувства раннего насыщения, диффузной боли в области эпигастрия, потери веса), замедленной эвакуацией желудочного содержимого, атонией желчного пузыря, диабетической энтеропатией, запорами и недержанием кала. Применяются следующие методы диагностики гастроинтестинальной формы ДАН: рентгенография ЖКТ с использованием бария (атония, вялая перистальтика желудка, длительная задержка контрастной пищи), эзофагогастродуоденоскопия (остатки съеденной накануне пищи, слизи, жидкости), динамическая сцинтиграфия и электрогастрография (в качестве дополнительных методов).

«Нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ не позволяет прогнозировать повышение концентрации глюкозы после приема пищи, поэтому такие пациенты имеют высокий риск гипогликемических состояний», – комментирует Елена Валерьевна.

Урогенитальная форма ДАН характеризуется нарушением эректильной функции, ретроградной эякуляцией, дисфункцией мочевого пузыря, нередко сопровождается восходящей мочевой инфекцией. По мере прогрессирования заболевания отмечается затруднение мочеиспускания. Чаще всего пациент жалуется на тяжесть внизу живота, исчезно-

вание ощущения наполненного мочевого пузыря, императивные позывы на мочеиспускание, нарушение оттока мочи, неполное опорожнение мочевого пузыря, недержание мочи. «Ощущение наполнения мочевого пузыря и его сокращение регулируются парасимпатическими нервами, расслабление непроизвольных сфинктеров мочевого пузыря – симпатическими нервами. Их повреждением обусловлены клинические проявления урогенитальной формы ДАН», – говорит профессор Е.В. Бирюкова. Для диагностики заболевания используются инструментальные методы – ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря (увеличение объема остаточной мочи), цистоскопия (субклиническое увеличение мочевого пузыря), урофлоуметрия, ультразвуковая доплерография (УЗДГ) и дуплексное сканирование сосудов полового члена.

ДАН имеет также и дерматологические «маски»: нарушается функция потоотделения, наблюдается сухость кожи, что способствует образованию трещин. ДАН является причиной повышенного кровотока в системе поверхностных кожных сосудов (постоянно повышенной температуры поверхности стоп).

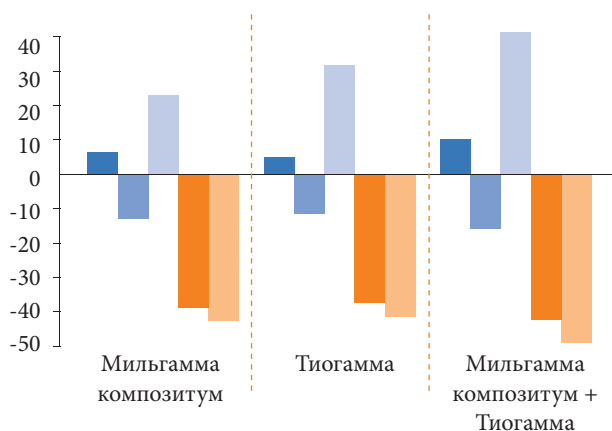
Основой лечения диабетической автономной невропатии является достижение целевых показателей гликемии. Патогенетическое лечение включает препараты нейрометаболического ряда. Из сердечно-сосудистых проявлений чаще всего требует лечения ортостатическая гипотония, при которой рекомендована богатая солью диета, фторсодержащие кортикостероиды (9-альфа-фторкортизол), эластическая компрессия нижних конечностей, сон с приподнятым на 5–20 градусов головным концом, медленное поэтапное вставание с постели, при тахикардии – низкие дозы карди-

эндокринология

⁸ Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D. et al. Diabetic autonomic neuropathy // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 5. P. 1553–1579.

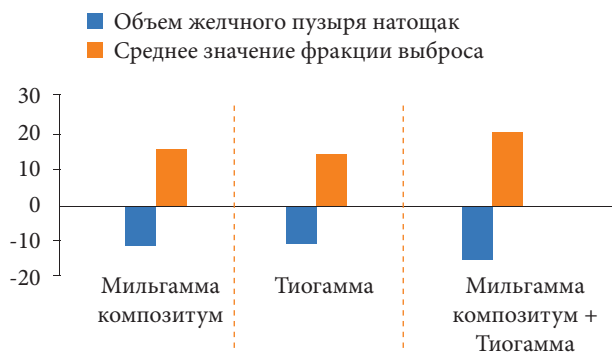


- Мода
- Амплитуда моды
- Вариационный размах
- Индекс вегетативного равновесия
- Индекс напряжения



Комбинация «Мильгамма композитум + Тиогамма» (3-я группа) привела к достоверным ($p < 0,05$) изменениям всех интегральных показателей вегетативной регуляции сердца

Рис. 5. Динамика вариабельности сердечного ритма (BSP) в % к исходному значению (фоновое) на фоне монотерапии Мильгаммой композитум, монотерапии Тиогаммой и комбинированной терапии «Мильгамма композитум + Тиогамма»



Комбинация «Мильгамма композитум + Тиогамма» (3-я группа) привела к уменьшению объема желчного пузыря натощак и увеличению среднего значения фракции выброса

Рис. 6. Динамика показателей функционирования желчного пузыря на фоне монотерапии Мильгаммой композитум, монотерапии Тиогаммой и комбинированной терапии «Мильгамма композитум + Тиогамма»

оселективных бета-адреноблокаторов. При гастроинтестинальной форме ДАН назначается дробное питание малыми порциями (в случае замедления эвакуации кишечника предпочтение следует отдать жидкой, мягкой пище с низким содержанием клетчатки), меняется режим введения болюсного инсулина (инсулин короткого действия перед едой или аналог инсулина ультракороткого действия через 20 минут после приема пищи). Дополнительно могут быть назначены прокинетики, влияющие на восстановление нормальной скорости эвакуации пищи. При диагностике гастропареза следует отменить эксенатид, блокаторы кальциевых каналов и антихолинэстеразные препараты. Лечение урогенитальной формы ДАН предполагает соблюдение строгого режима мочеиспускания (каждые 2 часа), терапию антихолинэстеразными средствами, а при мочевиной инфекции следует назначить антибактериальную терапию.

Профессор Е.В. Бирюкова более детально остановилась на патогенетической терапии ДАН нейрометаболическими препаратами. «При поражении вегетативной нервной системы оправдано использование нейрометаболической терапии, в частности, препаратов, содержащих бенфотиамин и пиридоксин», – отметила профессор Е.В. Бирюкова. Бенфотиамин подавляет невропатическую боль, блокирует образование КПП путем активации транскетолазы, улучшает энергетические процессы в нервной ткани (синтез АТФ). Пиридоксин усиливает действие антиноцицептивных медиаторов (норадреналина и серотонина), блокирует образование КПП путем нейтрализации метилглиоксаля, улучшает синтез протеинов – структурных элементов нервного волокна. Одним из наиболее широко применяемых

препаратов, содержащих бенфотиамин и пиридоксин в терапевтических дозах (по 100 мг), является Мильгамма композитум. Докладчик представила участникам симпозиума результаты проведенного С.В. Воробьевым и соавт. (Ростов-на-Дону) исследования эффективности метаболического препарата Мильгамма композитум и антиоксиданта Тиогаммы в лечении больных с диабетической автономной невропатией⁹. В исследовании приняли участие 103 пациента в возрасте 36–72 лет: из них 10 человек имели нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ), 80 – СД 2 типа средней продолжительности $7,36 \pm 0,41$ года. Диагноз автономной невропатии ставился при выявлении ее кардиоваскулярной формы методом кардиоинтервалографии. В группу 1 вошли 27 человек без электрофизиологических признаков автономной невропатии, в группу 2 – 76 пациентов с КАН. Для определения связи дисфункции желчевыводящих путей с гастроинтестинальной формой ДАН исключались сопутствующие заболевания ЖКТ, оценка функции желчевыводящих путей выполнялась при проведении ультразвуковой динамической холецистографии. Пациентам с диагностированной КАН назначили патогенетическую терапию в течение 3 месяцев и в зависимости от ее видов разделили на 3 подгруппы: 1-я подгруппа ($n = 27$) получала монотерапию препаратом Мильгамма композитум по 1 драже 3 раза в день, 2-я подгруппа ($n = 26$) – монотерапию препаратом Тиогамма в дозе 600 мг/сут по стандартной схеме, 3-я подгруппа ($n = 23$) – комбинацию препаратов Мильгамма композитум + Тиогамма по описанным выше схемам. После курса патогенетической терапии улучшение самочувствия и субъективных проявлений КАН

⁹ Воробьев С.В., Кириченко Д.А., Паленый А.И. и др. Диагностика и лечение вегетативной дисфункции у больных с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена // Лечащий врач. 2009. № 1. С. 64–66.

Симпозиум компании «Вёрваг Фарма» «От молекулярных механизмов до неврологических последствий гипергликемической памяти»

отметили 59% больных, получавших Мильгамму композитум, 62% – Тиогамму и 78% – оба препарата.

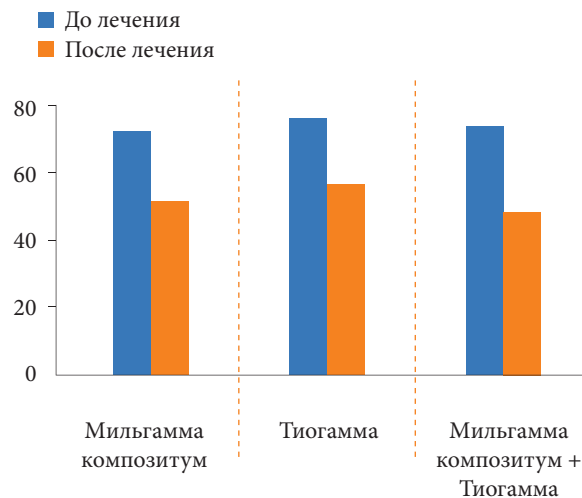
Анализ динамики показателей кардиоинтервалографии показал: на фоне комбинированной терапии нейротропным комплексом с тиоктовой кислотой отмечено достоверное изменение показателей вегетативной регуляции (индексы напряжения и вегетативного равновесия) и моды (преобладающая продолжительность кардиоинтервала), наиболее выражено улучшились показатели вариационного размаха и амплитуды моды, снизился индекс напряжения (рис. 5).

В ходе исследования было также показано, что в группе комбинированной терапии (Мильгамма композитум + Тиогамма) отмечались самые высокие показатели уменьшения объема желчного пузыря натощак и увеличения сред-

него значения фракции выброса (рис. 6).

Одновременное применение Мильгаммы композитум и Тиогаммы позволило добиться более значительного снижения частоты дискинезии желчевыводящих путей по гипокинетическому типу по сравнению с монотерапией Тиогаммой (рис. 7).

Результаты исследования позволили сделать следующие выводы: применение комбинации «Мильгамма композитум + Тиогамма» позволяет добиться более значительного и выраженного эффекта при кардиоваскулярной автономной невропатии и дисфункции желчного пузыря. В конце своего выступления профессор Е.В. Бирюкова напомнила, что патогенетическую терапию ДАН следует назначать на ранних стадиях, когда возможно добиться обратного развития симптомов заболевания.



! Одновременное применение Мильгаммы композитум и Тиогаммы позволило добиться более выраженных результатов по сравнению с монотерапией Тиогаммой

Рис. 7. Изменение частоты дискинезии желчевыводящих путей по гипокинетическому типу на фоне монотерапии Мильгаммой композитум, монотерапии Тиогаммой и комбинированной терапии «Мильгамма композитум + Тиогамма»

Синдром диабетической стопы: как предупредить ампутацию?

Доклад старшего научного сотрудника ФГБУ ГНЦ «Лазерная медицина» ФМБА РФ, к. м. н. А.Н. БЕГМЫ был посвящен практическим аспектам диагностики и ведения пациентов с синдромом диабетической стопы.

Стопа является основным участком человеческого тела, осуществляющим функцию опоры, поэтому при сочетании поражения нервов и сосудов, вызванных диабетом, подвержена различным травмам. К тому же стопа – наиболее удаленный от сердца орган, этим обусловлено недостаточное кровоснабжение стопы уже при минимальном поражении сосудов. Согласно данным международных экспертов, ежегодно в мире проводится 1 млн ампутаций, при этом до 70% всех ампутаций нижних конечностей связано с диабетом. В течение жизни у 8–15% больных диабетом образуются язвы стоп. Изменения, лежащие в основе

синдрома диабетической стопы, развиваются по двум вариантам: атеросклеротическое поражение периферических артерий и поражение периферических нервов. В структуре хронических заболеваний нижних конечностей доля диабетической ангиопатии составляет 6%. Риск возникновения язвенных дефектов стоп увеличивается при сочетании патологии периферических сосудов и периферической невропатии.

Диабетическая полиневропатия у больных сахарным диабетом (СД) развивается спустя 5–8 лет от начала заболевания, а при недостаточной его компенсации – через 1,5–2 года. При невропатии происходит снижение или наблюдается отсутствие чувствительных функций периферических нервов. Прежде всего выходит из строя болевая сигнальная система, а также тактильная и температурная, что обозначается термином



К. м. н. А.Н. Бегма

«отсутствие защитной чувствительности» и является основным фактором риска развития язвы стопы. Потеря «защитной чувствительности» чревата травматизацией стопы. Наиболее тяжелым проявлением невропатии, характеризующимся деструкцией кости и сустава, является диабетическая остеоартропатия (синдром Шарко). Распространенность диабетической остеоартропатии (ДОАП) среди всех больных СД



Таблица 1. Характеристика пациентов

Позиция	1-я группа (контроль)	2-я группа (Мильгамма и Мильгамма композитум)
СД 1 типа	2	3
СД 2 типа	25	24
Муж./жен.	11/16	9/18
Средний возраст, годы	64,3	63,5
Стаж диабета, годы	11,2	14,3
Гликемия натощак, ммоль/л	9,6	10,1
Гликемия после еды, ммоль/л	12,2	12,9
Средний показатель НДС до лечения, баллы	23,5	25,5
Средний показатель НДС после 52 дней лечения, баллы	20,0	17,5
Дельта уменьшения язвы, мм	27,8	39,1

не превышает 1%. Однако в связи с разрушением костно-связочного аппарата стопы данное осложнение нередко приводит к развитию гнойно-некротического процесса, потере функциональных способностей нижних конечностей, тяжелой инвалидизации и стойкой утрате трудоспособности.

«Золотым стандартом» оценки функции нервных волокон считается электронейромиография (ЭНМГ). Диагностика диабетической невропатии осложняется тем, что незначительные отклонения в одном или двух инструментальных тестах могут обнаруживаться и у здоровых людей.

По данным международных экспертов, 85% ампутаций нижних конечностей можно предотвратить. Для достижения этой цели необходимо, в первую очередь, скрининг больных группы высокого риска, организация «школ диабетической стопы» с обучением больных осмотру стопы, уходу за стопой и подбору обуви. Один из основных моментов – это обучение врачей первичного звена, родственников больных, активная профилактика развития язвы стопы и мультидисциплинарный

подход к лечению. Междисциплинарная помощь заключается в координированной работе диабетолога и хирурга-ортопеда, диабетологической сестры, подиатра и ортезиста в тесной кооперации с сосудистым хирургом. Она должна быть трехуровневой: первый уровень подразумевает помощь врачей общей практики амбулаторного звена, второй – диабетологов, хирургов, подиатров в кабинетах «Диабетическая стопа», третий – помощь пластических и сосудистых хирургов, ортопедов, эндокринологов на базе специализированного госпитального центра. По мнению докладчика, существует четкая взаимосвязь между внедрением мультидисциплинарного командного принципа организации помощи больным с диабетическими язвами стоп и снижением числа ампутаций конечностей.

Базовые принципы лечения, направленного на сохранение конечности, предполагают нормализацию углеводного и липидного обмена, лечение невропатии, стабилизацию артериального давления, адекватную антибактериальную терапию, купирование

критической ишемии, местное лечение раны и разгрузку конечности.

В последние годы особое место в лечении диабетической полиневропатии занимает нейротропная терапия. К одним из наиболее эффективных нейротропных комплексов относятся Мильгамма и Мильгамма композитум. Инъекции Мильгаммы (в 1 ампуле содержится 2 мл раствора: 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина, 1000 мкг цианкобаламина и 20 мг лидокаина) показаны на первом этапе терапии диабетической невропатии, курс составляет 10 ежедневных внутримышечных инъекций. Драже Мильгамма композитум (по 100 мг бенфотиамин и пиридоксина) назначается в качестве поддерживающей терапии для усиления и пролонгирования эффекта инъекций Мильгаммы (6 недель по 1 драже 3 раза в сутки).

В качестве примера исследования эффективности препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум в лечении язвенных дефектов у больных с синдромом диабетической стопы Андрей Николаевич Бегма привел результаты рандомизированного открытого проспективного исследования, проведенного на базе отделения эндокринологии ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»¹⁰. В исследовании участвовали 54 пациента с невропатической формой синдрома диабетической стопы и язвенным поражением, которые были рандомизированы на 2 группы. Больным 1-й группы назначалась базовая терапия, больным 2-й группы – последовательно Мильгамма по 2 мл в/м ежедневно в течение 10 дней с последующим переводом пациентов на пероральный прием препарата Мильгамма композитум по 1 драже 3 раза в день в течение 6 недель.

«Распространенность и глубина язвенных дефектов оценивались

¹⁰ Мелешкевич Т.А., Лучина Е.И., Лукашова М.Е. Опыт применения препарата Мильгамма в условиях эндокринологического отделения // РМЖ. 2010. № 14. С. 907–910.

Мильгамма композитум

сохраняет нервные волокна



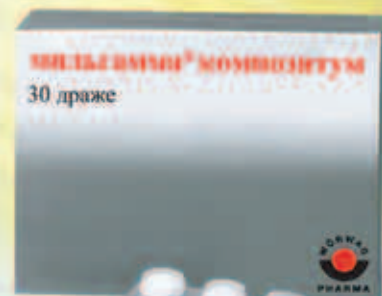
Защищает нервную ткань¹ и сосуды от конечных продуктов гликирования¹



Улучшает скорость проведения нервного импульса²



Восстанавливает все виды чувствительности²



Реклама

1.Hans-Peter Hammes et al.,Nature Medicine,2003 (3);294-299

2.Stracke et al.,A Benfotiamine-Vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes 1996,104 (1996):311-316

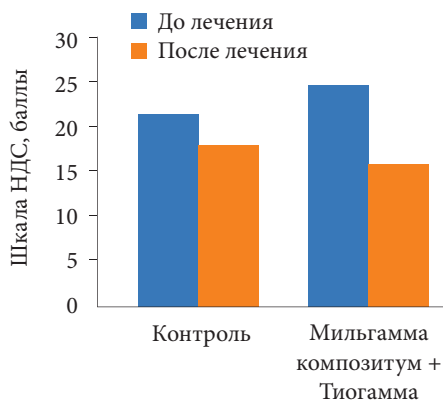


Рис. 8. Показатели НДС в исследуемых группах

по Вагнеру. В наше исследование включены те пациенты, язвенный дефект которых оценен как Вагнер 1–2. Невропатия оценивалась по шкале Нейропатического дисфункционального счета (НДС, англ. Neuropathy Disability Score). При этом вибрационная чувствительность определялась с помощью градуированного камертона в стандартных точках (медиальная лодыжка и основание первого пальца)», – рассказывает А.Н. Бегма. Тактильная чувствительность определялась с помощью стандартизированного 10-граммового монофиламента. Температурную чувствительность исследовали стандартным цилиндром тип-терм. Изменение болевой чувствительности определяли иглой. Сухожильные коленный и ахиллов рефлексы определялись неврологическим молоточком. В исследование включались пациенты со значением НДС от 14 баллов и выше, то есть с выраженной невропатией. Всем пациентам проводилось доплерографическое исследование сосудов нижних конечностей, кровотока на периферии оценивался по плече-лодыжечному индексу (ПЛИ). В исследовании не включались пациенты с уровнем ПЛИ < 1,00. У всех исследуемых определяли уровень компенсации углеводного обмена измерением уровня сахара крови стандартной методикой 6 раз

в сутки. Скорость закрытия язвенного дефекта определялась по расчету его площади и глубины в миллиметрах 1 раз в 10 дней в течение 7 недель. В исследование включались пациенты с ранами площадью > 30 мм². Площадь раны и ее изменения на фоне лечения оценивались количественно с помощью прозрачной пленки в начале, после 3 недель лечения и в конце исследования. Клинические и лабораторные исследования проводили до, во время и после проведенного курса лечения. Оценку невропатии проводили дважды: до и после лечения. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Комплексное лечение включало в себя деэскалационную антибактериальную терапию (1–2 препарата) с учетом определения чувствительности микрофлоры при микробиологическом исследовании посева из раны, компенсацию углеводного обмена, разгрузку пораженной конечности, перевязки с гидрофильными мазями и антисептическими растворами. Больным 2-й группы назначался препарат Мильгамма по 2,0 мл в/м ежедневно в течение 10 дней с последующим переводом пациентов на пероральный прием Мильгаммы композитум по 1 драже 3 раза в день в течение 6 недель.

При сравнении результатов лечения статистически достоверно уменьшились сроки раневого процесса в 1-й (фаза экссудации) и во 2-й (фаза грануляции) фазах, отмечено улучшение общего самочувствия больных в группе терапии Мильгаммой и Мильгаммой композитум по сравнению с пациентами группы контроля.

При оценке невропатии по шкале НДС в 1-й группе количество баллов к концу лечения снизилось на 3,5, а во 2 группе – на 8 баллов (рис. 8). Если в контрольной группе очищение раны наступало лишь к 22–27-м суткам, то в группе терапии Мильгаммой и Мильгаммой композитум раны очищались уже через 9–15 дней, то есть скорость заживления ран возрас

примерно в 1,5 раза. Кроме того, у больных во 2-й группе раньше начиналась 3-я фаза раневого процесса (фаза эпителизации), примерно на 11–14-е сутки. Доля полностью заживших за 7 недель язв составила 31% в 1-й группе и 54% во 2-й группе.

«Таким образом, комплексное лечение язвенных дефектов стопы у больных с синдромом диабетической стопы, включающее препараты с нейротрофопротекторным действием (Мильгамма и Мильгамма композитум), не только уменьшает проявления невропатии, но и ускоряет течение раневого процесса и длительность заживления ран», – констатировал А.Н. Бегма, завершая выступление.

Заключение

Подводя итоги симпозиума, профессор И.В. Гурьева подчеркнула важность ранней диагностики как основного заболевания, так и диабетической полиневропатии. Чем раньше будет поставлен диагноз сахарного диабета, тем быстрее удастся установить гликемический контроль, который, в свою очередь, затормозит процесс развития диабетических осложнений, инициированный гипергликемией. При этом необходимо как можно раньше начать патогенетическую терапию диабетической полиневропатии. Антиоксиданты и нейротропные препараты уменьшают окислительный стресс, блокируют механизм метаболической памяти. Их применение на ранней стадии диабетической полиневропатии позволяет добиться обратного развития клинических проявлений заболевания. Эффективность и безопасность нейрометаболической терапии препаратами Мильгамма и Мильгамма композитум доказаны и на более поздних стадиях диабетической полиневропатии, в частности у пациентов с синдромом диабетической стопы. 🌐



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

3-5 октября 2012 г
г. Москва

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 03-05 октября 2012 года в г. Москве в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации по адресу: пр. Вернадского, д. 84, проезд до ст. метро «Юго-Западная».

Тематика конгресса

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

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

КОНТАКТЫ

Общероссийская общественная организация
"Российское кардиологическое общество"
Адрес: 121019, Москва,
Гоголевский бульвар, дом 15
Тел./факс: (495) 697 76 65
Мобильный телефон: +7 926 461 55 80
Юсупова Миляуца Мунировна
(Исполнительный директор ООО «РКО»)
E-mail: vnok.info@gmail.com
www.scardio.ru

Оргкомитет конгресса:
Россия, 197341 Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2
Телефон/факс: + 7 (812) 702 37 16
Телефон: +7 (812) 702 37 17
E-mail: vnok.congress@gmail.com
www.almazovcentre.ru



II научно-практическая конференция эндокринологов УФО «Актуальные проблемы современной эндокринологии»

23 июня 2012 г. в Екатеринбурге прошла II научно-практическая конференция эндокринологов Уральского федерального округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии». Конференция была организована главным внештатным эндокринологом Уральского федерального округа, д. м. н., профессором Т.П. КИСЕЛЕВОЙ при поддержке Аппарата полномочного представителя Президента Российской Федерации в Уральском федеральном округе, Министерства здравоохранения Свердловской области, ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов». Техническую поддержку конференции осуществляла Группа компаний «Медфорум».



Екатеринбург



Свердловская область



Челябинская область



Курганская область



Тюменская область



Ханты-Мансийский АО



Ямало-Ненецкий АО

В Екатеринбурге прошла II научно-практическая конференция эндокринологов Уральского федерального округа

В конференции приняли участие врачи-эндокринологи, терапевты, офтальмологи лечебно-поликлинических учреждений и медицинских центров Уральского федерального округа. С приветственной речью к участникам конференции обратилась советник Департамента по социальной политике представителя Президента Российской Федерации в Уральском федеральном округе Л.И. КУЗЬМИНА.

На первом пленарном заседании с детальным отчетным докладом о состоянии эндокринологической службы УФО в 2012 г. выступила главный внештатный эндокринолог УФО, д. м. н., профессор Т.П. КИСЕЛЕВА. Татьяна Петровна ознакомила участников конференции с результатами работы эндокринологической службы округа, с итогами и планами научно-педагогической деятельности, успехами и проблемами лечебно-профилактической деятельности, а также с планами по модернизации здравоохранения по программе Минздравсоцразвития России. Основная дискуссионная тема конференции была посвящена вопросам профилактики и лечения сахарного диабета и его осложнений: диабетической ретинопатии, диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии и диабетической нейропатической боли,

эндокринной офтальмопатии, синдрому диабетической стопы и хирургическим возможностям его лечения. С докладом на тему «Диабетическая ретинопатия. Лечение» выступил главный офтальмолог УФО, д. м. н., профессор С.А. КОРОТКИХ (Екатеринбург). Тему фармакотерапии ожирения раскрыла в своем докладе д. м. н., профессор Т.И. РОМАНЦОВА (Москва). Вопросы инсулинотерапии и сахароснижающей терапии фиксированными комбинациями пероральных препаратов при сахарном диабете 2 типа были освещены в докладе д. м. н., профессора Е.Н. СМЕРНОВОЙ (Пермь).

Второе пленарное заседание открылось докладом главного детского эндокринолога Министерства здравоохранения Свердловской области, д. м. н., доцента А.В. КИЯЕВА «Новости детской эндокринологии по материалам Всероссийского конгресса эндокринологов». Д. м. н., профессор Н.Ю. СВИРИДЕНКО (Москва) выступила с докладом «Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия». В научной программе мероприятия важное место было отведено вопросам, связанным с диагностикой и лечением диабетической кардиоваскулярной нейропатии (д. м. н., профессор Ф.В. ВАЛЕЕВА и ассистент М.Р. ШАЙДУЛЛИНА),



диабетической нейропатической болью (д. м. н., профессор Т.П. КИСЕЛЕВА), остеоартропатией, местным лечением язв и хирургическим методом при синдроме диабетической стопы (к. м. н., доцент В.М. ВАСЬКОВ).

Каждый участник получил сборник материалов конференции, в котором опубликованы научно-практические работы эндокринологов Уральского федерального округа.

В рамках конференции состоялась выставочная экспозиция «Современные лекарственные препараты и медицинское оборудование отечественных и зарубежных фирм».

Министерство здравоохранения РФ
Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ

В работе конференции будут рассмотрены самые современные аспекты неотложной кардиологии в России и за рубежом. В конференции примут участие известные российские ученые кардиологи, неврологи, кардиохирурги, эндокринологи, терапевты, а также зарубежные специалисты.

Вопросы для обсуждения

- Организационные вопросы оказания неотложной кардиологической помощи
- Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST
- Возможности интервенционной кардиологии в лечении ОКС
- Хирургическое лечение ОКС
- Нарушения ритма и проводимости
- Острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, вспомогательное кровообращение
- Внезапная смерть
- Сердечно-легочная реанимация
- Тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии
- Биомаркеры в неотложной кардиологии
- Неотложные состояния при артериальной гипертензии

ОРГКОМИТЕТ:

В г. Москве: Российский кардиологический
научно-производственный комплекс МЗ РФ

Адрес: 121552, Москва,
3-я Черепковская, 15а.

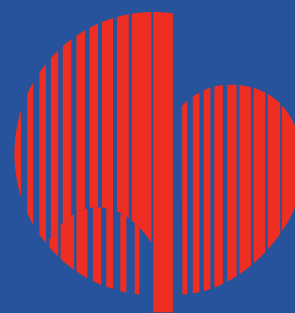
Телефоны для справок: (495) 414-62-70,
тел. факс: (495) 414-62-14, (499) 149-08-51

Вся информация на сайте:

WWW.CARDIOWEB.RU

E-MAIL: CONGRESS@CARDIOWEB.RU

Тезисы принимаются до 01.10.2012 г.



«Неотложная
кардиология –
2012»

V Всероссийская конференция

28 – 29 ноября 2012 года
г. Москва





БУЗОО
«Клинический
диагностический
центр» (г. Омск)

Применение комбинации бета-адреноблокатора и диуретика при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме у женщин

Л.В. ПЛЯШКО, Н.Л. ТИТОВА, Н.М. ЗВЕРЕВА

Проведен анализ эффективности и безопасности комбинации бета-адреноблокатора и диуретика у 78 женщин в возрасте от 35 до 55 лет с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС). Мягкий гипотензивный эффект с улучшением суточного профиля артериального давления (АД), снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также нейтральное влияние на показатели углеводного и липидного обмена позволяют рекомендовать препарат Лодоз (фиксированная комбинация бисопролола в дозе 2,5/5/10 мг и гидрохлортиазида в дозе 6,5 мг) для лечения пациентов с АГ и МС.

Несмотря на значительный прогресс клинической медицины, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему доминируют в структуре общей смертности в России, составляя 57%. Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных ССЗ и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ). Существует линейная зависимость между уровнем артериального давления (АД) и риском развития осложнений: чем выше АД, тем больше вероятность развития

ИМ, МИ, хронической почечной недостаточности (ХПН) [1]. Важную роль в патогенезе АГ при метаболическом синдроме (МС) играет повышение активности симпатической нервной системы (СНС), которая вызывается гиперинсулинемией и гиперлептинемией. У женщин возрастание заболеваемости АГ отмечается в менопаузальном периоде, что, прежде всего, обусловлено гормональной перестройкой организма. Дефицит эстрогенов в постменопаузе способствует изменению функции эндотелия и гладкомышечных структур сосудистой

стенки, повышению тонуса СНС, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), изменению массы тела и его пропорций.

Данные об активации СНС у женщин в постменопаузе подтверждаются результатами исследования W. Vongpratanasin и соавт. (2001), в котором заместительная гормональная терапия с трансдермальным введением эстрогенов способствовала снижению симпатической активации (по данным микроциркуляции), а также АД [2]. Важнейшая роль активации СНС в повышении АД, формировании АГ и поражении органов-мишеней общепризнана.

Фармакотерапия АГ у пациентов с МС должна обладать не только гипотензивной эффективностью, но и быть нейтральной в отношении таких патогенетических звеньев МС, как абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, а в идеале оказывать на них положительное влияние. Участие повышенной активности СНС в патогенезе АГ при МС диктует



необходимость применения бета-адреноблокаторов (БАБ) у этой категории больных. Высокоselectивный БАБ бисопролол не только не уступает по гипотензивному действию препаратам своего класса, но и по ряду показателей превосходит их. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании BISOMET показано, что бисопролол сопоставим с метопрололом по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на систолическое АД (САД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) при физической нагрузке. Бисопролол оказался предпочтительнее метопролола при лечении АГ, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией [3].

Однако против применения БАБ при АГ выступает такой весомый аргумент, как возможность развития сахарного диабета (СД) de novo (иными словами, продиабетическое действие БАБ). Изучение отдельных препаратов БАБ показало, что у больных АГ и СД 2 типа после приема бисопролола и небиволола не наблюдалось изменения уровня глюкозы плазмы крови, тогда как лечение ателололом приводило к достоверному повышению ее уровня. Таким образом, препараты БАБ существенно различаются между собой в отношении плейотропных эффектов. В ходе исследования NEBIS (Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study – Многоцентровое исследование небиволола и бисопролола) бисопролол практически не требовал коррекции доз гипогликемизирующих средств [4]. В реальной клинической практике многим пациентам с АГ назначают БАБ в комбинации с тиазидным диуретиком для усиления антигипертензивного эффекта последнего. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2007), не следует использовать комбинацию «БАБ + тиазидный диуретик», поскольку она отрицательно влияет на метаболизм и повышает частоту возникновения новых случаев СД. Однако А. J. Jounela и соавт. (1994) было доказано, что

Таблица 1. Динамика показателей суточного мониторирования АД (Ме (x0,25 – x0,75))

Показатель	1-й визит	2-й визит
Среднесуточное АД, мм рт. ст. ■ систолическое ■ диастолическое	163 (155–171) 94 (90–96)	135 (126–142)* 81 (79–83)*
Среднедневное АД, мм рт. ст. ■ систолическое ■ диастолическое	170 (163–178) 97 (92–99)	145 (136–154)* 87 (85–89)*
Средненочное АД, мм рт. ст. ■ систолическое ■ диастолическое	154 (145–163) 91 (89–93)	125 (117–133)* 76 (74–78)*
Временной гипертонический индекс, % ■ систолическое ■ диастолическое	100 (100–100) 98 (96–100)	25 (21–31)* 22 (19–26)*

* p < 0,05.

сочетание БАБ с низкой дозой гидрохлортиазида (ГХТЗ) метаболически нейтрально [5].

На российском фармацевтическом рынке появилась новая фиксированная комбинация высокоselectивного БАБ бисопролола в дозе 2,5/5/10 мг и ГХТЗ 6,25 мг (препарат Лодоз), которая имеет достаточную доказательную базу (исследование W.H. Frishman и соавт. (1994) [6] и др.).

Учитывая вышесказанное, мы решили провести собственное исследование, чтобы проверить гипотезу о гипотензивной эффективности и метаболической нейтральности препарата Лодоз у женщин с АГ и МС разных возрастных групп.

Материалы и методы

В настоящем исследовании приняли участие 78 женщин с АГ и МС в возрасте от 35 до 55 лет. Критериями включения в исследование являлись ранее диагностированная АГ и МС. Во время первого визита у всех пациенток был верифицирован диагноз АГ: у 21 (26,9%) пациентки диагностирована АГ 1-й степени и у 57 (73,1%) – АГ 2-й степени. В течение 6 недель все пациентки получали Лодоз 1 раз в сутки: 12% – в дозе «бисопролол 2,5 мг + ГХТЗ 6,25 мг» и 88% – «бисопролол 5 мг + ГХТЗ 6,25 мг». На протяжении всего периода исследования другой постоянной гипотензивной терапии пациентки не получали.

Пациентки были обследованы в начале исследования (1-й визит) и через 6 недель регулярного приема препарата Лодоз (2-й визит). Комплексное клинико-инструментальное обследование всем пациенткам проводилось в БУЗОО «Клинический диагностический центр» (г. Омск) и включало определение биохимических показателей – уровня глюкозы плазмы крови натощак и показателей липидного обмена при помощи автоматического анализатора KONE LAB-30 (Финляндия). Запись ЭКГ выполнялась на 12-канальном компьютеризированном электрокардиографе кардиологической станции PORTRAIT (фирма Mortara, США). Эхокардиография (ЭХО ДКГ) проводилась при помощи кардиоваскулярного ультразвукового сканера экспертного класса VIVID 55 (фирма General Electric, США), суточное мониториро-

Результаты проведенного исследования применения Лодоза у женщин с АГ и МС позволяют сделать вывод о том, что комбинацию «бисопролол + ГХТЗ» можно рассматривать в качестве препарата выбора при лечении АГ, особенно у пациенток с МС.



Таблица 2. Динамика эхокардиографических показателей ($M \pm \sigma$) на фоне терапии Лодозом

Показатель	1-й визит	2-й визит
ЛП, см	3,5 ± 0,2	3,4 ± 0,2*
КДР, см	5,2 ± 0,5	5,2 ± 0,5
КСР, см	3,7 ± 0,6	3,7 ± 0,6
ТЗСЛЖ, см	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4
ТМЖП, см	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,5
ИММЛЖ, г/м ²	69 ± 9	69 ± 9
ФВ, %	57 ± 3	57 ± 3

ЛП – левое предсердие, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР – конечно-систолический размер левого желудочка, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ – средняя величина фракции выброса левого желудочка.

* $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика биохимических показателей ($Me (x0,25 - x0,75)$) на фоне терапии Лодозом

Показатель	1-й визит	2-й визит
Уровень глюкозы, ммоль/л	4,54 (4,17–4,86)	4,69 (4,23–4,9)
Общий ХС, ммоль/л	4,8 (4,61–4,88)	4,72 (4,54–4,86)
ЛПВП, ммоль/л	1,07 (0,82–1,27)	1,11 (0,88–1,34)
ЛПНП, ммоль/л	2,63 (2,35–2,96)	2,68 (2,40–2,98)
ТГ, ммоль/л	1,83 (1,42–2,28)	1,79 (1,40–2,23)

ХС – холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды.

вание АД (СМАД) – на аппарате Medilog Excel-3 FD (фирма Oxford Instruments Medical, Англия).

Компьютерные базы данных создавались с помощью программы Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ проведен с использованием программы BioStat 2009. Для проверки гипотезы о нормальном распределении применялся критерий Колмогорова – Смирнова / Лиллифорса.

Результаты и обсуждение

При изучении клинической картины на фоне лечения Лодозом отмечена положительная динамика, проявляющаяся как в объективных (результаты клинико-инструментального обследования), так и субъективных (улучшение общего состояния и самочувствия, отмечаемое во время 2-го визита) показателях.

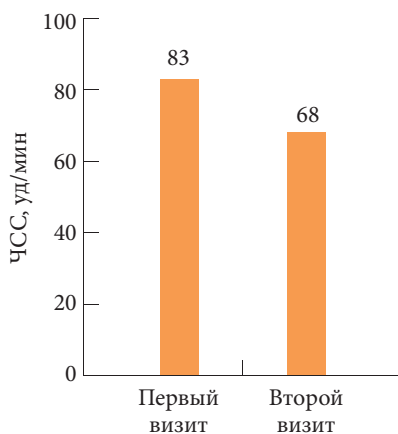


Рис. 1. Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне терапии Лодозом

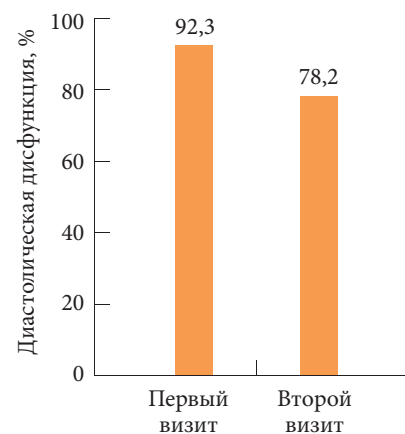


Рис. 2. Динамика показателя диастолической функции левого желудочка на фоне терапии Лодозом

По данным СМАД, до лечения среднесуточное САД составляло 170 (163–178) / 97 (92–99) мм рт. ст., среднесуточное АД – 154 (145–163) / 91 (89–93) мм рт. ст., среднесуточное АД – 163 (155–171) / 94 (90–96) мм рт. ст. (табл. 1). Целевого уровня АД удалось добиться у всех пациенток: у 12% – приемом Лодоза в дозе «бисопролол 2,5 мг + ГХТЗ 6,25» и у 88% – «бисопролол 5 мг + ГХТЗ 6,25 мг».

При анализе ЭКГ до начала терапии у 24% пациенток зарегистрированы признаки перегрузки левого предсердия. В 79% случаев отмечена ЧСС свыше 90 уд/мин. После назначения Лодоза эти показатели нивелировались (рис. 1). При проведении ЭХО ДКГ в начале исследования в 92,3% случаев выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка, в 69% – увеличение левого предсердия. На фоне 6-недельной терапии Лодозом отмечена положительная динамика: в 14,1% случаев диастолическая дисфункция отсутствовала (рис. 2), а в 4% отмечалось уменьшение размеров левого предсердия с 3,8 до 3,6 см и с 4,0 до 3,8 см (табл. 2).

Результаты оценки уровня глюкозы плазмы крови натощак и показателей липидного обмена до и после терапии Лодозом в течение 6 недель показали, что Лодоз метаболически нейтрален, не вызывает

повышения уровня глюкозы и не оказывает негативного влияния на обмен липидов (табл. 3).

Самой частой жалобой, с которой больные обращались к врачу, были головные боли, имевшие разные формы и продолжительность, причинявшие пациенткам массу неудобств и вызывавшие снижение работоспособности. На фоне терапии Лодозом у большинства больных головные боли исчезли: если перед началом исследования на головные боли жаловались 96,4% пациенток, то после 6-месячного лечения Лодозом – только 19,28%. Кроме того, на фоне приема Лодоза исчезли отеки на ногах (до начала терапии отмечались у 19,5% пациенток).

Заключение

Результаты проведенного исследования применения Лодоза у женщин с АГ и МС позволяют сделать вывод о том, что комбинацию «бисопролол + ГХТЗ» можно рассматривать в качестве препарата выбора при лечении АГ, особенно у пациенток с МС. Благоприятный метаболический профиль, низкая частота побочных эффектов, улучшение общего состояния пациентов и данные о высокой эффективности комбинации позволяют ее рекомендовать для широкого использования в лечении АГ у женщин с МС любого возраста, в том числе в постменопаузе. ☉



ГОУ ВПО
МГМСУ, кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Комбинированная терапия на старте лечения сахарного диабета

Д. м. н., проф. Е.В. БИРЮКОВА

В статье обсуждаются вопросы комплаентности пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа антигипергликемической терапии, обосновывается раннее назначение комбинации сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза СД. На примере препарата Глюкованс® показано, что одной из самых рациональных комбинаций в достижении контроля гликемии, а также высокой приверженности пациентов лечению является фиксированная комбинация глибенкламида и метформина (2,5/500 мг или 5/500 мг в 1 таблетке).

Лечение сахарного диабета (СД) 2 типа – это проблема, касающаяся многих людей, поскольку рост распространенности этого недуга позволяет говорить о глобальной эпидемии СД [1, 2, 3]. Гипергликемия является не только неотъемлемым метаболическим признаком СД 2 типа, но и ведущим нарушением, на устранение которого должно быть направлено лечение заболевания. В последнее время в фармакотерапии наблюдается смещение акцентов в сторону комбинации сахароснижающих препаратов с различным механизмом действия [4, 5]. Результаты исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study – Проспективное исследование диабета в Великобритании) позволили обосновать необходимость широкого использования комбинированной терапии для эффективного контроля гликемии. В этом исследовании было четко продемонстрировано: монотерапия эффективна лишь ограниченное время, через 3 года после установления диагноза СД

2 типа в комбинированной терапии нуждаются 45% пациентов, через 9 лет эта цифра достигает уже 75%, а спустя 9 лет монотерапия эффективна лишь у каждого четвертого пациента [6].

Начало терапии с комбинации сахароснижающих препаратов ведет к более быстрому снижению гликемии вплоть до необходимых целевых показателей и увеличивает число пациентов с СД 2 типа, достигающих целевых показателей метаболического контроля. Очевидно, что важной составляющей успешного лечения СД 2 типа также является рациональность комбинаций лекарственных средств. В этом контексте, учитывая сложный многофакторный патогенез заболевания, оптимально воздействие на различные механизмы возникновения гипергликемии [7, 8, 9]. Эффективная и поэтому часто используемая комбинация производных сульфонилмочевины (ПСМ) и метформина, наиболее изученных на практике сахароснижающих препаратов, дает возможность успешно конт-

ролировать гликемию [7, 8, 10, 11]. Повышение приверженности больного лечению – одна из наиболее сложных проблем для лечащего врача. Именно поэтому важным этапом на пути совершенствования стратегии фармакотерапии, в том числе и СД 2 типа, стало создание фиксированных комбинаций (ФК) препаратов, значительно улучшающих приверженность пациентов терапии, что в конечном итоге ведет к еще большей эффективности лечения заболевания [4, 12, 13]. Среди ФК особого внимания заслуживает препарат Глюкованс® [9, 14, 15]. В арсенале эндокринолога имеются две его лекарственные формы, содержащие в 1 таблетке глибенкламид и метформин в дозах 2,5/500 мг или 5/500 мг. При применении препарата Глюкованс реализуется основной смысл комбинированной терапии СД 2 типа, а именно, увеличение сахароснижающей активности достигается за счет воздействия компонентами препарата на разные звенья патогенеза заболевания, что значительно повышает результативность лечения [9, 16, 17]. Применение глибенкламида и метформина в ФК приводит к увеличению сахароснижающего эффекта, уменьшению риска развития нежелательных явлений и лучшей переносимости лечения больными СД 2 типа [7, 18]. Один из компонентов препарата Глюкованс® – глибенкламид – доказал свою эффективность (UKPDS 33) в снижении риска



развития хронических осложнений СД 2 типа [19]. Среди ПСМ глибенкламид считается препаратом с наиболее выраженным сахароснижающим эффектом [2, 18, 20]. Принято считать, что высокий сахароснижающий потенциал глибенкламида объясняется особенностями его химической структуры – наличием не только сульфонилмочевинной, но и бензамидной группировки в молекуле. Поэтому, взаимодействуя с двумя связывающими местами рецепторов бета-клеток, глибенкламид наиболее быстро способствует закрытию АТФ-зависимых K^+ -каналов, стимулирует деполяризацию мембраны, повышение внутриклеточного Ca^{2+} и, следовательно, секрецию эндогенного инсулина, особенно в присутствии глюкозы. Периферическое (экстрапанкреатическое) действие препарата, по-видимому, вторично и обусловлено повышением инсулинемии и снижением глюкозотоксичности, что вызывает угнетение гепатической продукции глюкозы и улучшение утилизации периферическими тканями; собственные экстрапанкреатические эффекты убедительно не доказаны [5, 11].

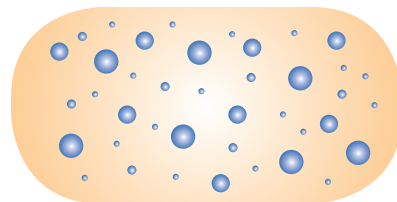
Важным аргументом в пользу Глюкованса является то, что это единственный комбинированный препарат, имеющий особую микронизированную форму глибенкламида [9, 14]. Отметим, что в этом препарате микронизированные частицы глибенкламида разного размера расположены в легко растворимом матриксе метформина. Частицы мелкого размера быстрее растворяются, поэтому высвобождают и всасывают глибенкламид из Глюкованса происходит быстрее, чем из обычной таблетки глибенкламида (более раннее достижение пика концентрации препарата). Иначе говоря, уникальная технология производства Глюкованса, определяющая быстрый выход глибенкламида в кровоток, обеспечивает контролируемое высвобождение компонентов препарата в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов (рис. 1) [21]. Высокая

биодоступность препарата Глюкованс® благодаря уникальной системе доставки частиц глибенкламида разного размера обеспечивает его более быстрое поступление в кровоток, позволяет при меньших дозах лекарственного средства получить хороший сахароснижающий эффект и снизить риск гипогликемии (рис. 2, 3) [21, 22, 23]. Терапевтическая концентрация препарата в крови достигается быстро, в течение 15–30 минут, пик его концентрации в плазме достигается примерно за 4 часа [9]. Говоря о втором компоненте препарата Глюкованс, напомним, что интенсивный контроль гликемии с помощью метформина доказанно уменьшает показатели общей смертности больных, а также смертности, связанной с СД и инфарктом миокарда [24]. Основной механизм действия метформина – снижение гепатической продукции глюкозы. Подавляя процессы глюконеогенеза и в меньшей степени гликогенолиза, метформин обеспечивает нормализацию показателей гликемии натощак (снижение на 3,3–3,9 ммоль/л). Показано, что это происходит вследствие торможения поступления в гепатоциты различных субстратов глюконеогенеза, а также ингибирования ключевых ферментов этого процесса – пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы. Снижение базальной скорости выработки глюкозы в печени тесно коррелирует с уменьшением уровня гликемии натощак [2, 25]. Кроме того, подавление метформином

эндогенной продукции глюкозы в постпрандиальный период необходимо для предотвращения избыточного роста гликемии после приема пищи [26].

Первичный антигипергликемический эффект метформина связан также с воздействием на липотоксичность. Повышенная концентрация свободных жирных кислот определяется у большинства больных СД 2 типа; метформин обладает способностью снижать на 10–17% продукцию свободных жирных кислот и на 10–30% их окисление [2, 26].

Повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина под влиянием метформина реализуется посредством ряда известных клеточных механизмов. Со стороны рецепторов инсулина наблюдается повышение их числа и аффинности, происходит стимуляция тирозинкиназной активности рецепторов, а также стимуляция экспрессии и активности транспортеров глюкозы, их транслокация из внутриклеточного пула на клеточную мембрану [8, 14]. Замедляя скорость всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте, а также снижая аппетит, метформин способствует уменьшению постпрандиальной гликемии [27]. Интестинальные эффекты метформина вносят существенный вклад в предотвращение постпрандиальных пиков гликемии, ассоциированных с риском преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Повышая печеночную и перифе-



Микронизированные частицы глибенкламида разного размера, расположенные в растворимом матриксе метформина.



Растворимый матрикс метформина

Спектр частиц глибенкламида:

- 25% частиц диаметром ≤ 6 мкм
- 25% частиц диаметром 7–10 мкм
- 25% частиц диаметром 11–20 мкм
- 25% частиц диаметром ≥ 21 мкм

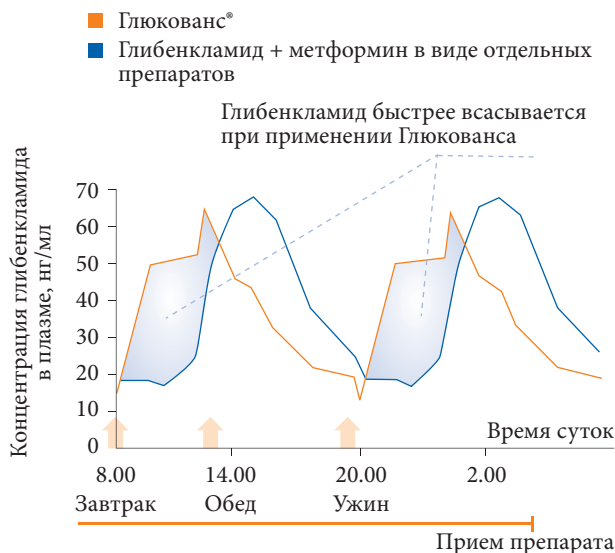
! Оптимизация поступления глибенкламида в кровоток: частицы мелкого размера быстрее растворяются, обеспечивая быстрое высвобождение [21]

Рис. 1. Уникальная технология, использованная при создании препарата Глюкованс*

* Адаптировано по [21].



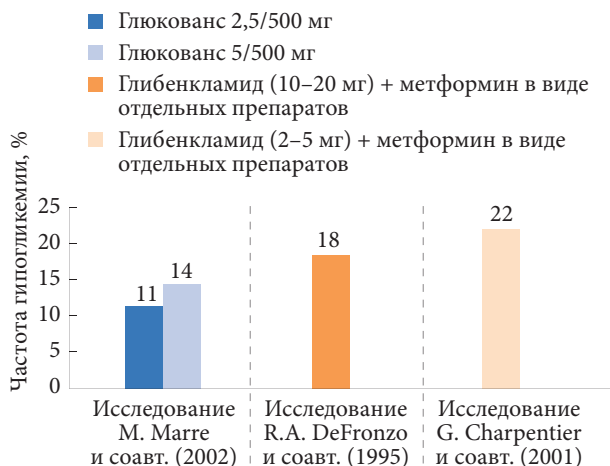
Концентрация глибенкламида в плазме после приема таблетки Глюкованс выше, чем после приема комбинации отдельных препаратов



Модель изменения концентрации глибенкламида на протяжении 24 часов после приема таблетки Глюкованса или одновременного приема метформина и глибенкламида. Прием препаратов осуществлялся 2 раза в день: в 8:00 и 18:00.

Рис. 2. Модель концентрации глибенкламида в плазме после приема препарата Глюкованс

У пациентов, получающих Глюкованс®, риск развития гипогликемии ниже, чем на фоне приема комбинации отдельных препаратов метформина и глибенкламида



Большинство эпизодов гипогликемии на фоне терапии Глюковансом были легкой и умеренной степени тяжести и не требовали медицинской помощи

Рис. 3. Риск гипогликемий при приеме препарата Глюкованс*

* Адаптировано по [9, 22, 23].

Литература
→ С. 71–72

рическую чувствительность к инсулину, метформин напрямую не влияет на секрецию этого гормона. Вместе с тем препарат опосредованно улучшает секрецию инсулина, снижая глюкозо- и липотоксичность, способствуя сохранению функционального потенциала бета-клеток. Важно, что риск развития гипогликемии на фоне терапии метформином практически отсутствует, поскольку он не стимулирует продукцию инсулина бета-клетками [1, 26].

Несомненным достоинством фиксированной комбинации глибенкламида и метформина является то, что входящие в ее состав компоненты потенцируют действие друг друга, также снижается риск возникновения побочных эффектов, в том числе гипогликемии. При этом фармакокинетика метформина не меняется, но пик концентрации глибенкламида, как было отмечено выше, наступает раньше, что является важным преимуществом Глюкованса [9, 14].

Данная лекарственная комбинация имеет достаточную доказательную базу благодаря результатам многоцентровых рандомизированных исследований [14, 15, 16, 28]. В клинических исследованиях продемонстрировано дополнительное снижение HbA1c на 0,6% при переводе на Глюкованс® с монотерапии глибенкламидом или метформином, что свидетельствует о высокой клинической эффективности Глюкованса в терапии СД 2 типа [28]. Важно, что при приеме препарата Глюкованс® у пациентов была отмечена более высокая комплаентность: 77% по сравнению с 54% на фоне свободной комбинации глибенкламида и метформина; 87% по сравнению с 71% у принимавших метформин. Опыт применения Глюкованса свидетельствует также о хорошей переносимости препарата [14, 18].

Спектр клинического применения Глюкованса обширен. При впервые выявленном СД 2 типа и уровне HbA1c 7,6–9,0%, когда есть необходимость в быстром и надежном снижении гликемии, начальная доза составляет 1 таблетку пре-

парата Глюкованс® 2,5/500 мг или 5/500 мг 1 раз в сутки. Выбор дозировок обеспечивает удобную титрацию лекарственного средства до достижения целевого уровня HbA1c. Для достижения целевых показателей гликемии дозу препарата постепенно повышают каждые 2 недели. При неэффективности монотерапии метформином в оптимальной суточной дозе 2000–2500 мг Глюкованс® назначают в дозе 500/2,5 мг по 1–2 таблетки в сутки. В случае перевода с совместного применения метформина и глибенкламида на Глюкованс® начинают с дозы 1–2 таблетки в сутки в зависимости от предшествующей дозы указанных препаратов. Согласно недавнему ретроспективному анализу, у пациентов с исходно высоким уровнем HbA1c ($\geq 8\%$) Глюкованс® при меньших дозировках снижал уровень HbA1c на 3,2%, в то время как отдельные комбинации – только на 1,9% [28]. Максимальная суточная доза составляет 4 таблетки в дозировке 5/500 мг или 6 таблеток препарата Глюкованс® 2,5/500 мг. Оптимальным режимом считается прием препарата два раза в день (утром и вечером) во время еды. Противопоказаниями для назначения препарата являются: СД 1 типа, нарушения функций почек (СКФ < 60 мл/мин), заболевания крови, состояния гипоксии любой природы, а также злоупотребление алкоголем. Следует воздержаться от назначения препарата в период беременности и лактации. Применение препарата следует прекратить до проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (не менее чем за 48 ч до и после манипуляции), а также плановых операций под общим наркозом. В заключение следует отметить, что СД 2 типа представляет серьезную проблему здоровья населения России. В клинической практике среди фиксированных комбинаций достойное место занимает препарат Глюкованс®, который с годами применения не утрачивает, а лишь укрепляет свои позиции в лечении СД 2 типа. ☼

Сахарный диабет 2 типа
Задача одна – достичь цели

метформин 500 мг + глибенкламид 2,5 мг / 5 мг

ГЛЮКОВАНС®

Вместе сильнее, чтобы идти дальше



**Микронизированный глибенкламид
в составе таблетки обеспечивает^{1, 2}**

- Быстрое воздействие на гипергликемию
- Меньший риск гипогликемии

Две дозировки препарата 500/2,5 и 500/5

- Удобство при подборе терапии³
- Удобство при длительном лечении³

Применяется в 87 странах мира⁴

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Глюкованс®.

Регистрационный номер: ЛС-000304 от 05.04.2010. Торговое название: Глюкованс®.

Международное непатентованное название: метформин + глибенкламид. Таблетки покрыты пленочной оболочкой, содержащие метформин 500 мг и глибенкламид 2,5 мг или 5 мг, соответственно.

Показания к применению: сахарный диабет 2 типа у взрослых при неэффективности диетотерапии, физиологический и вторичный контроль метформина или производными сульфаниламидными, для замедленной преддиабетической терапии. Другие препараты (метформин и производные сульфаниламидов) у больных со стабильным и хорошо контролируемым уровнем глюкозы.

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, сахарный диабет 1 типа, диабетический ketoacidosis, гиперлипидемия, нарушение функции почек, острые заболевания, протекающие с риском развития нарушения функции почек, декомпенсация, гипоксия, тяжелые инфекционные заболевания, острые и хронические заболевания, которые могут привести к развитию лактоцидоза, серьезные хирургические операции и травмы, печеночная недостаточность, порфирия, одноклассный прием этанола, хронический алкоголизм, острое отравление этанолом, беременность, период грудного вскармливания, лактоацидоз, соблюдение низкокалорийной диеты, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** определять дозу индивидуально в зависимости от уровня глюкозы. Начальная доза: 1 таблетка препарата Глюкованс® 2,5 мг + 500 мг или Глюкованс® 5 мг + 500 мг 1 раз в день. Максимальная суточная доза: 4 таблетки препарата Глюкованс® 5 мг + 500 мг или 6 таблеток препарата Глюкованс® 2,5 мг + 500 мг. Режим дозирования зависит от индивидуального назначения.

Не рекомендуется применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу. Побочное действие: возможно нарушение вкуса, желудочно-кишечные нарушения, гипогликемия, мигрень. **С осторожностью:** инфаркционный синдром, сердечная недостаточность, гипопункция передней доли гипофиза, заболевания сердечно-сосудистой системы с микроциркуляторными нарушениями ее функций. **Полная информация содержится в инструкции по применению.**

1. Donahue S.R. et al. Clinical Pharmacokinetics; 2002, 15 (41): 1301-9. 2. Howlett N. et al., Current Medical Research and Opinion; 2005, 19 (3): 218-25. 3. Melikian C. et al., Clinical Therapeutics; 2002, 24 (3): 460-7. 4. Data on file. 5 (6): 424-31. Информация для специалистов здравоохранения.
ООО «Никомед Дистрибушн Сентс»: 119048, Москва, ул. Усманьв. 2, стр. 1. Т.: (495) 933 5511, ф: (495) 502 1625. www.nycomed.ru
Дата выхода рекламы: ноябрь 2011 г.



Nycomed: a Takeda Company



ФГБУ «ГНЦ
социальной
и судебной
психиатрии им.
В.П. Сербского»,
отдел терапии
психических
и поведенческих
расстройств

Проблемы длительной терапии хронических заболеваний: комплаенс – отказ от терапии – мотивация к лечению

Д. м. н., проф. А.С. АВЕДИСОВА

В статье обсуждается проблема комплаенса в аспекте лечения пациентов с хроническими заболеваниями. Отсутствие приверженности терапии (нонкомплаенс) существенно снижает эффективность лечения, а зачастую сводит на нет все усилия врачей. В качестве центральной модели для изучения нонкомплаенса предлагается использовать термин «отказ от терапии». На основании этого подхода дана дифференцированная типология отказов (полный или частичный, первичный/ранний или вторичный/поздний, однократный/рецидивирующий, компетентный/некомпетентный, явный/скрытый), выявлены предикторы отказов от лечения, а также предложены методы их коррекции и профилактики. Одним из таких методов является мотивационная терапия (комплаенс-терапия), представляющая собой специфическую психотерапевтическую методiku, направленную в первую очередь на повышение и сохранение высокого уровня комплаенса больных на протяжении всего курса лечения.

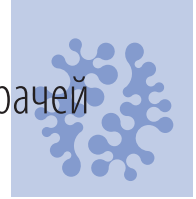
К проблеме комплаенса (англ. compliance) в настоящее время привлечено огромное внимание как в общесоматической медицине, так и в психиатрии. Это связано с необходимостью длительной терапии большинства соматических (диабет, гипертоническая болезнь и др.), а также психических заболеваний, прежде всего, с целью предотвращения возможных обострений и рециди-

вов. Распространенность нонкомплаенса исключительно высока. Так, при хронических соматических заболеваниях она составляет 30–60% [1], а при психических достигает 70–80% [2, 3]. В исследовании К.А. Cerkoney и Л.К. Hart (1980) [4] показано, что только 7% пациентов с инсулинзависимым диабетом выполняют все шаги, необходимые для контролирования заболевания [5]. Неслучайно нонкомплаенс при

тяжелых соматических заболеваниях расценивается как пассивный суицид (уменьшение дозы препарата или изменение режима его приема) или активный незавершенный суицид (полный отказ от лечения) [6].

Вместе с тем большие сложности возникают с квалификацией и оценкой нонкомплаенса как такового. Так, согласно DSM-IV (1994) (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders – Руководство по диагностике и статистике психических расстройств), категория несогласия с лечением может использоваться лишь, когда в фокусе клинического внимания находится несогласие с важными аспектами лечения заболевания или общего состояния больного. Таким образом, речь идет не обо всех аспектах терапии, а только о важных. Причем констатация «важности» дается на откуп врачу, что должно приводить к частому несовпадению точек зрения участников терапевтического процесса и само по себе может приводить к нонкомплаенсу.

Совершенно иным является определение комплаенса как степени, с которой поведение больного со-



гласуется с медицинскими требованиями: пассивно или активно (в последнем случае предлагается альтернативный комплаенсу и более нейтральный термин «приверженность» – adherence, или «конкорданс»). Такое понимание комплаенса адекватно определению нонкомплаенса как любого отклонения от предписанных врачебных рекомендаций (в том числе снижение числа принимаемых препаратов или их дозы, изменение времени приема таблеток и т.д.) и более соответствует хорошо известному в нашей стране определению «режим приема» лекарственной терапии. Вместе с тем существует некоторое различие между согласием с лечением и исполнением врачебных рекомендаций. Первое связано с субъективным отношением больного к терапии, со степенью соответствия его представлений о терапевтическом процессе с представлениями врача, второе относится к поведенческому аспекту функционирования пациента. Возможное несовпадение результатов при этом очевидно. Существует и другое определение комплаенса, которое подразумевает некое внутреннее пространство больного, в пределах которого можно говорить о совпадении действий пациента с медицинскими рекомендациями. Такое понимание комплаенса предполагает, что степень комплаенса отражает и степень удовлетворенности пациента качеством медицинской помощи. Однако, на наш взгляд, и это определение не совсем верно, поскольку его сторонники не учитывают явно завышенные требования пациентов к качеству медицинской помощи, основанные на оторванных от реальности и наивных надеждах больного на быстрое исцеление. Кроме того, само согласие с терапией, завися от чрезвычайно большого числа факторов, крайне неустойчиво. Так, потеря доверия к врачу или ятрогенная может в один день сменить комплаенс на нонкомплаенс, что свидетельствует о субъективной значимости определенного фактора в определенный момент терапии.

Не менее противоречивы и концептуальные модели комплаенса, отражающие разнообразие исследовательских подходов при изучении этой проблемы: 1) биомедицинская модель с фокусированием на таких аспектах, как лечебный режим и побочные эффекты; 2) бихевиористская модель с акцентом на средовых влияниях и развитии поведенческих навыков; 3) образовательная модель, центрированная на улучшении взаимоотношений между пациентом и врачом; 4) модель популярных в обществе представлений о здоровье, основанная, в первую очередь, на рациональной оценке полезности, а также препятствий к лечению; 5) модель саморегулирующихся систем, в рамках которых анализируются когнитивные и эмоциональные реакции на угрозу заболевания. Анализ этих моделей комплаенса показывает, что одни из них основаны на вере в выздоровление, другие – на альтернативной адаптации, третьи – на когнитивных функциях и т.д. Отсутствие какой-либо сопоставимости между ними, а также единой теории развития комплаенса вызывает обоснованную критику со стороны оппонентов как самих этих моделей, так и полученных при их использовании результатов. Разногласия в определении термина «комплаенс» и моделей его развития дополняются фактическим отсутствием полноценных стандартизированных методов оценки несогласия больного с терапией. Широкие расхождения, касающиеся уровня комплаенса пациентов с соматическими и психическими расстройствами, частично объясняются несопоставимыми методами его оценки (качественный и количественный; субъективный и объективный; прямой и непрямой), длительностью периода наблюдения, а также критериями собственно нонкомплаенса (любое или только недопустимое отклонение от рекомендованного режима приема препарата). Такие методики, как опрос больного, подсчет препарата, оставшегося после его приема, микроэлектрон-

ный мониторинг (Medication Event Monitoring System, или MEMS), позволяющий регистрировать, сколько раз в течение суток пациенты открывают упаковки с таблетками, обычно недостаточно надежны и не могут дать гарантированной оценки по факту приема больными лекарственных средств. Так, при опросах больные нередко дают ложную информацию, просто скрывая реальное положение дел от врача. Анамнестические сведения со слов пациентов и их родственников часто расходятся настолько, что их почти невозможно интерпретировать. А те или иные варианты подсчета лекарственных форм, несмотря ни на что, оставляют больным слишком много возможностей для манипулирования их количеством. Более достоверные данные можно получить при фармакокинетических исследованиях с определени-

Полный комплаенс – это всего лишь срединная точка на широком континууме степени приверженности больных к проводимой терапии (от полного или частичного сопротивления терапии до злоупотребления ею).

ем метаболитов препаратов или других специфических маркеров. Однако эти методики слишком дорогостоящи и сложны, из-за чего в подавляющем большинстве исследований для оценки комплаенса больных используются менее надежные подходы. Мы считаем, что полный комплаенс – это всего лишь срединная точка на широком континууме степени приверженности больных к проводимой терапии (от полного или частичного сопротивления терапии до злоупотребления ею) и является скорее желаемой целью, тогда как нонкомплаенс к лечению, то есть все, что меньше полного комплаенса, имеет много различных форм и нуждается в тщатель-

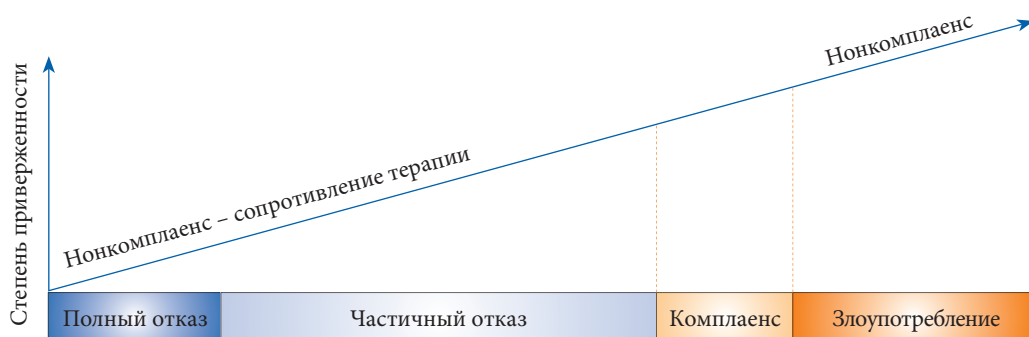


Рис. Континуум поведенческих моделей приверженности больного к лекарственному препарату

ном анализе и изучении (рис.). Термины «комплаенс» и «нон-комплаенс», несмотря на всю их важность для клинической практики, – слишком широкие и трудно поддающиеся определению понятия. Во многом поэтому согласие/несогласие с лечением часто выступает как субъективная категория, плохо поддающаяся объективному анализу. Вместе с тем следует отметить, что полный комплаенс часто достигается у больных с определенными расстройствами (например, с ипохондрическими) или с определенными установками (например, с рентными), что ставит вопрос о его желательности.

Для того чтобы сделать эту область доступной непосредственной оценке, а следовательно, и научному исследованию, необходимо для начала выделить из нее наиболее очерченные и поддающиеся измерению составляющие. В этом смысле отказ (проблематизирующий термин) от лечения можно рассматривать как наиболее явную или крайнюю форму нонкомплаенса, поскольку он является открытым (и осознанным) выражением несогласия пациента с рекомендуемым лечением, сопровождающимся соответствующей поведенческой реакцией. Будучи крайним вариантом нонкомплаенса, отказ от терапии является однозначной результирующей всего объема обуславливающих его факторов и гораздо легче поддается как первичной диагностике, так и всестороннему измерению (по сравнению с оценкой комплаенса в целом). Он включает

и отказ от посещения врача или от госпитализации, и отказ начинать лечение или преждевременное прекращение приема препаратов, и применение их без учета полученных рекомендаций. Частичный нонкомплаенс в таком понимании будет означать частичный отказ от терапии. При этом больные обычно отказываются принимать какие-то определенные препараты или необходимые дозировки лекарственных средств. Скрытые отказы, часто маскирующиеся простой забывчивостью, возникают либо при недостаточно полной разработанности в сознании больного когнитивной составляющей отказа от рекомендуемого лечения, либо при отсутствии очевидной конгруэнтности между эмоционально-когнитивным и поведенческим компонентами отказа.

При такой трактовке нонкомплаенса его оценка фактически представляет собой оценку отказа (полного или частичного, первичного/раннего или вторичного/позднего, однократного/рецидивирующего, компетентного/некомпетентного, явного/скрытого) от терапии (если не иметь в виду простую забывчивость больного), который и может выступать в качестве центральной модели для изучения нонкомплаенса вообще. При этом следует помнить, что отказ больного от лечения всегда возникает в рамках контакта «врач – пациент» и во многом определяется его качественными характеристиками. Влияние всех остальных факторов также реализуется в ситуации данного контакта.

Таким образом, взаимоотношению «врач – пациент» можно придать статус системообразующего при комплексном рассмотрении проблемы отказов больных от терапии. Необходимо добавить, что отношения между врачами и пациентами в современном мире становятся все более и более сложными. Этому способствуют и огромное количество появляющихся на рынке новых фармакологических средств, и недостаточная степень стандартизации врачебных назначений, и невиданное ранее разнообразие терапевтических запросов населения.

Переход от понятия «нонкомплаенс» к «отказу от терапии» в рамках изучения проблемы несогласия пациента с лечением позволяет не только предложить дифференцированную типологию отказов и на этой основе выявить их предикторы, но и предложить методы их коррекции и профилактики.

Если говорить о факторах, способствующих нонкомплаенсу, то из их почти необозримого множества лишь некоторые являются однозначно негативными. С большими или меньшими оговорками причинами несогласия с лечением большинством клиницистов считают дискомфорт, вызванный различными нежелательными проявлениями медицинского характера; дороговизну лечения; основанные на индивидуальных, религиозных или культурных ценностях суждения больных относительно преимуществ и недостатков предложенного лечения; обусловленные личностными особенностями трудности адаптации (например, отрицание болезни) и др. Такие факторы, как полное информирование пациентов о возможных побочных эффектах назначаемых врачом препаратов, однократность их приема или, например, использование внутримышечных инъекций у разных больных могут способствовать как комплаенсу, так и нонкомплаенсу.

Побочные эффекты лекарственных препаратов, по мнению ряда исследователей, являются одной из самых значимых причин, при-



водящих к отказу от терапии. Однако, по нашим данным, в этом случае важно не столько количество и спектр нежелательных явлений, сколько их субъективная непереносимость: некоторые из побочных эффектов столь субъективно тягостны и труднопереносимы, что больные отказываются от соответствующих препаратов, несмотря на то что в целом понимают необходимость их применения. Особенно важны при этом побочные эффекты, опережающие в своем развитии основной, терапевтический эффект препарата. При этом замечено: чем более интеллеktуален пациент, тем выше требования, которые он предъявляет к проведению терапии, особенно в части минимизации побочных эффектов, негативно влияющих на его быденную жизнь и затрудняющих выполнение привычных социальных функций [7]. К. Demyttenaere [8] считает, что побочные эффекты и другие нежелательные явления, в том числе и тяжелые, возникающие на фоне терапии, могут рассматриваться в качестве предикторов лишь ранних, но не поздних вторичных отказов от лечения. Поздние и рецидивирующие вторичные отказы от лечения обычно связаны с длительной терапией резистентных состояний. Многие авторы высказывают мнение, что излишне сложные или часто меняющиеся при этом терапевтические схемы попросту запутывают больных, а длительное отсутствие положительного эффекта «толкает» их на самостоятельное увеличение дозировок и изменение режима приема препаратов. Такие больные, испробовав большое количество различных лекарственных средств и пройдя несколько курсов терапии, часто приходят к выводу, что их заболевание неизлечимо, и предпочитают зачастую вообще отказаться от приема каких-либо препаратов, мотивируя это отсутствием позитивных терапевтических результатов. Х.Л. Бишоф [9] особое внимание обращает при этом на характерные в целом для больных крайне

завышенные требования, предъявляемые к лечению, основанные на желании исцеления.

Таким образом, несоответствие терапевтических ожиданий реальным результатам проводимой терапии, предшествующий негативный опыт лечения или длительной госпитализации следует рассматривать как наиболее существенные в генезе вторичных отказов пациентов от терапии. Отношение к терапии со стороны пациента в рамках терапевтического союза с врачом, по нашему мнению [10], детерминируется во многом субъективной оценкой пользы и риска проводимой терапии. При возникновении осложнений или побочных эффектов, ведущих к снижению уровня социального функционирования или угрозе соматическому здоровью, несмотря на одновременное наличие даже значительных положительных результатов, больные часто склонны оценивать негативные последствия терапии как более значимые для себя, что в итоге нередко приводит к принятию решения о прерывании проводимого курса лечения. В то же время переносимость терапии существенно зависит от исходного отношения больного к лечению в целом, качества его взаимоотношений с врачом, уровня осведомленности (информированности) о действии препарата и его побочных эффектах.

Отводя врачу определяющую роль в диаде «врач – пациент», Н.И. Карпан и соавт. (1994) считают, что уровень комплаенса больного напрямую зависит от некоторых личностных характеристик врача (энтузиазм, диапазон приемлемости), его возраста и опыта, а также от времени, потраченного на беседу с больным. При этом если больные чувствуют, что «их услышали» и «полностью» обсудили возникшие у них опасения относительно предстоящей терапии, они впоследствии оtkровеннее высказываются по поводу проводимого лечения, а не пассивно уклоняются от приема препаратов [11]. К последующим отказам от лечения часто приводит авторитарная ма-

нера назначения терапии врачом. В связи с этим некоторые авторы открыто говорят о необходимости организации лечебного процесса на договорной основе [12].

Большинство пациентов склонны отдавать предпочтение амбулаторной форме оказания терапевтической помощи, категорически отказываясь от стационарного лечения. При этом больных, как правило, беспокоят не столько неудовлетворительные, на их взгляд, бытовые условия предложенного стационара, сколько предполагаемые ограничения свободы принятия собственных решений и поведения, связанные с чрезмерным контролем со стороны медперсонала. Напротив, предпочтение стационарной психиатрической помощи чаще отдают пожилые пациенты, особенно испытывающие страх смерти или потери самообслуживания.

Пациенты, имеющие исчерпывающие сведения о своем заболевании, основном действии препаратов и их нежелательных явлениях, полученные из разных источников, реже прерывают терапию при появлении побочных эффектов, чем неинформированные [3]. Однако результаты опроса стационарного контингента больных, проведенного J.L. Geller [13], показали, что лишь 8% из них могли правильно воспроизвести наименование хотя бы одного принимаемого ими лекарственного препарата, его дозировку и предполагаемый эффект, а примерно 54% пациентов практически ничего не знали о проводимой им лекарственной терапии. Специальные опросы, проведенные среди врачей и их пациентов, обнаружили значительные расхождения во взглядах респондентов на необходимость предоставления информации о лекарственной терапии, а также факторах, определяющих согласие или отказ от нее [5]. Почти три четверти опрошенных пациентов заявили о согласии получать лечение в том случае, если они будут заранее уверены, что лекарственное средство является как эффективным, так и безопасным, подтверждая

эндокринология



Врач, использующий стратегию повышения мотивации, любой ценой должен избегать дискуссий, особенно таких, в ходе которых врач выступает в защиту конкретного действия, так как сопротивление пациента чаще всего провоцируется поведением врача.

тем самым тезис о том, что больные согласны принимать препарат лишь тогда, когда, независимо от объема полученной ими информации, твердо верят, что он может им помочь, а не навредить. Однако среди самих исследователей до сих пор нет единодушия в вопросе о том, в какой степени информированное согласие страхует в последующем от отказа пациента от терапии и, вообще, в каком виде и, главное, объеме информация является желательной или необходимой для принятия больными позитивного решения о рекомендуемом им лечении.

Отказ от лечения является наиболее ясной целью для проведения комплаенс-терапии [14], а более точно – мотивационной терапии, представляющей собой специфическую психотерапевтическую методику, направленную в первую очередь на повышение и сохранение высокого уровня комплаенса больных на протяжении всего курса лечения. В настоящее время применяются две методики проведения комплаенс-терапии. В нашей стране широко используется деструктивная стратегия «запугивания», «устрашения», заключающаяся в предельном информировании пациента о рисках, связанных с его возможным отказом от лечения, и в предоставлении ему максимально лаконичных сведений о побочных эффектах применяемых препаратов. Однако современные теории медицинской коммуникации больше не рассматривают пациента как ничем не примечательного, рационального «приемника» заботы и информа-

ции со стороны врачей, а скорее как сложную индивидуальность, которая конструирует очень персонализированные и уникальные представления о своем здоровье и болезни. На том основании, что пациент является лучшим источником информации о проблемах, связанных с принятием решения о необходимости терапии [15], и строится более современная и эффективная стратегия проведения комплаенс-терапии – рационально-разъяснительная методика формирования истинно партнерских отношений между врачом и пациентом (с разделением ответственности и возможностью обсуждения в режиме диалога возникающих в процессе терапии проблем) в рамках полноценного терапевтического альянса.

Целью первого этапа мотивационной терапии (подготовительного) является эмоциональная поддержка больного и установление с ним предельно доверительных отношений, а также выяснение его ожиданий относительно предстоящей терапии (терапевтические экспектации), в особенности его сомнений и опасений по поводу рекомендуемого лечения. Учет ценностей, культуральных верований, привычек, представлений о здоровье и болезни ваших пациентов является отправной точкой для того, чтобы сформировать их приверженность к терапии. Специалист по медицинской этике Artur Frank [16] описывает процесс поиска пациентом помощи от доктора как «согласие услышать свою историю в медицинских терминах». Перед обращением к врачу пациент уже создал собственную точку зрения на свою болезнь и влияние ее на собственное функционирование («субъективная теория болезни»). Эта «субъективная картина» болезни, как правило, в существенной степени отличается от биологически ориентированной врачебной позиции и представляет собой «поиск объяснений болезни глазами страдающего» – когнитивную совокупность представлений пациента о себе и мире, позволя-

ющую частично объяснить или конструировать параллель к имеющейся научной биологически ориентированной теории возникновения болезни.

Ожидание врачей, что пациент «сдастся» медицинской модели болезни, является центральной ошибкой специалистов, приводящей к одностороннему представлению о проблемах комплаенса, на основе которой составляются многочисленные программы помощи пациентам с определенным хроническим расстройством, ориентированные только на «медицинскую» модель заболевания. Задавая открытый вопрос, побуждающий или, при необходимости, провоцирующий пациента, например такой: «Можете ли Вы объяснить мне, что Вы хотели, чтобы я сделал для Вас сегодня?» – можно выявить его проблемы, страхи и ожидания от визита и терапии. Этот вопрос дает вашему пациенту возможность рассказать свою историю на собственном языке. Изучая факторы, способствующие повышению мотивации пациентов с соматическими заболеваниями (язвенная болезнь, гипертония, диабет и рак молочной железы) к терапии, S.H. Karlan и соавт. [17] указывают, что выражение сочувствия, безусловное принятие всего сказанного пациентом без вынесения суждения, критики или порицания, открытое выражение эмоций, особенно негативных (пациенты интерпретируют это как признак заботы) являются важными мотивационными стимулами для пациента. При этом обращается внимание на необходимость избегать биомедицинских терминов, использовать слова и выражения, услышанные от пациентов, предпочитать «язык чувств», который является точкой соприкосновения во время терапевтической беседы. В контролируемом исследовании образовательных программ для пациентов с диабетом такой подход привел к существенному улучшению их способности обеспечить эффективную самопомощь, к нейтрализации отношения к «проживанию с диабетом» и ме-



табolicескому контролю [18]. Как подчеркивает Robert Anderson [19], «врачи могут научиться быть экспертами в управлении диабетом, но только пациенты могут быть экспертами в собственной жизни». Вторым и основным этапом мотивационной терапии является информирование пациентов. До проведения этого этапа необходимо выяснить, является ли ваш пациент «ищущим информацию» (то есть желает знать как много больше о своем состоянии) или «слепым к информации» (то есть не хочет знать истинную причину и тяжесть своего состояния). Современные пациенты значительно отличаются по их желанию участвовать в принятии терапевтического решения. На одном конце такого спектра – больные, предпочитающие совсем немного или вовсе не быть вовлеченными в терапевтический процесс. Эти пациенты обычно старше по возрасту, имеют более серьезные проблемы со здоровьем, в большей степени удовлетворены традиционным медицинским обслуживанием, «научены» относиться к доктору как к эксперту, предписывающему план терапии, и подчиняться ему. Другие пациенты, которые попадают в эту категорию, включают тех, культуральные принципы которых трактуют как непочтительность постановку вопросов перед авторитетной фигурой, такой как доктор. Такие пациенты отказываются рассказать о своих проблемах и нуждаются в поддержке и ободрении врача как авторитетной фигуры для обсуждения их точки зрения на проблемы здоровья и терапии. На другом конце спектра находятся пациенты, которые предпочитают быть активно вовлеченными в принятие решений о медицинской помощи и лечении. Эти пациенты обычно моложе и более образованны или имеют предшествующий опыт самостоятельного «управления» своей хронической болезнью, менее удовлетворенные своим медицинским обслуживанием. Они полагаются на богатство доступной печатной и электронной медицинской лите-

ратуры и, прежде чем встретиться с доктором, изучат ее, чтобы затем остановиться на выборе врача или принять решение о самолечении. Эти пациенты требуют до начала информирования выяснения источников и характера информации о заболевании, которую они получили. Часть этой информации может быть точной и полезной, а часть – вводить в заблуждение или просто быть ложной. В этом случае необходимо указать на эти ошибки, помочь понять им это, высказывая одновременно им уважение за активную роль в организации собственного лечения. Большинство исследователей, изучающих необходимую степень информирования пациентов, приходят к выводу о целесообразности максимального информирования в доступной и эмоционально переносимой форме только по тем вопросам, которые соответствуют запросам самого больного о характере и терапии его заболевания. Как несколько декларативно сформулировали S.H. Kaplan и соавт. [5], «больше информации, предоставляемой врачом, в ответ на поиск информации пациентом». Важную роль играют особенности подачи информации, облегчающие ее усвоение, поскольку хорошо известно и подтверждено результатами многих исследований, что больной забывает большую часть сведений, которые сообщает врач. В этом отношении следует помнить несколько положений: чем больше с пациентом говоришь, или, более точно, чем больше объем не требуемых им сведений предлагается врачом, тем выше вероятность того, что информация забудется; инструкции и советы забываются легче, чем другой вид информации, особенно примеры из собственной врачебной практики или, еще лучше, примеры из жизни больного и его родственников; пациенты помнят то, что им говорят сначала, и то, что, по их мнению, самое важное. При этом более интеллектуальные пациенты запоминают так же, как менее интеллектуальные, пожилые запоминают так же, как более молодые,

а больные со средневыраженной тревогой запоминают лучше, чем пациенты с высокой и слабовыраженной тревогой; пациенты, рассматривающие свое заболевание как тяжелое, запоминают информацию лучше всего.

Третий этап комплаенс-терапии – поддерживающий – направлен на повторение мотивирующих мероприятий на каждом визите пациента. Особо следует обратить внимание на тот факт, что именно на этом этапе пациенты задают множество вопросов, касающихся природы их заболевания, терапии и профилактических мероприятий. Врач, использующий стратегию повышения мотивации, любой ценой должен избегать дискуссий, особенно таких, в ходе которых врач выступает в защиту конкретного действия [20], так как сопротивление пациента чаще всего провоцируется поведением врача. Стратегия повышения мотивации предполагает, что использование тактики переключения позволяет врачу препятствовать возможности найти причины для уклонения от медицинских рекомендаций. Таким образом, роль врача в проведении комплаенс-терапии при хронических заболеваниях является наиболее сложной. Во время беседы с пациентом он должен выступать как бы в двух ипостасях. С одной стороны, как «носитель» медицинских биологически-ориентированных знаний об этиологии, патогенезе и клинической картине заболевания и его терапии, с другой стороны – вести беседу и аргументировать необходимость проведения длительного лечения как «потребитель», основываясь на представлениях конкретного пациента о своей болезни, причинах ее возникновения и характеристиках, о рисках и пользе медикаментозного воздействия. В соответствии с естественным нежеланием большинства людей считать себя больными по достижению стабильного улучшения состояния, отказ от терапии субъективно расценивается как один из этапов психологического восстановления. ☉

эндокринология

12-14

сентября 2012



Правительство Волгоградской области
Администрация Волгограда
Волгоградский государственный медицинский университет
НП "Национальная организация дезинфекционистов"
Выставочный центр "Царицынская ярмарка"

**XXIII специализированная
межрегиональная выставка**

МЕДИЦИНА

и ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

ВОЛГОГРАД

Дворец Спорта

В рамках выставки
специализированная экспозиция

ЗДОРОВЬЕ МАМЫ и МАЛЫША

Генеральный
информационный партнер



www.zarexpo.ru

ВЦ "ЦАРИЦЫНСКАЯ ЯРМАРКА"

Волгоград, пр. Ленина, 65

Тел./факс: (8442) 26-50-34, e-mail: olga@zarexpo.ru



Л.В. ПЛЯШКО, Н.Л. ТИТОВА, Н.М. ЗВЕРЕВА

Применение комбинации бета-адреноблокатора и диуретика при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме у женщин

1. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов // Российский кардиологический журнал. 2008. № 4. С. 61–78.
2. *Vongpatanasin W., Tuncel M., Mansour Y. et al.* Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women // *Circulation*. 2001. Vol. 103. № 24. P. 2903–2908.
3. *Haasis R., Bethge H.* Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET) // *Eur. Heart J.* 1987. Vol. 8. Suppl. M. P. 103–113.
4. *Czuriga I., Rieckens I., Bodnar J. et al.* Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS) // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2003. Vol. 17. № 3. P. 257–263.
5. *Jounela A.J., Lilja M., Lumme J. et al.* Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effects // *Blood Press.* 1994. Vol. 3. № 4. P. 231–235.
6. *Frishman W.H., Bryzinski B.S., Coulson L.R. et al.* A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide // *Arch. Intern. Med.* 1994. Vol. 154. № 13. P. 1461–1468.
7. *Algoritмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 5-й вып. М., 2011.*
8. *Kimmel B., Inzucchi S.E.* Oral agents for Type 2 diabetes. An update // *Clin. Diabetes.* 2005. Vol. 23. № 2. P. 64–76.
9. *Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. № 5. P. 1047–1053.
10. *Melikian C., White T.J., Vanderplas A., Dezii C.M., Chang E.* Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy // *Clin. Ther.* 2002. Vol. 24. № 3. P. 460–467.
11. *Nyenwe E.A., Jerkins T.W., Umpierrez G.E., Kitabchi A.E.* Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes // *Metabolism.* 2011. Vol. 60. № 1. P. 1–23.
12. *Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R.* Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *JAMA.* 1999. Vol. 281. № 21. P. 2005–2012.
13. *Azoulay L., Schneider-Lindner V., Dell'aniello S., Schiffrin A., Suissa S.* Combination therapy with sulfonylureas and metformin and the prevention of death in type 2 diabetes: a nested case-control study // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2010. Vol. 19. № 4. P. 335–342.
14. *Garber A.J., Larsen J., Schneider S.H., Piper B.A. et al.* Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2002. Vol. 4. № 3. P. 201–208.
15. *Marre M., Howlett H., Lehert P., Allavoine T.* Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance) in Type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin // *Diabet. Med.* 2002. Vol. 19. № 8. P. 673–80.
16. *Bolen S., Feldman L., Vassy J., Wilson L. et al.* Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 147. № 6. P. 386–399.
17. *Tielmans A., Laloi-Michelin M. et al.* Drug treatment of type 2 diabetes // *Presse Med.* 2007. Vol. 36. № 2. Pt. 2. P. 269–278.
18. *Cheong C., Barner J.C., Lawson K.A., Johnsrud M.T.* Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients // *Clin. Ther.* 2008. Vol. 30. № 10. P. 1893–1907.
19. *Donnan P.T., McDonald T.M., Morris A.D.* Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study // *Diabet. Med.* 2002. Vol. 19. № 4. P. 279–284.
20. *Bruce S., Park J.S., Fiedorek F.T., Howlett H.C.* Beta-cell response to metformin-glibenclamide combination tablets (Glucovance) in patients with type 2 diabetes // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60. № 7. P. 783–790.
21. *Scheen A.J.* Glucovance in type 2 diabetes, a fixed combination of metformin-glibenclamide for the treatment of a bipolar metabolic disease // *Rev. Med. Liege.* 2003. Vol. 58. № 6. P. 448–452.
22. *Blonde L., Rosenstock J. et al.* Glyburide/metformin combination product is safe and efficacious in patients with type 2 diabetes failing sulphonylurea therapy // *Diabetes Obes. Metab.* 2002. Vol. 4. № 6. P. 368–375.
23. *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. P. 3–19.
24. *Hermann L.S., Scherstén B. et al.* Therapeutic comparison of metformin and sulphonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study // *Diabetes Care.* 1994. Vol. 17. № 10. P. 1100–1109.
25. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
26. *Del Prato S., Pulizzi N.* The place of sulphonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus // *Metabolism.* 2006. Vol. 55. № 5. Suppl. 1. P. S20–S27.
27. *Howlett H., Porte F. et al.* The development of an oral antidiabetic combination tablet: design, evaluation and clinical benefits for patients with type 2 diabetes // *Curr. Med. Res. Opin.* 2003. Vol. 19. № 3. P. 218–225.
28. *DeFronzo R.A., Goodman A.M.* Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. № 9. P. 541–549.
29. *Charpentier G., Fleury F. et al.* Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients // *Diabet. Med.* 2001. Vol. 18. № 10. P. 828–834.
30. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
31. *Davidson M.B., Peters A.L.* An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Med.* 1997. Vol. 102. № 1. P. 99–110.



Литература

26. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update // *Ann. Intern. Med.* 2002. Vol. 137. № 1. P. 25–33.
27. Golay A. Metformin and body weight // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2008. Vol. 32. № 1. P. 61–72.
28. Blonde L., Wogen J., Kreilick C., Seymour A.A. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin // *Diabetes Obes. Metab.* 2003. Vol. 5. № 6. P. 424–431.
29. Бишоф Х.Л. Право на лечение и отказ от лечения пациентов специализированных психиатрических больниц (медицинские аспекты проблемы) // *Социальная и клиническая психиатрия*. 1993. № 1. С. 34–39.
30. Аведисова А.С. Обзор современных концепций, приоритетных при психофармакотерапии больных с пограничными психическими расстройствами (Часть 2. Концепции риск/польза, согласие, качество жизни) // *Российский психиатрический журнал*. 2000. № 4. С. 75–79.

А.С. АВЕДИСОВА

Проблемы длительной терапии хронических заболеваний: комплаенс – отказ от терапии – мотивация к лечению

1. Nelson A.M., Wood S.D., Brown S. et al. Improving patient satisfaction now: how to earn patient and payer loyalty. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers Inc., 1997.
2. Magura S., Laudet A.B., Mahmood D. et al. Adherence to medication regimens and participation in dual-focus self-help groups // *Psychiatr. Serv.* 2002. Vol. 53. № 3. P. 310–316.
3. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2004. Т. 6. № 4. С. 2–10.
4. Cerkoney K.A., Hart L.K. The relationship between the health belief model and compliance of persons with diabetes mellitus // *Diabetes Care*. 1980. Vol. 3. № 5. P. 594–598.
5. Бородин В.И. Переносимость лечения у больных с депрессивными расстройствами (комплексный анализ): Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009. 34 с.
6. Горин А.А. Качество жизни и пограничные психические расстройства у больных на программном гемодиализе: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005. 24 с.
7. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. М.: Вузская книга, 2000. 208 с.
8. Demyttenaere K. Compliance during treatment with antidepressants // *J. Affect. Disord.* 1997. Vol. 43. № 1. P. 27–39.
9. Ward N. Psychosocial approaches to pharmacotherapy // *Integrating pharmacotherapy and psychotherapy* / Ed. by B. Beitman, G. Klerman. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1991. P. 69–104.
10. Urrutia G. Medication refusal – clinical picture and outcome after use of administrative review // *Bull. Am. Acad. Psychiatry Law*. 1994. Vol. 22. № 4. P. 595–603.
11. Geller J.L. State hospital patients and their medication – do they know what they take? // *Am. J. Psychiatry*. 1982. Vol. 139. № 5. P. 611–615.
12. Beck J.S. A cognitive therapy approach to medication compliance // *Integrated psychiatric treatment for psychiatric disorders* / Ed. by J. Kay. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2001. P. 113–117.
13. Vanderford M.L., Jenks E.B., Sharf B.F. Exploring patients' experiences as a primary source of meaning // *Health Communication*. 1997. Vol. 9. № 1. P. 13–26.
14. Frank A. The wounded storyteller: body, illness, and ethics. Chicago: University of Chicago Press, 1995.
15. Kaplan S.H., Greenfield S., Ware J.E. Jr. Assessing the effects of physician-patient interactions on the outcomes of chronic disease // *Med. Care*. 1989. Vol. 27. № 3. Suppl. P. S110–S127.
16. Anderson R.M., Funnell M.M., Butler P.M. et al. Patient empowerment. Results of a randomized controlled trial // *Diabetes Care*. 1995. Vol. 18. № 7. P. 943–949.
17. Anderson R.M. Patient empowerment and the traditional medical model. A case of irreconcilable differences? // *Diabetes Care*. 1995. Vol. 18. № 3. P. 412–415.
18. Голубев В.Л., Данилов А.Б., Добрушина О.Р. Применение стратегии повышения мотивации пациента в лечении хронической боли // *РМЖ*. 2011. Спецвыпуск «Болевой синдром». С. 1–5.

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ~ Только НОВИНКИ
- ~ Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств
- ~ Ежедневное обновление
- ~ Без регистрации
- ~ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки
- ~ Подарки и СКИДКИ покупателям
- ~ Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города. **Зайдите к нам!**

2012

30 октября
– 2 ноября



г. Москва,
ул. Академика Опарина, д. 4,
ФГБУ «Научный центр
акушерства гинекологии
и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова»
Минздрава России



НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ:

➤ социальная проблема, медицинские решения

НА КОНФЕРЕНЦИЮ ПРИГЛАШАЮТСЯ

ВРАЧИ АКУШЕРЫ-ГИНЕКОЛОГИ,
РАБОТАЮЩИЕ В АМБУЛАТОРНЫХ
УСЛОВИЯХ И В СТАЦИОНАРАХ,
ГЕМОСТАЗИОЛОГИ,
ЗАВЕДУЮЩИЕ ОТДЕЛЕНИЯМИ
И РУКОВОДИТЕЛИ УЧРЕЖДЕНИЙ
РОДОВСПОМОЖЕНИЯ,
ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ.

В рамках конференции будут проведены школы специалистов с демонстрацией клинических наблюдений: школы клинического гемостазиолога, школы по иммунотерапии при привычном выкидыше, школы предгестационной подготовки супружеской пары с неудачами беременности. С привлечением наших коллег генетиков, терапевтов, нефрологов, эндокринологов, психоневрологов будет разобран целый ряд соматических и стрессорных проблем, сопряженных с невынашиванием беременности.

Во время Конференции будет проводиться распространение медицинской литературы и видеoinформации, традиционно будет работать выставка ведущих фирм, производящих лекарственные препараты и вспомогательные материалы, используемые в акушерской практике.

www.mediexpo.ru
www.ncagip.ru

 **МЕДИ Экспо**



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66, e-mail: expo@mediexpo.ru

Выбор препарата с учетом основного звена патогенеза

Решение для каждого врача



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

**ВЕДУЩИЙ РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ**

142450 г. Старая Купавна, Московская обл.,
Ногинский р-н, ул. Кирова, 29
Тел.: +7 (495) 702 95 06, факс: +7 (495) 702 95 03

 **акрихин**