

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

2  
2011

*эндокринология*

## Актуальное интервью

**Александр МАЙОРОВ:**

«Школы диабета – обязательный компонент лечения заболевания и профилактики его осложнений»

## Медфорум

Московские эндокринологи обсудили вопросы фармакотерапии

## Сахарный диабет

Что назначать пациентам с инсулинорезистентностью

Лечение периферической диабетической нейропатии

## Детская диабетология

Новые клинические исследования по инсулину глулизин

## Остеопороз

Лекарство от старости



**Универсальный антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии различных неврологических и метаболических заболеваний, а также их осложнений**

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, ЧМТ, энцефалопатии различного генеза):**  
*1000-2000 мг внутривенно капельно 10-14 дней, далее по 400-800 мг внутривенно (до 5 мл в/м) 10 дней, затем по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель*
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия, в том числе диабетическая полиневропатия:**  
*400-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель*
- **Заживление ран (трофические язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения):**  
*800-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель*

*Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания*



**Всероссийский форум  
индустрии здравоохранения  
«Медицина и фармацевтика – 2011»**



**23-24 мая 2011 года  
Москва, ГК «Рэдиссон Славянская»**

**Основные темы для обсуждения:**

- Реформирование системы здравоохранения: текущие результаты и дальнейшие шаги;
- Региональные программы модернизации здравоохранения на 2011-2012 годы;
- Развитие отечественной фармацевтической и медицинской промышленности;
- Роль профессионального сообщества в отечественном здравоохранении;
- Информатизация и техническое переоснащение отечественной системы здравоохранения.

[www.forumzdrav.ru](http://www.forumzdrav.ru)

Четвертый международный медицинский форум/выставка

# ИНДУСТРИЯ ЗДОРОВЬЯ



В РАМКАХ НЕДЕЛИ РОССИЙСКОГО БИЗНЕСА

18–20 апреля 2011 года

МВЦ «Крокус Экспо»

III павильон, зал № 20

**В ПРОГРАММЕ ФОРУМА:**

ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА «ВРАЧ РОССИИ XXI ВЕКА»

ДЕЛОВАЯ ПРОГРАММА ВЫСТАВКИ

Приглашаем к участию регионы, министерства и департаменты здравоохранения республик, краев и областей; отечественных и зарубежных производителей и поставщиков медицинской техники, медицинских изделий и фармацевтических препаратов; НИИ, вузы, ЛПУ; ведомственные учреждения здравоохранения; частные центры и клиники; санаторно-курортные учреждения; профессиональные ассоциации, страховые и лизинговые компании.



Организатор:

 **КРОКУС ЭКСПО**

Международный выставочный центр

МВЦ «Крокус Экспо»:

«Мяскино»

65-66 км МКАД (пересечение МКАД и Волоколамского шоссе)

Дирекция форума выставки:

тел.: +7(495) 727-25-28, 983-06-70

e-mail: med@crocus-off.ru, med2@crocus-off.ru

www.iz-expo.ru

Информационный партнер  
МВЦ «Крокус Экспо»:



Реклама на сайте и на территории  
МВЦ «Крокус Экспо»:  
тел. (495) 727-26-39  
[www.crocus-reklama.ru](http://www.crocus-reklama.ru)

Аренда конференц-залов и  
презентационного оборудования:  
тел. (495) 727-25-93, 727-26-15

**Директор издательского дома  
группы компаний «Медфорум»**  
А. СИНИЧКИН  
(sinmed@mail.ru)

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

**Редакция журнала:**  
выпускающий редактор О. ПАРПАРА  
медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА  
пишущий редактор С. ЕВСТАФЬЕВА  
ответственный секретарь И. РЕПИНА  
корректор Е. САМОЙЛОВА  
набор Е. ВИНОГРАДОВА  
дизайнер А. СУШКОВА  
фотосъемка М. БАЛТАБАЕВ,  
А. ШАНИН, Д. ЖДАНОВИЧ  
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

## Люди. События. Даты

- Александр МАЙОРОВ:  
«Школы диабета – обязательный компонент лечения заболевания  
и профилактики его осложнений» 4
- Московская городская конференция эндокринологов  
«Фармакотерапия в эндокринологии» 8
- V Междисциплинарная конференция  
«Мультидисциплинарное и многофакторное управление СД 2 типа» 12
- В Сети 14

## Метаболический синдром

- О.Д. ОСТРОУМОВА, А.А. ЗЫКОВА  
Метаболический синдром в практике врача:  
новые возможности коррекции 18

## Сахарный диабет

- А.М. МКРТУМЯН  
Оптимизация лечения сахарного диабета 2 типа: комбинированная терапия  
фиксированной дозой Амарила и метформина (Амарил® М) 24
- А.М. МКРТУМЯН  
Глитазоны: что назначать пациентам с инсулинорезистентностью? 32
- С.В. ПОДАЧИНА, Г.А. КОРОЛЕВА  
Лечение периферической диабетической нейропатии 38

## Детская диабетология

- Е.Е. ПЕТРЯЙКИНА, В.Л. ФОМИНА, И.Г. РЫБКИНА,  
Т.Д. МИХАЙЛОВА, Е.А. ПРОНИНА, И.В. ГАРЯЕВА  
Опыт применения аналога человеческого инсулина  
ультракороткого действия глулизин (Апидра)  
у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа 42

## Остеопороз

- В.Н. ШИШКОВА  
Фосаванс: лекарство от старости 48

## Патология щитовидной железы

- Т.В. ЧЕРНЫШОВА, Д.В. ЛУКЪЯНЧЕНКО,  
Н.А. ПЕТУНИНА, Н.Э. АЛЬТШУЛЕР  
Современные методы лечения узлового зоба 58

- Список литературы 62



# Александр МАЙОРОВ: «Школы диабета – обязательный компонент лечения заболевания и профилактики его осложнений»



*Современная стратегия борьбы с сахарным диабетом (СД) предполагает максимально эффективную профилактику прогрессирования заболевания и связанных с ним рисков. Как известно, врач и больной вместе сражаются с этим тяжелым недугом, поэтому пациент должен быть хорошо обучен правилам жизни с диабетом, в чем ему помогают так называемые школы диабета. О результатах и перспективах развития терапевтического обучения, а также о состоянии и проблемах сахарного диабета в стране и в мире наш корреспондент беседует с руководителем отделения программного обучения и лечения Института диабета ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ, членом Правления Европейского региона Международной диабетической федерации (IDF), д. м. н. Александром Юрьевичем МАЙОРОВЫМ.*



## Профилактика и лечение сахарного диабета

### – Какова динамика роста СД в мире в целом и в нашей стране в частности?

– По данным Международной диабетической федерации за 2010 г., число больных сахарным диабетом 1 и 2 типов достигло 285 млн человек, что составляет 6,6% от всех жителей нашей планеты. При этом порядка 344 млн человек имеют состояние предиабета. По данным IDF, в России насчитывается 9,6 млн больных СД 1 и 2 типов, а по данным Минздравсоцразвития РФ – только 3,1 млн. Из них 10% приходится на СД 1 типа, а 90% – на СД 2 типа. Мировые показатели структуры диабета несколько отличаются от российских реалий: СД 1 типа составляет 3%, а СД 2 типа – 97%. Таким образом, можно сказать, что огромное число людей в России ходят с невыявленным СД. Если прогнозы экспертов IDF подтвердятся и показатели заболеваемости СД 2 типа не снизятся, то к 2030 г. в мире больных диабетом станет 438 млн, а с предиабетом – 472 млн человек. Беспокоит и то, что диабет помолодел. Эта тенденция характерна для развитых стран: если раньше СД 2 типа считался исключительно «взрослой» болезнью, сегодня в некоторых странах он составляет 20% от всех случаев диабета у детей. В нашей стране пока, к счастью, этот показатель довольно низкий – порядка 600–800 детей и подростков больны СД 2 типа. Эту патологию трудно распознать в дебюте заболевания, поскольку болезнь длительное время протекает бессимптомно, зато СД 2 типа опасен своими осложнениями, поражающими сердце, почки, глаза, ноги, систему кровообращения. Именно поэтому его называют молчаливым убийцей. В этой связи невозможно переоценить значение методов профилактики заболевания.

### – Какие из них, на Ваш взгляд, наиболее эффективны?

– Самый действенный метод – изменение образа жизни, что было доказано рядом сравнительных исследований различных профилактических методов. Вторую: именно изменение образа жизни дает самый высокий положительный результат по профилактике СД 2 типа. Эпидемия диабета во второй половине XX века была вызвана изменением характера питания и физической активности людей. В 90% случаев СД 2 типа сочетается с избыточной массой тела, поэтому ее снижение является главным условием профилактики заболевания. Здесь необходимы комплексные мероприятия: начиная от правильного питания в детском саду, школе, физической активности, уроков физкультуры до свободного доступа к бесплатным спортивным занятиям. Благодаря профилактическим мероприятиям мы можем остановить процесс развития и омоложения СД 2 типа. Тем не менее усилий только медицинского сообщества недостаточно, нужно решать вопрос на государственном уровне. В России действует федеральная целевая программа «Сахарный диабет», одним из пунктов которой является профилактика СД 2 типа. Однако чтобы она стала по-настоящему действенной, необходимо существенно расширить ее возможности как за счет увеличения финансирования, так и путем привлечения различных общественных организаций, СМИ. Диабет – это часть клубка, именуемого метаболическим синдромом, который является одной из причин многих тяжелых заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых, поэтому профилактика СД принесет пользу и жителям нашей страны, и всему медицинскому сообществу.

– Одной из влиятельных организаций, ведущей борьбу с диабетом, является Международная диабетическая федерация.

### Каковы приоритеты деятельности IDF и ее европейского регионального отделения?

– Уникальность IDF заключается в том, что она объединяет не только врачей и пациентов с диабетом, но и всех неравнодушных к этой проблеме людей. На сегодняшний день в ее состав входят более 200 ассоциаций из 160 стран мира. Более 10 лет ее членом является Российская диабетическая федерация, объединяющая шесть крупных российских ассоциаций. Международную диабетическую федерацию составляют 7 регионов. Российская диабетическая федерация входит в Европейский регион наряду с 66 ассоциациями из 55 стран, часть из которых – бывшие союзные республики. К приоритетным направлениям деятельности IDF относится обеспечение специалистов самыми современными методическими пособиями и рекомендациями по эффективному лечению диабета и его осложнений, а также оказание помощи и защита прав людей с диабетом. Она также проводит активную работу по лоббированию интересов людей с диабетом на самом высоком уровне, вплоть до ООН. Благодаря такому «давлению» со стороны IDF и ассоциаций, в нее входящих, в декабре 2006 г. ООН приняла историческую резолюцию по борьбе с СД. Это была первая резолюция по хроническому заболеванию и четвертая по счету – предыдущие три касались острых заболеваний – малярии, туберкулеза и СПИДа. Этот момент считается поворотным для мирового здравоохранения и ВОЗ в том числе, поскольку началось осознание глобальной негативной роли сахарного диабета и других хронических заболеваний в снижении качества жизни и увеличении смертности среди человеческой популяции. Впервые в сентябре 2011 г. заседание Генеральной Ассамблеи ООН будет посвящено хроническим заболеваниям.

Эндокринология



## Актуальное интервью

Эндокринология

**– Какое место занимает Россия по затратам на лечение одного пациента с СД по сравнению с другими странами мира? Насколько благополучно обстоит дело с лекарственным обеспечением больных?**

– В целом в России складывается относительно благоприятная ситуация с лекарственным обеспечением людей с диабетом, а в отношении инсулина, можно сказать, – достаточно хорошая. Проблемы могут возникать лишь с отдельными видами инсулина, поскольку государство обеспечивает больных, в первую очередь, человеческими генно-инженерными инсулинами, а для некоторых пациентов предпочтительны аналоги инсулина, стоимость которых выше.

Значительные трудности возникают с обеспечением пациентов с СД средствами самоконтроля. Мы разработали новые стандарты лечения таких больных, увеличив количество тест-полосок для контроля уровня глюкозы. Надеюсь, что эти стандарты будут утверждены Министерством здравоохранения и социального развития РФ. По данным, опубликованным в «Атласе диабета» IDF за 2010 г., средние расходы на одного человека с диабетом в России составляют порядка 300 долларов. Это значительно выше, чем во многих бывших союзных республиках (например, в Киргизстане, Таджикистане расходы на одного больного составляют 10–12 долларов), но ниже, чем в развитых странах (например, в США этот показатель равен 7 тыс. долларов на человека). Однако, несмотря на то что в развитых странах выделяются существенно более значительные денежные средства на лечение, его качество нельзя оценить как идеальное. А это лишний раз доказывает, что дело не только в лекарственном обеспечении больного, но и в его отношении к терапии. Согласно ряду экспертных оценок, 90% ответственности

за лечение лежит на пациенте и только 10% – на враче. Врач отвечает за назначение препаратов, за правильность подбираемой схемы лечения, но ежедневное следование всем назначениям и рекомендациям – сфера ответственности пациента. В этой связи на определенном этапе развития диабетологии возникло такое направление, как терапевтическое обучение, направленное на достижение лечебного эффекта.

**– В чем суть терапевтического обучения?**

– Это глобальное научное направление в медицине, цель которого – сделать так, чтобы пациент сам управлял своей болезнью. Первые попытки обучения больных СД были предприняты в 20–30-х гг. прошлого века с открытием инсулина, когда пионеры инсулинотерапии пытались обучать пациентов самостоятельно менять дозы на основании измерения показаний глюкозы в моче. Вскоре эта инициатива была забыта, и на долгие годы больных отстранили от участия в процессе лечения, за что они расплачивались тяжелейшими осложнениями. Возвращение к практике обучения при СД произошло в 1970-е гг., когда удалось продемонстрировать, какой мощный эффект дает данный метод в плане профилактики поражения нижних конечностей. А уже в конце 1990-х гг. ВОЗ признала обучение методом лечения хронических заболеваний, и сахарный диабет стал той моделью, на которой врачи других направлений отработывали свои программы. В 1989 г. в Советском Союзе появились первые школы диабета, открывавшиеся на базе нашего Эндокринологического центра. Сначала для больных СД 1 типа и для больных СД 2 типа, не получающих инсулин, потом для детей, следом для пациентов с СД 2 типа на инсулине и т.д. Это направление расширилось. Мы брали за основу программы обучения

больных сахарным диабетом, разработанные в Германии. Они хорошо структурированы по типам диабета и фактически доведены до совершенства. Мы же адаптировали эти программы для наших пациентов, что-то меняли, что-то добавляли. Впоследствии стали разрабатывать собственные национальные программы.

Последние два года мы участвуем в новом международном проекте «Интерактивные карты», в рамках которого обучение людей с диабетом ведется в форме интерактивной дискуссии. Интерактивная карта в виде большого постера кладется на стол, вокруг которого собираются больные и специалист по обучению. Суть в том, чтобы больные научились не только слушать объяснения врача, но и обсуждать свои проблемы, самостоятельно находить пути их решения. Здесь, безусловно, важна роль специалиста по обучению, который должен настолько искусно управлять дискуссией, чтобы участники чувствовали, что они сами решают, как им правильнее управлять своим заболеванием. Это очень важный момент, потому что так уж сложилось в нашей стране, что многие пока еще не готовы взять на себя ответственность за лечение своего диабета и стать экспертами в области своей болезни. Всего же сейчас, по данным Минздравсоцразвития РФ, в нашей стране насчитывается около 1000 школ диабета. Теперь уже никто не сомневается, что это необходимая часть организации лечебно-профилактической помощи больным диабетом.

**– Вы обучаете не только пациентов, но и врачей общей практики. В связи с чем возникла такая необходимость?**

– Для врачей общей практики специалисты ЭНЦ начали проводить семинары, чтобы повысить их осведомленность в области диабета и хотя бы частично передать наш опыт лечения СД 2 типа.



## Профилактика и лечение сахарного диабета

Не секрет, что в амбулаторно-поликлинической службе порой ощущается нехватка узких специалистов, в том числе и эндокринологов. Безусловно, для врачей общей практики это тоже определенная нагрузка, но они понимают, что все равно им приходится лечить этих больных, поэтому с удовольствием участвуют в семинарах. Самое главное, во время занятий они постепенно приходят к пониманию того, что диабет не является приговором, его можно лечить. Несколько лет назад мы проводили пилотный проект обучающей программы среди врачей общей практики в трех разных российских регионах: в Хабаровском крае, Московской и Тверской областях, а затем проанализировали результаты. Оказалось, что качество лечения больных СД 2 типа, проводимого подготовленными с помощью наших семинаров терапевтами, ничуть не хуже, а порой даже лучше, чем результаты лечения, которое проводили специалисты-эндокринологи. Почему лучше? Возможно, потому, что врачи общей практики, в отличие от эндокринологов, не отягощены грузом неправильных знаний и не подвергают все сомнению, а применяют те алгоритмы лечения, которыми были обучены на семинарах.

**– Школы диабета, семинары для специалистов... Чьими усилиями осуществляется столь обширная обучающая деятельность?**

– Прежде всего, силами врачей-энтузиастов, хотя во многих странах мира такой рутинной работой, как обучение в школах диабета, занимается специально подготовленный средний медперсонал – диабетические медсестры. У нас института диабетических медсестер как такового не существует, но есть медсестры, которые работают с эндокринологами. Мы бы с удовольствием передали им часть нагрузки, к тому же у нас достаточно методической и обуча-



ющей литературы, но все упирается в отсутствие ставок, финансирования. Вы знаете, что в поликлиниках созданы центры здоровья, одной из основных задач деятельности которых является обучение профилактике и лечению хронических заболеваний. Однако нет достаточного финансирования для осуществления поставленных задач. В результате специалист-эндокринолог, например, сможет уделить обучению в центре здоровья только один час в месяц, а это явно недостаточно, поскольку, например, групповая работа по программе обучения больного СД 1 типа занимает 25 часов чистого времени, а есть еще и индивидуальная работа с пациентами. Тем не менее спустя 22 года с момента открытия первой школы диабета можно с уверенностью сказать: мы далеко продвинулись в разработке метода терапевтического обучения и создания действующей системы школ диабета.

**– Какие новые направления планируется развивать в этой области?**

– В настоящее время наиболее современным и перспективным методом заместительной инсулинотерапии у больных сахарным диабетом, позволяющим предотвратить развитие осложнений, считается постоянное подкожное введение инсулина с помощью инсулиновой помпы. Применение инсулиновых помп постепенно входит в практику, в России уже насчитывается более 6 тыс. пользователей. В связи с этим у нас сейчас разрабатывается новая программа обучения больных на помповой инсулинотерапии. Обучение будет проводиться не только индивидуально, но и в группах. Мы уже начали занятия по этому направлению. Одновременно продолжают свою работу семинары по программе «Интерактивные карты» для специалистов по обучению. В целом мы надеемся, что обучению больных будет присвоен статус обязательного компонента лечения диабета, что позволит расширить возможности этого терапевтического метода. 🌟

*Беседовала С. Евстафьева*



## Московская городская конференция эндокринологов



# Лечение эндокринных заболеваний с позиций современной медицины

*15–16 марта 2011 г. в здании Правительства Москвы прошла VI Московская городская конференция эндокринологов «Фармакотерапия в эндокринологии». Ключевыми пунктами научной программы конференции стали вопросы организации фармакотерапии больных эндокринными заболеваниями, современных методов лечения сахарного диабета (СД), новых возможностей оптимизации терапии СД 2 типа, мультидисциплинарных подходов в терапии акромегалии и другие. Своим опытом и новейшими знаниями по этим вопросам поделились ведущие российские ученые и врачи-эндокринологи. Конференция транслировалась в режиме онлайн.*

Работу конференции открыл профессор М.Б. АНЦИФЕРОВ (главный эндокринолог Департамента здравоохранения Москвы, главный врач Эндокринологического диспансера, заслуженный врач РФ, д. м. н.), который передал участникам мероприятия слова приветствия и пожелания плодотворной работы министра Правительства Москвы Л.М. Печатникова (руководитель Департамента здравоохранения Москвы, заслуженный врач РФ, д. м. н.). С приветственными словами выступили профессор В.В. ФАДЕЕВ (председатель Московской ассоциации эндокринологов, зам. директора ФГУ «Эндокринологический на-



## «Фармакотерапия в эндокринологии»



учный центр», д. м. н.) и профессор А.С. АМЕТОВ (зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО, д. м. н.), которые подчеркнули значимость конференции для эндокринологической службы и практического здравоохранения не только Москвы, но и России.

Президент Московской диабетической ассоциации Э.В. ГУСТОВА от лица Российской диабетической федерации (РДФ) вручила профессору М.Б. Анциферову медаль РДФ за личный вклад в развитие общественного диабетического движения. Завершая вступительную часть, главный эндокринолог Москвы, в свою очередь, вручил награды Департамента здравоохранения Правительства Москвы Л.Г. ДОРОФЕЕВОЙ (зав. организационно-методологическим отделом по эндокринологии Департамента здравоохранения г. Москвы), С.Г. ВЕДЯШКИНОЙ

(зав. отделением эндокринологии ГКБ № 67) и М.В. ЧАЧИАШВИЛИ (зав. отделением эндокринологии ГКБ № 70) за многолетний труд в деле развития эндокринологической службы столицы.

По словам Михаила Борисовича Анциферова, четыре важных события определили активность текущего года: 90-летие со дня открытия инсулина; 70-летие со дня рождения выдающегося ученого, главного эндокринолога страны академика И.И. Дедова и избрание его президентом РАМН; разработка Проекта «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа»; признание Правительством Москвы развития городского здравоохранения одним из приоритетных направлений деятельности, в связи с чем Департамент здравоохранения Москвы разработал и присту-

пил к реализации Программы реформирования здравоохранения. Профессор М.Б. Анциферов кратко сформулировал основные направления развития специализированной помощи больным эндокринными заболеваниями на ближайшие годы. Во-первых, это разработка медико-экономических стандартов стационарной и амбулаторной помощи при эндокринных заболеваниях. Это большая и важная работа, поскольку со следующего года все бюджетные учреждения переходят на новую, одноканальную систему финансирования в рамках ОМС. Во-вторых, развитие мультидисциплинарных подходов в работе многопрофильных стационаров. В частности, на базе ГКБ № 20 будет развиваться направление по СД и сердечно-сосудистым заболеваниям; на базе ГКБ № 52 (МНПЦ) – диабетическая нефропатия; на базе ГКБ № 57 – поражение сосудов нижних конечно-



## Московская городская конференция эндокринологов



*Президент  
Московской  
диабетической  
ассоциации  
Э.В. ГУСТОВА  
вручила  
профессору  
М.Б. АНЦИФЕРОВУ  
медаль РФ  
за личный вклад  
в развитие  
общественного  
диабетического  
движения*

стей у больных СД; на базе ГКБ № 67 – диабетическая ретинопатия; на базе роддомов ГКБ № 29 и № 68 – СД и беременность; на базе ГКБ № 81 – межтерриториальный центр «Диабетическая стопа». В-третьих, это совершенствование оказания высокотехнологичной медицинской помощи на базе городских ЛПУ. В-четвертых, это более широкое применение стационарозамещающих технологий в городских ЛПУ. Согласно данным, представленным в докладе профессора М.Б. Анциферова, на 1 января 2011 г. в Москве зарегистрировано 581 тыс. больных эндокринными заболеваниями, из них 68 тыс. детей и подростков. Ежегодный прирост больных с эндокринной патологией составляет 5–6%. При анализе динамики роста количества больных за 12 лет (1999–2011) отмечено увеличение на 241 тыс. человек. В структуре эндокринных заболеваний ведущее место занимают сахарный диабет (45%) и заболевания щитовидной железы (40%). Боль-

ные ожирением составляют 11%, с другими эндокринными патологиями – 4%. Из общего количества эндокринных больных на долю пациентов с сахарным диабетом приходится 262 тыс. человек, из них: с СД 1 типа – 17 тыс. человек (в том числе 2 тыс., детей и подростков), с СД 2 типа – 245 тыс., или 94%. Фармакотерапия больных проводилась в рамках системы ОНЛС (ДЛО) в соответствии с федеральным перечнем льготных лекарственных препаратов, перечнем жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС) и городскими стандартами лекарственной терапии основных заболеваний. Около 80% всех расходов приходится на лекарственные препараты для лечения сахарного диабета, а с учетом расходов на средства самоконтроля и введения инсулина они достигают 90%. В практике лечения эндокринных больных применяются современные лекарственные препараты, в том числе аналоги инсулина, инкретиноми-

метики, комбинированные антидиабетические препараты, аналоги соматостатина пролонгированного действия, препараты гормона роста и др. Продолжается внедрение в практику лечения больных СД аналогов инсулина, которые используют 32 тыс. больных (45%). С 2006 г. в 12 раз увеличилось число пациентов с СД, применяющих помпы для введения инсулина, сегодня их насчитывается 694 человека, в том числе 329 детей. 200 тыс. больных сахарным диабетом используют средства самоконтроля. За последние 10 лет частота применения комбинированной терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) у больных СД 2 типа выросла с 14% до 58%. Своевременная инсулинотерапия и применение комбинированной терапии ПССП существенно улучшают качество жизни таких пациентов. «По данным регистра, продолжительность жизни женщин с СД 2 типа составляет в среднем 77 лет, мужчин – 72 года, что доказывает, что наши затраты на фармакотерапию не напрасны», – отметил М.Б. Анциферов. Москва является регионом с дефицитом йода легкой степени, что требует постоянного проведения соответствующих лечебно-профилактических мероприятий. Согласно результатам мониторинга дефицита йода на фоне йодной профилактики, частота зоба составляет 5,1%, показатель йодурии – 129%, что характерно для региона, свободного от йодного дефицита. Терапию специфическими лекарственными средствами получают пациенты с нейроэндокринными заболеваниями: с недостаточностью СТГ – 264 человека; с акромегалией – 296 человек; с несхарным диабетом – 739; с хронической надпочечниковой недостаточностью – 569; с первичным гиперпаратиреозом – 93 человека. В целом, в Москве проводится современная рациональная фармакотерапия больных с эндокрин-



## «Фармакотерапия в эндокринологии»

ными заболеваниями. Большинство секционных заседаний конференции было посвящено новейшим методам лечения сахарного диабета. Исследования последних лет показали, что поддержание гликемии на уровне, максимально близком к нормальным значениям, является основой для предотвращения хронических осложнений сахарного диабета 1 и 2 типа. Вместе с тем длительное поддержание целевого уровня гликемии сопровождается увеличением частоты гипогликемических эпизодов.

О гипогликемии как о барьере к достижению хорошего контроля заболевания говорил в своем докладе профессор Г.Р. ГАЛСТЯН (зав. отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГУ «Эндокринологический научный центр», д. м. н.). «Частота развития гипогликемий при СД 1 типа зависит от длительности заболевания, при СД 2 типа – от длительности инсулинотерапии. Общее число гипогликемических эпизодов при СД 2 типа значительно выше с учетом его большей распространенности и большого числа пациентов СД 2 типа на инсулинотерапии», – пояснил докладчик. В последние годы вопросам гипогликемии при СД 2 типа уделяется пристальное внимание. Это связано с результатами крупных исследований, в которых была зарегистрирована более высокая летальность у пациентов в группе интенсивного контроля. Особое внимание следует уделять пациентам с нарушением распознавания гипогликемий. В связи с этим становится понятной необходимость более тщательного контроля гликемии и индивидуализации целевых значений гликемии. По словам профессора Г.Р. Галстяна, для восстановления распознавания гипогликемий повышают целевые значения гликемии: натощак – до 7,2–8,3 ммоль/л, после еды – до 8,3–10,0 ммоль/л, на ночь – до

7,2–8,3 ммоль/л. Контроль гликемии проводят как минимум 4 раза в течение дня, 1–2 раза – в течение ночи.

Одно из ведущих мест в структуре эндокринных патологий занимают заболевания щитовидной железы. Вопросам диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза (ПГПГ) посвятила свое выступление Н.В. МАРКИНА (Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы, к. м. н.). Причиной развития ПГПГ в 85% случаев является аденома одной из четырех околощитовидных желез (ОЩЖ). При этом в 5% случаев выявляются множественные аденомы, в 10% случаев – гиперплазия ОЩЖ и в 1–5% – с карциномой ОЩЖ. «Лабораторная диагностика ПГПГ основывается на гиперкальциемии, подтвержденной дважды и сопровождающейся повышением уровня паратиреоидного гормона (ПТГ). В точном анализе мочи, как правило, выявляется гиперкальциурия и гиперфосфатурия», – уточнила Наталья Викторовна Маркина. Топическую диагностику аденомы начинают с УЗИ в области ОЩЖ. Применяются дополнительные методы обследования: денситометрия с определением МПКТ по Т-критерию в дистальном отделе лучевой кости, проксимальном отделе бедренной кости и позвоночнике, УЗИ почек, ЭГДС. Среди клинических форм различают мягкую и манифестную формы. Ведение пациентов с мягкой формой ПГПГ основано на динамическом наблюдении с назначением препаратов из группы бисфосфонатов и диеты с ограничением употребления кальция до 800 мг в сутки, контролем уровней ПТГ, кальция, суточной секрецией кальция с мочой. Денситометрия проводится 1 раз в год. Манифестная форма ПГПГ может быть установлена, если уровень Са – более чем 0,25 ммоль/л, превышает референсные значения, имеются костные

или висцеральные осложнения. Лечение пациентов с манифестной формой ПГПГ предполагает оперативное удаление аденомы ОЩЖ. В послеоперационном периоде пациентам назначаются активные метаболиты витамина D в дозах от 1,5 до 3,0 мкг/сутки, препараты кальция – 1500–3000 мг в сутки. Пациентам с манифестной формой ПГПГ, имеющим тяжелые сопутствующие заболевания, в случае рецидивирующего течения, при атипичном расположении ОЩЖ, без четкой визуализа-



ции аденомы назначается препарат из группы кальцимитетиков. Бесспорно, научная программа конференции была разнообразной и очень содержательной. В ее работе приняли участие 422 специалиста из Москвы, Московской области, различных российских регионов, а также из Казахстана, Беларуси, Украины. Высокий интерес со стороны медицинского сообщества в очередной раз подтвердил то, что регулярно проводимая городская конференция эндокринологов вносит вклад в распространение актуальной научной информации среди широкого круга врачей. ❁

*Профессор  
Г.Р. ГАЛСТЯН,  
зав. отделением  
терапевтических  
и хирургических  
методов лечения  
диабетической  
стопы ФГУ  
«Эндокринологический  
научный центр»*

*Подготовила С. Лебедева*



## V Междисциплинарная конференция

# Сахарный диабет 2 типа: курс на комплексное и персонифицированное лечение

*Сахарный диабет 2 типа (СД 2) является постоянно прогрессирующим заболеванием. Установлено, что каждую 21 секунду на нашей планете один человек заболевает сахарным диабетом. По тяжести осложнений и сложности лечения диабет находится на первом месте среди эндокринных заболеваний.*

*Вопросы эффективности применения различных схем лечения заболевания и его осложнений были в центре внимания участников V Междисциплинарной конференции «Мультидисциплинарное и многофакторное управление СД 2 типа». Мероприятие состоялось 7 февраля 2011 г. и было посвящено 90-летию открытия инсулина. Его организаторами выступили кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО, Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ), Центр ВОЗ по обучению и информатике в области диабета.*

Как известно, в основе сахарного диабета 2 типа лежит прогрессирующее снижение секреции инсулина. Первоначально у большинства пациентов с СД 2 гликемию удается контролировать путем модификации образа жизни, включая диету и физическую активность, применение пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Однако для поддержания целевых показателей гликемии многим больным требуется назначение инсулина, поэтому инсулинотерапия необходима на определенном этапе развития СД и должна начинаться своевременно. Профессор А.С. АМЕТОВ (д. м. н., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО) дал в своем выступлении научное и практическое обоснование ранней инсулинотерапии. «Ранняя ин-

сулинотерапия способствует снижению, преодолению глюкозотоксичности, позволяет оптимизировать и/или восстановить первую фазу секреции инсулина, что было доказано целым рядом исследований», – подчеркнул он. В идеале заместительная инсулинотерапия должна как можно точнее имитировать физиологическую секрецию инсулина. По словам Александра Сергеевича Аметова, современные аналоги инсулина способны обеспечить улучшение сахара в крови, снижение риска гипогликемий, предотвратить развитие поздних осложнений. Для стартовой терапии можно использовать базальный инсулин длительного действия, например гларгин. Это инсулин суточного действия, который вводится однократно, независимо от стадии заболевания. Он обеспечивает надежный гликемический

контроль со значительно меньшим риском развития гипогликемии, по сравнению с инсулинами НПХ. Инсулиновый аналог гларгин имеет очень простой и четкий алгоритм титрации, хорошо понятный пациентам. При более позднем начале инсулинотерапии приходится уже применять и базовую, и прандиальную терапию.

Профессор Г.Р. ГАЛСТЯН (д. м. н., зав. отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГУ «Эндокринологический научный центр») представил данные обзора 22 рандомизированных контролируемых исследований по оценке различных режимов инсулинотерапии. «Мета-анализ показал, что с точки зрения достижения целевых значений гликемии при СД 2 типа наиболее эффективным является использование готовых смесей, но при этом возрастает частота гипогликемии и вероятность прибавки массы тела. Для нас это очень важный посыл, чтобы сконцентрировать наши усилия на снижении негативных последствий», – подчеркнул он. Инсулиновые аналоги помогают снижать риск гипогликемических эпизодов на 19–20%. Согласно консенсусу Американской ассоциации клинических эндокринологов (2009), при терапии СД 2 типа не рекомендуется (по возможности) использовать человеческий короткий инсулин и инсулин НПХ, поскольку эти препараты инсулина недостаточно предсказуемы по своему временному эффекту и, соответственно, по имитации нормального физиологического профиля. В результате доза, необходимая для контроля гипергликемии, часто ассоциируется с повышенным риском гипогликемий. По



## «Мультидисциплинарное и многофакторное управление СД 2 типа»

мнению Гагика Радиковича Галстяна, важным моментом при проведении инсулинотерапии является контроль эффективности вводимой дозы препаратов, в том числе и со стороны пациентов. Необходимо обучать больных самоконтролю заболевания, что должно привести к своевременной интенсификации терапии и контролю гликемии. В том случае если уровень гликированного гемоглобина не достигнут, необходимо оптимизировать терапию. К сожалению, от начала болезни до постановки диагноза проходит слишком много времени, в течение которого неконтролируемый сахарный диабет 2 типа вызывает множество патологических процессов, не только на уровне бета-клеток и поджелудочной железы, но и в почках, нервах, сосудах.

Профессор А.С. АМЕТОВ в своем втором выступлении, посвященном сердечно-сосудистым рискам при СД 2 типа и возможностям терапии ингибиторами ДПП-4, отметил преимущество их раннего назначения на примере применения препарата вилдаглиптин. Большой интерес, по его словам, представляет комбинация вилдаглиптина с метформином. Оказалось, что подобная комбинация значительно улучшает гликемический контроль, позволяет снизить риск гипогликемий и поддерживать нормальную массу тела. Вилдаглиптин также улучшает чувствительность к инсулину. Он имеет выраженные преимущества на старте и продолжении медикаментозной терапии СД 2 типа, улучшая контроль без гипогликемий и повышения массы тела. Длительная декомпенсация СД 2 может стать причиной различных сосудистых осложнений, в том числе и диабетической ретинопатии. Сосуды сетчатки глаза становятся ломкими, теряют эластичность, со временем снижается острота зрения, а без лечения и контроля сахара крови наступает слепота. К сожалению, на ранней стадии это заболевание протекает бессимптомно.

О необходимости раннего вмешательства и своевременного поддержания целевого уровня HbA1c, как одного из средств профилактики развития сосудистых осложнений СД 2 типа, говорила в своем выступлении профессор Т.Ю. ДЕМИДОВА (кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО). «Микрососудистые осложнения при раннем вмешательстве имеют четко доказанные преимущества, в среднем на 25% уменьшается их количество при раннем гликемическом контроле», – отметила Татьяна Юрьевна Демидова.

С анализом реальной практики лечения больных СД по результатам общероссийской наблюдательной программы «ДИА-контроль» участников конференции познакомил профессор М.В. ШЕСТАКОВА (д. м. н., директор Института диабета ФГУ ЭНЦ). Целью исследования было получить информацию о многообразии клинических проявлений и характере терапии пациентов с СД. Сбор данных путем анкетирования проходил с марта по август 2010 г. В исследовании приняли участие 5202 пациента с СД 1 и 2 типа из Москвы, Санкт-Петербурга, Омска, Ставрополя, Екатеринбурга. Большинство (88%) имело сахарный диабет 2 типа. У всех пациентов во время визита к врачу определялся уровень гликированного гемоглобина и, как показали данные, у 35% больных уровень HbA1c оказался меньше 7%, у 26% отмечалось пограничное состояние, декомпенсированное состояние было зафиксировано у 39% анкетированных больных. Был сделан сравнительный анализ терапии таблетированными препаратами до и после визита к врачу. Доля больных, принимавших метформин до визита к эндокринологу, после визита увеличилась с 63% до 69%; возросла и доля пациентов, принимавших ингибиторы ДПП-4, – с 9% до 35%; снизилась доля пациентов, принимавших сульфамочевину (с 55% до 43%). «Следует отметить: в тех случаях, когда уровень HbA1c не сни-

жался, врачи чаще всего увеличивали дозу препарата, а не назначали второй препарат, хотя комбинация всегда более эффективна, чем монотерапия», – подчеркнула Марина Владимировна Шестакова. Тем не менее за последние 4 года стратегия лечения СД 2 типа претерпела определенные изменения – значительно выросло число больных, получающих те или иные варианты инсулинотерапии, – с 14% в 2006 г. до 38% в 2010 г., а также тех, кто использует комбинированную терапию – с 18% до 32% соответственно.



Однако несмотря на значительные возможности медикаментозной терапии, остаются нерешенными многие проблемы, в частности, связанные с достижением удовлетворительного гликемического контроля. Ведущие специалисты пришли к мнению о необходимости изменить алгоритмы лечения сахарного диабета в сторону персонализированной терапии, а именно: назначать лечение, исходя из индивидуальных особенностей больного – его возраста, риска гипогликемических состояний, наличия осложнений, исходного уровня гликированного гемоглобина. Только в этом случае можно будет реально добиться достижения целевых показателей терапии. ☼

*Профессор  
А.С. АМЕТОВ,  
зав. кафедрой  
эндокринологии  
и диабетологии  
с курсом  
эндокринной  
хирургии ГОУ  
ДПО РМАПО*

*Подготовила С. Евстафьева*



## Комбинация депрессии и диабета удваивает риск смерти

**Женщины, страдающие одновременно диабетом и депрессией, имеют значительно более высокий риск смерти, в том числе и от сердечно-сосудистых заболеваний, позволили предположить результаты нового исследования, опубликованного в январском выпуске Archives of General Psychiatry.**

Результаты когортного исследования, включившего более 78 000 женщин в возрасте старше 54 лет, показали, что риск смерти выше на 35% для пациенток только с диабетом, на 44% – только с депрессией и в два раза – для женщин с обоими заболеваниями, по сравнению с контрольной группой без диабета и депрессии.

При анализе случаев смерти от сердечно-сосудистых болезней выяснилось: у женщин с диабетом риск смерти был повышен на 67%, у женщин с депрессией – на 37% и у женщин с обоими заболеваниями – более чем в 2,7 раза. Симптомы депрессии были обнаружены у 20–25% па-

циенток с диабетом, что почти в два раза больше, чем у женщин без диабета, отмечают авторы. «Предполагается, что депрессия связана с плохим гликемическим контролем, повышенным риском осложнений диабета, низкой приверженностью к лечению заболевания», – пишут авторы. Хотя ранее и было показано, что депрессия и диабет связаны с повышенным риском смерти, «исследований, в которых бы оценивалось влияние обоих условий на риск смерти, мало».

Когорту исследования составили участницы Nurses Health Study: 78 282 женщины (в основном белой расы – 97,6%)

в возрасте от 54 до 79 лет приняли участие в анкетировании. Анкетирование проводилось дважды: в начале исследования (2000) и спустя 6-летний период наблюдения. Результаты показали, что 14,2% женщин имели только депрессию, у 5% был только диабет, 1,3% пациенток имели оба заболевания. Во время периода наблюдения 4654 женщины умерли от разных причин, 979 из этих смертельных исходов были обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Женщины, у которых диагностировали и диабет, и депрессию, имели более низкую оценку по МНН-5 (5-item Mental Health Index) и уровень физической активности, более высокий индекс массы тела, чем те, у которых не было данных заболеваний. К тому же эти пациентки чаще страдали гипертонией, болезнями сердца, раком. Кроме того, «распространенность депрессии у женщин с диабетом (20,5%) была выше, чем у пациенток без диабета (15,1%)», – утверждают авторы.

*Источник: Abbottgrowth.ru*



Доктор Джойс М. Ли (Joyce M. Lee) и Дего коллеги из Мичиганского университета (University of Michigan, Ann Arbor) замечают, что традиционно и у подростков, и у взрослых сахарный диабет диагностируется по уровню глюко-

## Анализ уровня HbA1c может «пропускать» диабет у подростков

**При проверке уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) у подростков выяснилось, что у молодых пациентов тест не имеет той же диагностической значимости, что у взрослых пациентов с диабетом, сообщают американские исследователи в онлайн-выпуске Journal of Pediatrics.**

зы натощак и уровню глюкозы в плазме через 2 часа после 75-граммовой нагрузки глюкозой.

Рекомендации Американского экспертного комитета Ассоциации диабета относительно уровней HbA1c разрабатывались на основании исследований у взрослых, поэтому неясно, применимы ли заданные пределы HbA1c для детей, говорят авторы исследования.

Они изучили данные анализа уровней гликемии более 1400 пациентов в возрасте 12–18 лет (только 4 из них имели недиагностированный диабет) и свыше 8200 больных СД в возрасте 19–78 лет (331 взрослый пациент имел недиагностированный диабет).

Исследователи обнаружили: тест, показавший уровень HbA1c 6,5% натощак, имел норму чувствительности 75% и

норму специфичности 99,9% у подростков. При этом авторы отмечают, что 75-процентная оценка чувствительности была непостоянной, с широкими доверительными интервалами.

Дальнейшие исследования позволили предположить, что тест на уровень HbA1c – менее точный предсказатель сахарного диабета у подростков, чем у взрослых, независимо от того, определяется ли уровень глюкозы натощак или после нагрузки глюкозой. Тот же вывод был сделан и при оценке эффективности теста на толерантность к глюкозе в целях выявления предиабета у подростков. Авторы высказывают предположение о том, что для детей и подростков необходимо установить альтернативные пороги значений уровня HbA1c.

*Источник: Abbottgrowth.ru*



## Сывороточные уровни витамина D выше при потреблении витамина D<sub>3</sub>, чем D<sub>2</sub>

У людей пожилого возраста средние сывороточные уровни 25-гидроксикальциферола D несколько выше после приема холекальциферола (витамин D<sub>3</sub>) в течение года по сравнению с эргокальциферолом (витамин D<sub>2</sub>), показало исследование американских ученых, сообщают исследователи в онлайн-выпуске *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.

Доктор Нейл Бинкли (Neil Binkley) и его коллеги из Университета Висконсин-Мэдисон (University of Wisconsin, Madison) провели исследование, чтобы изучить, являются ли две формы витамина D эквивалентными в отношении сывороточных уровней 25-гидроксикальциферола D (25(OH)D). В исследовании участвовали 64 человека старше 65 лет, разбитые на 4 группы: одна группа получала витамин D<sub>2</sub> в дозе

1600 МЕ ежедневно, вторая группа – D<sub>2</sub> в дозе 50 000 МЕ ежемесячно, третья – D<sub>3</sub> в дозе 1600 МЕ ежедневно, четвертая – D<sub>3</sub> в дозе 50 000 МЕ ежемесячно. Контроль составили две группы, получавшие плацебо ежедневно или ежемесячно. На момент начала исследования сывороточные уровни 25(OH)D составляли меньше чем 30 нг/мл у 40% участников. Нормы комплаентности колебались от 91,6 до 98,9%.

«К концу 12-месячного исследования общий уровень 25(OH)D увеличился при всех режимах приема», – сообщают авторы. При этом в группе, получавшей D<sub>3</sub> ежедневно, общий уровень 25(OH)D возрос на 32%; D<sub>3</sub> ежемесячно – 29%; D<sub>2</sub> ежедневно – 21%; D<sub>2</sub> ежемесячно – 11%. Кроме того, «абсолютный прирост 25(OH)D за период 12 месяцев у участников, получавших D<sub>3</sub> был выше, чем в случае D<sub>2</sub> для ежедневного (9,2 против 6,1 нг/мл соответственно) и ежемесячного (8,9 против 3,6 нг/мл соответственно) дозирования». Однако ответ на форму и режим дозирования витамина варьировался значительно между различными людьми. Фактически, сывороточные уровни 25(OH)D оставались ниже 30 нг/мл приблизительно у 20% участников исследования.

Источник: [Abbottgrowth.ru](http://Abbottgrowth.ru)

## В Белграде прошел Форум по оптимальному обеспечению населения йодом

Форум по оптимальному обеспечению населения йодом состоялся в Белграде (Сербия) 2–4 марта 2011 года. Форум прошел под эгидой Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ) и Глобального международного альянса по питанию (GAIN).

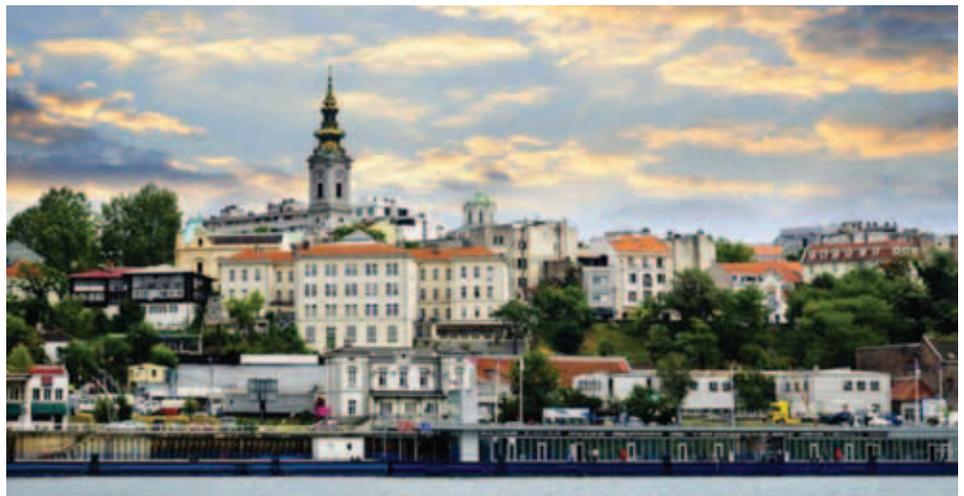
В Сербии действует закон о всеобщем йодировании соли, что привело к значительным успехам в ликвидации заболеваний, связанных с дефицитом йода в этой стране.

Цель Форума – подвести итоги 10-летней работы в странах Восточной Европы по профилактике дефицита йода в питании. В составе делегации от России посол доброй воли ЮНИСЕФ А.Е. Карпов рассказал о причинах, препятствующих скорейшему принятию закона о профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода в России и в Украине. Профессор Е.А. Трошина (ФГУ ЭНЦ) выступила с докладом «Дефицит йода в России. Современное состояние проблемы», в котором были представлены данные эпидемиологических исследований заболеваний, связанных с дефицитом йода в России, а также проанализированы результаты региональных профилактических программ, направленных на профилактику дефицита йода в питании. Б.Г. Бокитко (Ро-

спотребнадзор) осветил в своем выступлении деятельность министерства, направленную на преодоление дефицита микронутриентов в питании. В рамках Форума прошли дискуссии по обсуждаемым темам с участием представителей Минздравсоцразвития, Минсельхо-

за, объединения «Руссоль», НИИ питания и др., межсекторальные консультации по оптимальному обеспечению йодом населения путем использования йодированной соли, в т.ч. в хлебопекарной и мясоперерабатывающей промышленности. Было принято решение об активизации деятельности Общественного координационного совета по борьбе с йододефицитными заболеваниями в России и намечены дальнейшие перспективы его работы, направленные на принятие закона о профилактике йододефицитных заболеваний в России.

Источник: [www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru)





## Терапия фенофибратом

**Терапия фенофибратом снижает альбуминурию и предотвращает падение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при сахарном диабете 2 типа.**

Такой вывод был сделан группой австралийских ученых по результатам 5-летнего исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), опубликованных в февральском номере журнала *Diabetologia*. В ходе исследований FIELD оценивалось влияние фенофибрата на функцию почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. 9795 пациентов в возрасте 50–75 лет были

рандомизированы на две группы: 1-я получала фенофибрат ( $n = 4895$ ), 2-я – плацебо ( $n = 4900$ ). Оценивалась альбуминурия и соотношение «альбумин/креатинин» в начале исследования, через 2 года и в конце исследования, а также СКФ, измерявшаяся каждые 4–6 месяцев по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study, исследование с модификацией диеты при заболевании почек).

Снижение СКФ относительно исходных значений было менее выраженным в группе лечения фенофибратом (1,9 мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ ,  $p = 0,065$ ), чем в группе плацебо (6,9 мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ ,  $p < 0,001$ ), предотвращение падения составило 5,0 мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$  (95-процентный ДИ 2,3–7,7,  $p < 0,001$ ). Фенофибрат снижал концентрацию альбумина в моче и соотношение «альбумин/креатинин» на 24% против 11% в группе плацебо ( $p < 0,001$ ); среднее различие составило 14% (95-процентный ДИ 9–18,  $p < 0,001$ ). Таким образом, терапия фенофибратом способна снижать альбуминурию и падение СКФ при сахарном диабете 2 типа.

*Источник: Cardiosite.ru*

Доктор медицины Мехбуб Хусейн (Mehboob Hussain), адъюнкт-профессор педиатрии, медицины и биологической химии, комментирует: «До нашего открытия не было полного понимания механизма, лежащего в основе нарушений в инсулин-продуцирующих бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, что тормозило процесс разработки новых и более эффективных препаратов». В исследовании, целью которого было изучение механизмов секреции инсулина, ученые пытались выяснить, каким образом химические вещества выделяются другими клетками организма. Их внимание привлек белок снапин (snarin), обнаруженный в нервных клетках (он контролирует выброс медиаторов). Снапин обнаружен и в инсулин-продуцирующих панкреатических бета-клетках.

В целях детального исследования роли снапина ученые модифицировали ген этого белка у мышей таким образом, чтобы синтез снапина в поджелудочной железе шел непрерывно. Через сутки выращивание таких панкреатических клеток в культуре они «накормили» их глюкозой и взяли образцы, чтобы измерить, сколько они выделили инсулина.

Сравнив результаты измерений с теми, что были получены на панкреатических клетках нормальных мышей, ученые обнаружили, что клетки нормальных мышей выделяли примерно в три раза меньше инсулина, чем клетки мышей с постоянно «включенным» геном снапина ( $2,8 \times 10^{-9}$  г против  $7,3 \times 10^{-9}$  г инсулина на клетку). Ученые были удивлены, обнаружив, что у

## Белок снапин – переключатель секреции инсулина при сахарном диабете 2 типа

**Ученые Университета Джонса Хопкинса (Johns Hopkins University) считают, что открыли молекулярный «переключатель» секреции инсулина. В статье, опубликованной в журнале *Cell Metabolism*, исследователи говорят о том, что результаты их работы помогут усовершенствовать методы лечения диабета 2 типа.**

мышей с постоянно «включенным» снапином не увеличилось количество и не было гипертрофии клеток поджелудочной железы. Они просто вырабатывали больше инсулина. «Это значит: все наши инсулин-продуцирующие бета-клетки имеют этот удивительный резерв инсулина и контролирующийся его переключатель, о существовании которого мы не знали», – комментирует результаты М. Хусейн.

Чтобы убедиться в том, что именно снапин контролирует этот процесс и выключение гена снапина приводит к уменьшению выделения инсулина, ученые сначала вырастили клетки поджелудочной железы нормальных мышей, а затем обработали их химическим веществом, которое остановило синтез этого белка. Клетки, не синтезирующие снапин, выделили на 80% меньше инсулина.

По мнению ученых, при поступлении в организм глюкозы начальный выброс инсулина панкреатическими бета-клетками происходит почти сразу, а затем большее его количество постепенно выделяется примерно через 15 минут. Однако у пациентов с СД 2 типа первоначального выброса не происходит, хотя последующее постепенное выделение инсулина сохранено.

«Мы знали, как важен первый выброс инсулина для контролирования уровня сахара, но не знали, что конкретно нарушено в бета-клетках у людей с диабетом 2 типа, – говорит М. Хусейн. – У нас есть препараты, сохраняющие первый выброс, и тем не менее мы не полностью понимали, как они работают».

Ученых заинтересовал вопрос, можно ли использовать снапин для исправления дефектов в клетках животных с диабетом. Так как клетки с постоянно включенным геном снапина продуцируют слишком много инсулина, ученые решили посмотреть, можно ли использовать эту особенность, чтобы сохранить способность таких мышей к первоначальному выбросу гормона. После генетической модификации панкреатических бета-клеток мышей с диабетом 2 типа, позволившей поддерживать постоянный синтез снапина, они обработали клетки глюкозой и обнаружили, что они действительно сохранили эту способность.

«Мы пока далеки от уверенности в том, что этот механизм будет работать у людей, но результаты исследования обнадеживают», – резюмирует М. Хусейн.

*Источник: www.lifesciencetoday.ru*

# План региональных научно-практических конференций группы компаний «Медфорум» на II квартал 2011 года

Название, тематика мероприятия	Участники	Дата проведения	Место проведения
Актуальные вопросы репродуктивного здоровья	Акушеры-гинекологи, *КДЛ при наличии в программе доклада для данной специальности	1 апреля	Санкт-Петербург
Охрана здоровья матери и ребенка	Акушеры-гинекологи, педиатры, неонатологи, *КДЛ при наличии в программе доклада для данной специальности	4–6 апреля, 3 дня	Архангельск
Гастроэнтерология: «Функциональные и воспалительные заболевания кишечника в повседневной практике»	Терапевты, гастроэнтерологи, педиатры, ВОП, рентгенологи	8 апреля	Москва, МО, ЦФО (МОНИКИ) 15-й корпус
Актуальные вопросы эндокринологии	Эндокринологи, гинекологи, терапевты, семейные врачи	11 апреля	Самара
Континуум женского здоровья	Акушеры-гинекологи, детские гинекологи, эндокринологи, инфекционисты, ВОП	12 апреля	Самара
Актуальные вопросы инфекционной патологии	Инфекционисты, терапевты, педиатры, вирусологи, пульмонологи, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, иммунологи, паразитологи, дерматовенерологи, косметологи, фармакологи, онкологи, семейные врачи	14 апреля	Волгоград
Межрегиональная конференция «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения» (лабораторная диагностика, УЗИ, функциональная диагностика, микробиология, эндоскопия, лучевая диагностика)	КДЛ, врачи функциональной диагностики, врачи радиоизотопной диагностики, клинические микробиологи, руководители медицинских учреждений, врачи КБЛ, иммунологи, эндоскописты, лучевые диагносты	14–15 апреля	Самара (ПФО)
Актуальные вопросы дерматовенерологии	Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, фармакологи, иммунологи, онкологи	15 апреля	Волгоград
Актуальные вопросы инфекционной патологии	Инфекционисты, терапевты, педиатры, вирусологи, пульмонологи, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, иммунологи, паразитологи	21 апреля	Пермь
Неагрессивные способы вскармливания и ухода за детьми раннего возраста	Педиатры, неонатологи, дерматологи, *КДЛ при наличии в программе доклада для данной специальности	Конец апреля	Астрахань
Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии	Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, фармакологи, иммунологи, онкологи	Апрель	Сочи
Актуальные вопросы инфекционной патологии	Инфекционисты, терапевты, педиатры, вирусологи, пульмонологи, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, иммунологи, паразитологи	19 мая	Омск (СибФО)
Актуальные вопросы кардиологии	Кардиологи, терапевты, семейные врачи	19 мая	Омск
Школа по ревматологии	Дерматовенерологи, терапевты, ВОП, кардиологи	25 мая	Москва, МО, ЦФО (МОНИКИ)
Актуальные вопросы неврологии	Неврологи, терапевты, семейные врачи	26 мая	Калининград
Актуальные вопросы дерматовенерологии	Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, фармакологи, онкологи	27 мая	Калининград
Актуальные вопросы кардиологии	Кардиологи, неврологи, терапевты, семейные врачи	3 июня	Челябинск
Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии	Педиатры, неонатологи, *КДЛ при наличии в программе доклада для данной специальности	10 июня	Калининград
Актуальные вопросы ревматологии и неврологии	Неврологи, ревматологи, терапевты, семейные врачи	Июнь	Казань (ПФО)
Гиперпластический синдром в гинекологии	Акушеры-гинекологи	Июнь	Самара
ЛОР, аллергология	Оториноларингологи, иммунологи, терапевты, семейные врачи	18–19 июня	Сочи
Семейная медицина / терапия	Терапевты, семейные врачи, педиатры, терапевты, фармакологи	20–21 июня	Сочи
Актуальные вопросы гастроэнтерологии	Гастроэнтерологи, терапевты, семейные врачи	23 июня	Сочи
I Российско-Балканская конференция по кардиогastroэнтерологии	Гастроэнтерологи, кардиологи, семейные врачи, онкологи	Конец июня – начало июля	Иркутск

МЕДФОРУМ

Подробную информацию о конференциях можно получить в отделе региональных конференций компании «Медфорум» по телефонам: (495) 234-07-34, 8 (916) 654-77-40; e-mail: forum@webmed.ru



# Метаболический синдром в практике врача: новые возможности коррекции

Д. м. н., проф. О.Д. ОСТРОУМОВА, к. м. н. А.А. ЗЫКОВА

*В статье дана характеристика метаболического синдрома. Обоснована необходимость терапии метформином у пациентов с высоким риском развития сахарного диабета. Представлены данные, говорящие о том, что оригинальный метформин продленного действия Глюкофаж® Лонг с удобной схемой приема (один раз в сутки) позволяет существенно повысить приверженность больного к лечению и, как следствие, эффективность терапии в целом. На основании данных РКИ установлено: в отличие от метформина в традиционных лекарственных формах, Глюкофаж® Лонг значительно снижает вероятность появления побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.*

**Ч**астое сочетание таких заболеваний, как висцеральное ожирение, нарушения углеводного, липидного обменов, расстройства дыхания во время сна, артериальная гипертензия (АГ), а также наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для их объединения в самостоятельный синдром, получивший название метаболического. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) следующим образом оценили ситуацию по распространенности метаболического синдрома (МС): «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической ка-

тастрофой для развивающихся стран. Распространенность МС в 2 раза превышает распространенность сахарного диабета (СД), и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%». Актуальность данной проблемы для врача любой специальности обусловлена по крайней мере тремя причинами. Во-первых, высокой распространенностью МС среди населения – до 24%. Во-вторых, у пациентов с МС самый высокий риск возникновения СД в ближайшее время. Так, результаты метаанализа трех проспективных исследований – IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), MDCDC и SAHS (San Antonio Heart Study) – продолжительностью 5–7,5 лет, в кото-

рых отслеживались случаи развития СД у различных групп обследованных лиц, показал, что при наличии МС и нарушенной толерантности к глюкозе риск развития СД в ближайшие 5 лет составляет 40%, что в 2,5 раза выше по сравнению с группой больных с нарушенной толерантностью к глюкозе без МС. У больных с МС и нормальной толерантностью к глюкозе риск развития СД был почти в 3 раза больше, чем у практически здоровых людей. Наконец, у лиц с МС повышен риск развития сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего инфаркта миокарда и инсульта, а также сердечно-сосудистой и общей смертности. Так, по данным Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study, среди больных с МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) оказался в 2,9–4,2 раза выше, смертность от ИБС – в 2,6–3,0 раза и от всех причин – в 1,9–2,1 раза больше по сравнению с пациентами без МС. В другом проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) было показано: у лиц с МС (23% популяции) случаи развития ишемического инсульта были в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой: у мужчин риск составил 1,9; у женщин – 1,52.

*Определение МС.* Метаболический синдром характеризуется



увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией.

**Критерии диагностики МС.** Основной признак: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

**Дополнительные критерии:**

- АГ (артериальное давление (АД)  $\geq 130/85$  мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л;
- снижение концентрации ХС ЛПВП  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин и  $< 1,2$  ммоль/л у женщин;
- повышение содержания ХС ЛПНП  $> 3,0$  ммоль/л;
- гипергликемия натощак – глюкоза в плазме крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л;
- НТГ – глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq 7,8$  и  $\leq 11,1$  ммоль/л.

Наличие у пациента центрального ожирения и двух из дополнительных критериев служит основанием для диагностики МС.

Терапевтические мероприятия при лечении пациентов с МС должны быть направлены на основные патогенетические звенья МС. Основными патогенетическими механизмами МС и его осложнений служат ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и АГ. В этой связи главными целями лечения больных с МС следует считать:

- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, СД;
- снижение массы тела;
- хороший метаболический контроль;
- достижение оптимального уровня АД;
- нормализация ночного дыхания.

Краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышение физической активности, то есть фор-

мирование так называемого здорового образа жизни. Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий и должно проходить параллельно. В случае преобладания у больного изменений углеводного обмена в виде нарушенной толерантности к глюкозе, отсутствия достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза показано назначение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен. Одним из таких препаратов является метформин (Глюкофаж). Этому препарату уделяют особое внимание потому, что, по данным исследования DPP (Diabetes Prevention Program, 2006), у пациентов с высоким риском развития СД 2 типа на фоне терапии метформином в течение в среднем 2,8 лет отмечалось снижение числа новых случаев диабета на 31% по сравнению с плацебо. Относительно недавно в России появилась особая лекарственная форма метформина – Глюкофаж Лонг, который можно принимать один или два раза в день. Однократный прием в сутки, безусловно, более удобен для пациента, повышает приверженность к лечению и таким образом и его эффективность.

Оценке приверженности к терапии различными формами метформина (обычной и пролонгированной) и связанной с этим эффективности лечения было посвящено ретроспективное наблюдательное исследование Луизы Донли (Louise A. Donnelly) и соавт. Авторы изучали соблюдение схемы терапии и эффективность контроля гликемии с использованием баз данных пациентов, проживающих в округе Тейсайд (Великобритания), которые получали лечение метформином. Метформин в стандартной лекарственной форме (немедленного высвобождения) получали 10 772 пациента, метформин пролонгированного действия – 137 пациентов. В целом соблюдение схемы терапии было выше в группе пре-

парата пролонгированного действия (80%) по сравнению с пациентами, принимавшими препарат с немедленным высвобождением (72%,  $p = 0,0026$ ). У 40 пациентов с достаточным количеством данных для анализа соблюдения терапии, у которых имела место смена терапии с метформина немедленного высвобождения

*При наличии у пациента нарушенной толерантности к глюкозе, отсутствия достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития сахарного диабета или атеросклероза показано назначение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен. Одним из таких препаратов является метформин (Глюкофаж).*

дения на метформин пролонгированного действия, соблюдение схемы лечения повысилось почти на 30% (с 62% в группе лекарственной формы с немедленным высвобождением до 81% в группе приема пролонгированной формы ( $p < 0,0001$ )). Таким образом, в этом исследовании применение метформина пролонгированного действия (Глюкофаж Лонг) способствовало более тщательному соблюдению режима терапии по сравнению с лекарственной формой немедленного высвобождения.

Другим важным преимуществом (помимо повышения приверженности больных к лечению и, следовательно, его эффективности) Глюкофажа Лонг над обычным метформином является меньшая частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного



тракта. Так, Лоуренс Блонд (Lawrence Blonde) и соавт. выполнили ретроспективный анализ данных 471 пациента с СД 2 в 4 исследовательских центрах США. Пациенты в течение 1 года до включения в исследование получали метформин в любой лекарственной форме. В анализе использовались данные 468 пациентов: 310 получали Глюкофаж Лонг (из них 213 человек до Глюкофажа Лонг когда-либо ранее получали метформин немедленного высвобождения, 65 человек получали Глюкофаж Лонг впервые и 32 человека, принимающих Глюкофаж Лонг, ранее принимали какие-то другие сахароснижающие препараты) и 158 принимали метформин немедленного высвобождения.

Средняя доза Глюкофажа составила 1258 мг (500–2500 мг) и 1282 мг (500–2550 мг) в группе метформина немедленного высвобождения. Важно отметить, что в группе Глюкофажа Лонг 25% больных (то есть каждый четвертый участник!) стали принимать его именно из-за выраженных гастроинтестинальных побочных эффектов на фоне приема обычных форм метформина. Соответственно, в группе Глюкофажа Лонг были сконцентрированы лица с заведомой повышенной чувствительностью к метформину со стороны желудочно-кишечного тракта. Тем не менее частота любых гастроинтестинальных побочных эффектов была сопоставима между группами лече-

ния препаратом Глюкофаж Лонг и метформином немедленного высвобождения (11,4% против 11,4%,  $p = 0,86$ ). Статистических различий в частоте отдельных гастроинтестинальных побочных эффектов (диарея, тошнота, диспепсия, боли в животе, запоры, рвота и др.) между ними выявлено не было. Дополнительно проводился анализ в отдельно выделенной группе из 205 пациентов, которые до назначения препарата Глюкофаж Лонг принимали обычные формы метформина в течение 1 года. Было установлено, что в период приема метформина немедленного высвобождения значительно большая часть пациентов отмечала любые побочные эффекты со стороны желудочно-



**Метформин** – бигуанид с гипогликемическим действием, снижающий как базальное, так и постпрандиальное содержание глюкозы в плазме крови. Не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемии. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизирует глюкозу клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

**Всасывание.** После перорального приема дозы в форме таблетки пролонгированного действия всасывание метформина замедленно по сравнению с таблеткой с обычным высвобождением метформина. Время достижения максимальной концентрации ( $TC_{max}$ ) составляет 7 часов. В то же время  $TC_{max}$  для таблетки с обычным высвобождением составляет 2,5 часа. После однократного приема внутрь 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) аналогична наблюдаемой после приема 1000 мг метформина в форме таблеток с обычным высвобождением два раза в сутки. Всасывание метформина из таблеток пролонгированного высвобождения не изменяется в зависимости от приема пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия.

**Распределение.** Связь с белками плазмы незначительна. Метформин частично связывается с эритроцитами.  $C_{max}$  в крови ниже  $C_{max}$  в плазме и достигается примерно через такое же время. При обычных терапевтических дозах кумуляции метформина в плазме не наблюдается, за исключением случаев нарушения функции почек. Средний объем распределения колеблется в диапазоне 63–276 л.

**Метаболизм и выведение.** Метформин не участвует в обмене веществ и, поскольку связь с белками плазмы незначительна, метаболизируется в несвязанной форме. Метаболитов у человека не обнаружено. Метформин выводится в неизменном виде почками. Почечный клиренс метформина составляет  $> 400$  мл/мин. Это указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема период полувыведения составляет около 6,5 часов. При нарушенной функции почек клиренс метформина снижается пропорционально клиренсу креатинина, увеличивается период полувыведения, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме.

**Противопоказаниями к приему данного препарата являются:**

- повышенная чувствительность к метформину гидрохлориду или к любому вспомогательному веществу;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек:
  - дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания;
  - состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания);
- клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);



кишечного тракта по сравнению с последующим периодом смены терапии на Глюкофаж Лонг (26,3% против 11,7%,  $p = 0,0006$ ). Также достоверно различалась частота развития диареи: во время приема метформина немедленного высвобождения этот побочный эффект отмечался у 18,1% участников по сравнению с 8,3% после смены терапии на Глюкофаж Лонг ( $p = 0,0084$ ). Поскольку нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта – самый частый побочный эффект именно при инициации терапии метформином, эти события были отдельно проанализированы у лиц, впервые получавших Глюкофаж Лонг и впервые получавших лечение метформином немедлен-

ного высвобождения. В результате при старте терапии с обычных форм метформина (то есть немедленного высвобождения) гастроинтестинальные явления в течение 1 года лечения встречались достоверно чаще (в 19,8% случаев) по сравнению с метформином XR (в 9,23% случаев,  $p = 0,04$ ).

К дополнительным очень важным эффектам метформина следует отнести его свойство способствовать уменьшению массы тела, некоторому снижению АД и положительное влияние на липидный обмен. Инсулинорезистентность и возникающая при этом состоянии компенсаторная гиперинсулинемия затрагивают ряд механизмов регуляции АД: повышается тонус симпатико-адреналовой

системы, увеличивается реабсорбция натрия и воды почками, изменяется мембранный транспорт катионов в гладкомышечных клетках сосудов, нарушается функция эндотелия и др. Указанные механизмы могут вносить существенный вклад в развитие АГ при МС. В ряде клинических исследований было отмечено влияние метформина на уровень АД у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД 2 типа. Так, по данным Ю.А. Карпова и соавт., у больных с абдоминальным ожирением и нарушением толерантности к глюкозе на фоне терапии метформином в дозе 1700 мг/сут в течение 16 недель наряду со снижением массы тела (в среднем на 2,9 кг), улучше-

- обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии;
- печеночная недостаточность, нарушение функции печени;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- беременность, период грудного вскармливания;
- лактоацидоз (в том числе и в анамнезе);
- применение в течение не менее двух дней до и в течение двух дней после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества;
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 кал/сут).

Препарат следует применять с осторожностью у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза. Препарат Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия назначают внутрь. Таблетки проглатывают, не разжевывая, во время ужина (1 раз в день) или во время завтрака и ужина (2 раза в день). Таблетки следует принимать только во время еды. Обычная начальная доза Глюкофажа Лонг пролонгированного действия 500 мг: 1 таблетка 1 раз в день во время ужина. При переходе с препарата Глюкофаж® с обычным высвобождением активного компонента начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия должна быть равной суточной дозе препарата Глюкофаж® с обычным высвобождением активного компонента. Дозу можно увеличивать через каждые 10–15 дней. Пожилым пациентам и пациентам со сниженной функцией почек дозу корректируют на основании оценки почечной функции, которую необходимо проводить регулярно не менее 2 раз в год.

*Побочное действие препарата* представлено в порядке снижения значимости. Со стороны нервной системы часто – это нарушение вкуса (металлический привкус во рту – 3%). Из желудочно-кишечных нарушений наиболее распространены тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время или после приема пищи, разделив суточную дозу на 2 приема в день. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. Побочные эффекты со стороны кожи и подкожной клетчатки встречаются очень редко – это такие кожные реакции, как эритема, зуд, крапивница. Очень редко отмечен лактоацидоз. У пациентов, получавших лечение метформином длительное время, может наблюдаться снижение всасывания витамина  $B_{12}$ , сопровождающееся снижением его концентрации в сыворотке крови. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии. Имеются единичные сообщения о нарушении показателей функции печени или гепатитах; после отмены метформина нежелательные явления полностью исчезают.

*Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Нереккомендуемые комбинации.*

Прием алкоголя повышает риск развития лактоацидоза во время острой алкогольной интоксикации, особенно в случае:

- недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты;
- печеночной недостаточности.





нием показателей гликемии и липидного обмена отмечалось снижение уровня систолического АД, по данным суточного мониторинга, как в дневные, так и в ночные часы, а также уменьшение показателей нагрузки давлением в период ночного сна.

Как известно, основными характеристиками дислипидемии при инсулинорезистентности являются: повышение концентрации триглицеридов (ТГ) крови, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также наличие более мелких и плотных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), обладающих высокой степенью атерогенности. Следовательно, для больных с инсулинорезистентностью наиболее характерно наличие дислипидемии IV или II Б типов. На фоне лечения метформином отме-

чается уменьшение нарушений липидного спектра крови, связанных с инсулинорезистентностью. Уровень ТГ крови снижается в среднем на 20–30%. Снижение уровня ТГ происходит главным образом за счет уменьшения содержания в сыворотке крови ЛПОНП. В результате восстановления чувствительности гепатоцитов и их липопротеидлипазы к инсулину продукция ЛПОНП печенью уменьшается, а элиминация – увеличивается. Высвобождающиеся из ЛПОНП и ЛПНП под действием липопротеидлипазы апопротеины и фосфолипиды идут на построение ЛПВП. Таким образом, увеличение клиренса ЛПОНП сопровождается повышением образования ЛПВП. Не исключено также, что метформин оказывает прямое влияние на метаболизм ЛПВП в печени путем воздействия на активность печеночной

липазы и синтез белка Apo-A-I. Некоторое снижение уровня общего холестерина крови (в среднем на 10%), наблюдающееся на фоне лечения метформином, по-видимому, является вторичным по отношению к снижению уровня ЛПОНП, так как препарат не влияет на синтез холестерина в печени.

Таким образом, у нас появился оригинальный метформин пролонгированного действия Глюкофаж Лонг с удобной схемой приема (один раз в сутки), что позволяет существенно повысить приверженность к лечению, а следовательно, его эффективность. Данный препарат также значительно снижает вероятность появления побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые являются самым частым побочным эффектом метформина в традиционных лекарственных формах. ☺

### Литература С. 62 →

Во время приема препарата следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

*Комбинации, требующие особой осторожности.*

Глюкокортикостероиды (ГКС) системного и местного действия снижают толерантность к глюкозе, повышают гликемию, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата Глюкофаж® Лонг под контролем уровня гликемии.

Диуретики: одновременный прием петлевых диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать Глюкофаж® Лонг, если клиренс креатинина ниже 60 мл/мин.

Назначаемые в виде инъекций бета-2-симпатомиметики повышают гликемию вследствие стимуляции бета-2-рецепторов.

При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств может потребоваться более частый контроль содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и другие антигипертензивные лекарственные средства могут снижать уровень глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

Нифедипин повышает абсорбцию и  $C_{max}$ .

Катионные лекарственные средства (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют за канальцевые транспортные системы.

Применение метформина должно быть прекращено за 48 часов до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 часов после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять содержание и/или клиренс креатинина в сыворотке: не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек и 2–4 раза в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы. Терапию препаратом Глюкофаж® Лонг в форме таблеток пролонгированного действия рекомендуется начинать после оценки функции почек. При снижении клиренса креатинина функцию почек следует контролировать не реже 2–4 раз.

Монотерапия препаратом Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия не вызывает гипогликемии и поэтому не влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

NYCOMED

# ГЛЮКОФАЖ<sup>®</sup> ЛОНГ

метформин пролонгированного действия

**Впервые в России: уникальная форма метформина замедленного высвобождения<sup>1</sup>**

**Однократный приём – эффективный контроль сахарного диабета 2 типа**



► **Удобство применения – 1 раз в сутки**

► **Лучшая переносимость в сравнении с обычной формой метформина<sup>2</sup>**

► **Эффективный контроль уровня глюкозы крови в течение суток<sup>3</sup>**

1. Диффузионная Система GelShield<sup>®</sup>. Timmins P, Donahue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. Clin Pharmacokinet 2005.

2. Blonde L, Dalley GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr Med Res Opin 2004;20:565-72.

3. Fujioka K, Brazg RL, Raz I et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two doubleblind, placebo-controlled studies. Diabetes Obes Metab 2005;7:28-39.

Информация для специалистов здравоохранения. Рег. уд. ЛС-002098/10 от 16.03.2010. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению. ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Т.: (495) 933 5511, ф: (495) 502 1625. www.nycomed.ru, www.glucophage.ru.



Реклама



МГМСУ,  
Москва

# Оптимизация лечения сахарного диабета 2 типа: комбинированная терапия фиксированной дозой Амарила® и метформина (Амарил® М)

Д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН

*Обосновывается преимущество назначения комбинированной терапии препаратами сульфонилмочевины и метформина при патогенетической терапии сахарного диабета 2 типа. Приводятся новейшие рекомендации экспертов Российской ассоциации эндокринологов. Представлены данные, свидетельствующие о перспективности комбинированного препарата Амарил® М (глимепирид + метформин в фиксированной дозе) для достижения компенсации СД 2 типа.*

Алгоритмы терапии сахарного диабета (СД) 2 типа, представленные различными международными и национальными ассоциациями в последние три года, являются самым обсуждаемым вопросом среди эндокринологов и диабетологов. Среди этих документов Консенсус (Согласованный алгоритм) Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD); алгоритм терапии СД 2 типа Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACCE); рекомендации Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE);

рекомендации Шотландского междуниверситетского сообщества (SIGN). Наконец, в феврале 2011 г. опубликован проект РАЭ «Консенсус экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа». Столь бурный интерес после длительного «застоя» к проблеме терапии СД 2 типа обусловлен прогрессирующим течением заболевания и ухудшением контроля гликемии относительно успехов в контроле таких факторов сосудистого риска, как артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия (рис. 1). Если к 2000 г. (по сравнению с периодом 1988–1994 гг.) доля лиц, до-

бившихся целевых показателей артериального давления и концентрации холестерина в крови, увеличилась на 23% и 42% соответственно, то число лиц с показателем уровня HbA1c менее 7% уменьшилось на 16%.

Практически две трети пациентов с СД 2 типа как в США и Европе, так и в РФ не достигают целевого уровня HbA1c (рис. 2 и 3). В связи с этим возникает необходимость интенсифицирования сахароснижающей терапии, однако сдерживающим барьером является гипогликемия, особенно опасная в ночное время. Изучение взаимосвязи между уровнем гликемии и смертностью, распределенной по степени выраженности тромболизиса при инфаркте миокарда, показывает: при гликемии менее 4,5 ммоль/л максимальный риск смерти наблюдается через 30 дней [13].

Исходя из этого, терапия сахарного диабета 2 типа должна осуществляться с постоянной оглядкой на предупреждение гипогликемии. Монотерапия одним из пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) имеет положительные результаты лишь непродолжительное время и обычно эффективна первые 5–6 лет



заболевания. В дальнейшем возникает необходимость использовать комбинацию двух и более препаратов с различным механизмом действия. Так, результаты исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показали, что через 3 года от начала лечения только у 50% больных на фоне терапии диетой и монотерапии ПССП достигается уровень HbA1c менее 7%, а спустя 9 лет только 25% достигают этой цели [9]. Таким образом, большинство пероральных препаратов не способно воздействовать на оба звена патогенеза развития сахарного диабета 2 типа (табл. 1), а значит, для достижения компенсации СД 2 типа через несколько лет после начала лечения необходимо назначать комбинированную терапию.

В клинической практике применяются комбинации из препаратов разных групп, дополняющих друг друга по механизму действия. Патофизиологический подход к лечению СД 2 типа предполагает воздействие на оба дефекта в патогенезе заболевания, то есть на секреторный дефект  $\beta$ -клетки и периферическую чувствительность тканей, в особенности – печени, к инсулину. Третье звено патогенеза СД 2 (снижение продукции глюкозы печенью) (табл. 1) на самом деле является следствием инсулинорезистентности. Очевидно, для эффективного влияния на оба

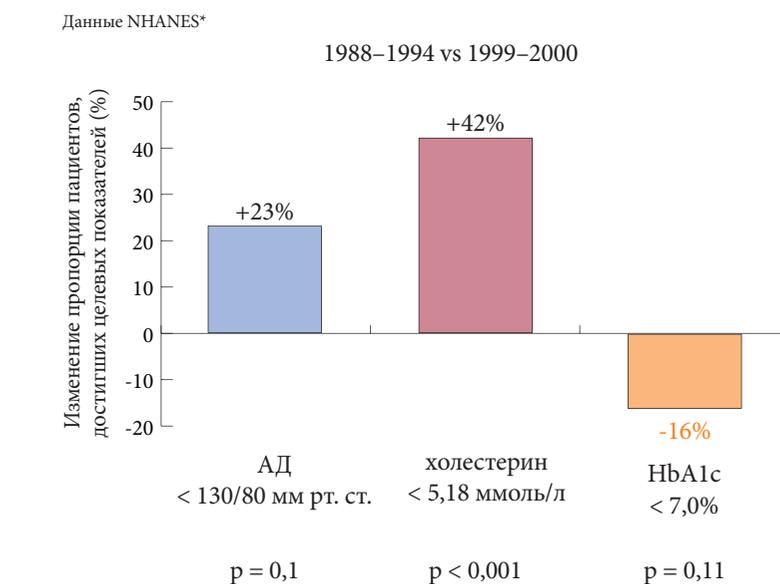


Рис. 1. Гликемический контроль ухудшился по сравнению с другими факторами сосудистого риска

\* National Health and Nutritional Examination Survey (USA). Адаптировано по [17]

звена патогенеза сахарного диабета 2 типа необходима комбинированная терапия как минимум двумя препаратами с разными мишенями воздействия. По данным ряда международных исследований, наиболее эффективна комбинация препаратов сульфонилмочевины с метформин (табл. 2).

Механизм действия препаратов сульфонилмочевины (ПССМ) основан на их способности стимулировать образование и секрецию эндогенного инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной же-

Большинство пероральных препаратов не способно воздействовать на оба звена патогенеза развития сахарного диабета 2 типа, а значит, для достижения компенсации СД 2 типа через несколько лет после начала лечения необходимо назначать комбинированную терапию.

Таблица 1. Влияние пероральных сахароснижающих препаратов на механизмы патогенеза СД 2 типа

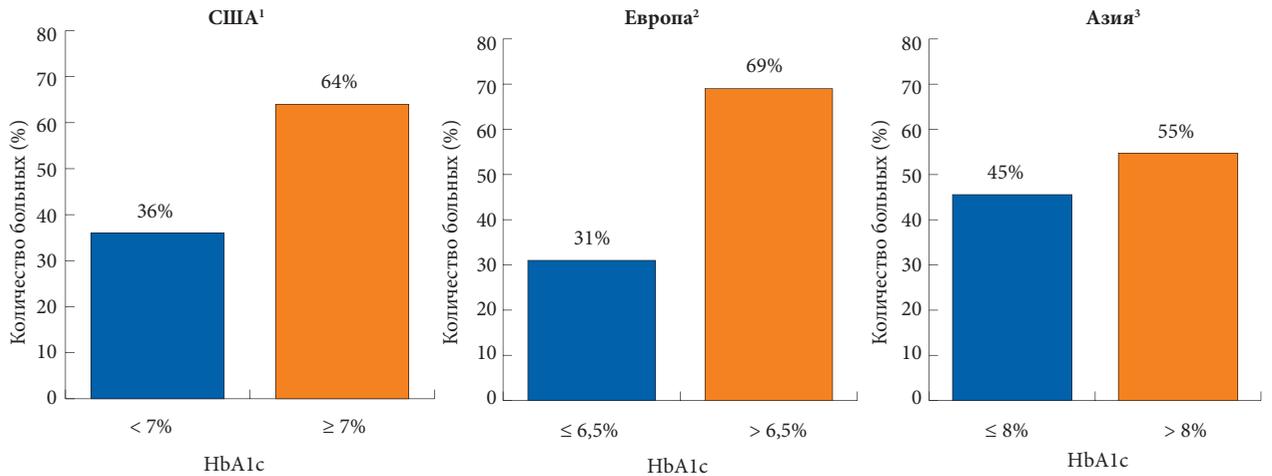
	Монотерапия пероральными препаратами*					
	СМ	Меглитиниды	ТЗД	Метформин	ИАГ	ИДПП-4
Улучшение секреции инсулина	✓	✓				✓
Снижение инсулинорезистентности			✓	✓		
Снижение продукции глюкозы печенью			✓	✓		✓

\* СМ – сульфонилмочевина; ТЗД – тиазолидиндионы; ИАГ – ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы; ИДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4



# Сахарный диабет

**Рис. 2.**  
Большинство больных СД 2 типа в мире не достигают целевых показателей HbA1c

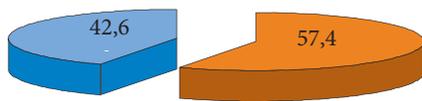


<sup>1</sup> Адаптировано по [18]

<sup>2</sup> Адаптировано по [19]

<sup>3</sup> Адаптировано по [20]

Данные результатов обследования более 5000 пациентов в 16 регионах России (2003–2006)\*



**Рис. 3.** Большинство больных СД 2 типа в РФ не достигают целевых показателей HbA1c (42,6% vs 57,4%)

■ HbA1c > 8%  
■ HbA1c < 8%

\* Адаптировано по [21]

лезы, особенно в присутствии глюкозы [3, 6, 9]. Известно, что ПСМ характеризуются различной силой стимулирующего влияния на секрецию инсулина, что обусловлено особенностями связывания с рецепторами β-клеток (АТФ-зависимыми калиевыми каналами) за счет разной химической структуры молекулы. При едином механизме действия каждый из препаратов сульфонилмочевины имеет особенности фармакокинетики и фармакодинамики и ряд дополнительных фармакологических свойств, которые необходимо учитывать, проводя лечение больных с СД 2 типа [5, 9]. Так, глимепирид (Амарил) причисляется экспертами к сульфонилмочевине третьей генерации.

Отличительными особенностями фармакодинамики глимепирида является его связывание с субъединицей SU-рецептора, молекулярная масса которого 65 кДа, тогда как другие производные сульфонилмочевины связываются в основном с субъединицей массой 140 кДа, что предопределяет особенности его действия, а именно – бережное воздействие на инсулиносекрецию. Амарил в 2,5–3 раза быстрее связывается с SU-рецепторами β-клеток и в 8–9 раз быстрее отщепляется от них, чем глибенкламид. Это приводит к более быстрому началу и к меньшей продолжительности действия глимепирида. Периферическое действие ПСМ имеет вторичную природу. Это действие обусловлено повышением инсулинемии и снижением глюкозотоксичности, что вызывает улучшение утилизации глюкозы тканями и угнетение продукции глюкозы печенью. ПСМ связываются со специфическими белками-рецепторами на клеточной мембране β-клеток и стимулируют секрецию инсулина путем закрытия калиевых каналов и, как следствие, открытия кальциевых каналов. В дальнейшем значительно увеличивается приток кальция внутрь β-клеток, в которых его накопление запускает секрецию инсулина. Наиболее выраженным и значительным дефектом при сахарном диабете 2 типа является резкое

**Таблица 2.** Сравнительный анализ эффективности комбинированной пероральной сахароснижающей терапии СД 2 типа

Схема лечения	Снижение HbA1c	Снижение гликемии натощак
Препарат СМ* + метформин	~1,7%	~3,6 ммоль/л
Препарат СМ + троглитазон	~0,7–1,8%	~3,0 ммоль/л
Препарат СМ + акарбоза	~1,3%	~2,2 ммоль/л
Репаглинид + метформин	~1,4%	~2,2 ммоль/л

\* СМ – сульфонилмочевина

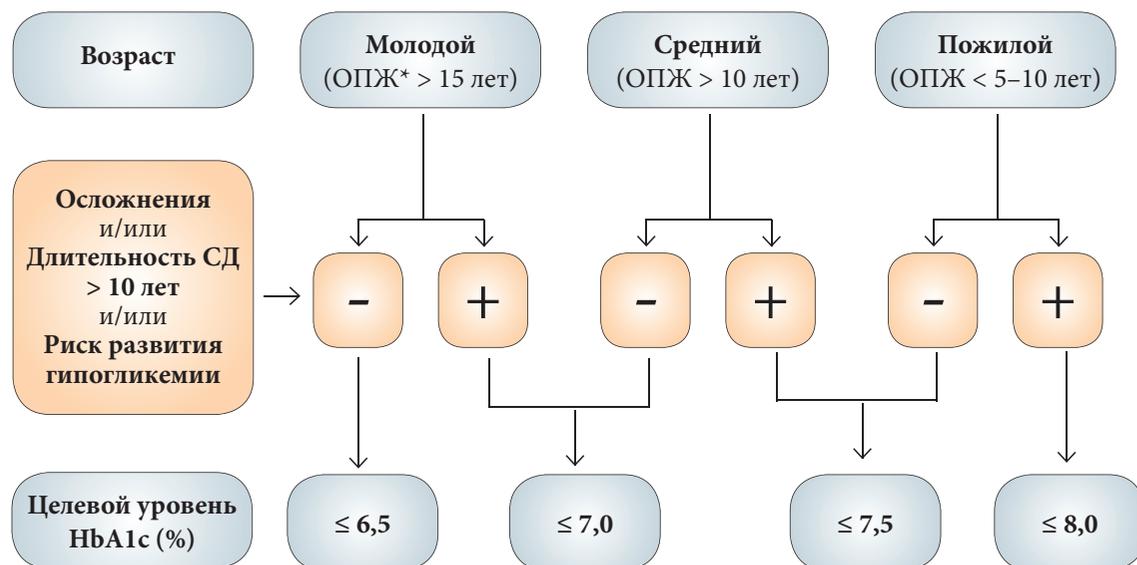


Рис. 4. Индивидуализированный выбор целевого уровня HbA1c в зависимости от возраста (ожидаемой продолжительности жизни), осложнений, длительности СД, риска гипогликемии

\* ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни

снижение, а то и выпадение ранней (первой) фазы секреции инсулина. При выработке терапевтической тактики постоянно следует об этом помнить и правильно подбирать лекарственные средства. Исследования свидетельствуют о достоверном улучшении I фазы секреции инсулина под влиянием Амарила, а также показывают положительное влияние препарата и на II фазу секреции. Тем самым у больных эффективно контролируется постпрандиальная гликемия и снижается риск поздних гипогликемических состояний [7, 11]. Хотя положительные эффекты Амарила широко известны практикующим врачам, следует еще раз отметить его эксперимен-

тальное влияние на АТФ-зависимые калиевые каналы, с другой стороны – влиянием на сосудистый эндотелий и стимуляцией высвобождения оксида азота, являющегося мощным вазодилататором [8]. В отличие от глибенкламида, при применении глимепирида в дозе от 0,5 мг до 4 мг наряду с улучшением гликемического профиля наблюдается статистически достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение веса на 3 кг и индекса массы тела (ИМТ) на  $0,71 \pm 1,38$  кг/м<sup>2</sup> [12, 16].

Учитывая сложные патофизиологические механизмы развития СД 2 типа, эффективного, долгосрочного контроля гликемии можно достигнуть с помощью препаратов, которые воздей-

ствия стратегии фармакотерапии СД 2 типа стало создание фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов, значительно улучшающих приверженность пациентов терапии.

*Использование каждого компонента комбинированного препарата в сравнении с монотерапией более высокими дозами приводит к уменьшению частоты нежелательных эффектов и закономерному улучшению переносимости лечения пациентом.*

*Спектр действия комбинированных препаратов охватывает различные патофизиологические механизмы СД 2 типа, происходит взаимное потенцирование эффектов составляющих препаратов.*

тально и клинически доказанный кардиопротективный эффект. С одной стороны, кардиопротективный эффект глимепирида обусловлен его избирательным

влиянием на фундаментальные патофизиологические нарушения, присущие этому заболеванию [3, 13]. В этой связи важнейшим этапом на пути совершенства-

В целом комбинированная сахароснижающая терапия имеет ряд неоспоримых преимуществ. Во-первых, спектр действия комбинированных лекарств охватывает различные патофизиологические механизмы СД 2 типа, и происходит взаимное потенцирование эффектов составляющих препаратов. Во-вторых, использование каждого компонента препарата в более низких суточных дозах в сравнении с монотерапией приводит к уменьшению частоты нежелательных



# Сахарный диабет

эффектов и закономерному улучшению переносимости лечения пациентом. Еще одним достоинством комбинированной терапии является простота назначения и процесса титрования дозы для пациента и врача, что также повышает приверженность пациентов к фармакотерапии.

тивного лечения [4]. Результаты многочисленных исследований показывают: только около трети больных СД 2 типа в достаточной степени соблюдают рекомендованную терапию [13]. Следовательно, упрощение схемы фармакотерапии СД является одной из эффективных стратегий лечения заболевания.

Итак, целесообразность комбинации сульфонилмочевины не подлежит сомнению, поскольку важнейшим патогенетическим звеном СД 2 типа является секреторный дефект  $\beta$ -клетки. В то же время и инсулинорезистентность (ИР) – постоянный признак СД 2 типа, а значит, необходимо применение метформина.

Метформин – единственный ПССП, который, как показано в исследовании UKPDS, снижает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [15]. Кроме того, метформин рекомендован Международной федерацией диабета (IDF) как препарат первого выбора при лечении больных СД 2 типа.

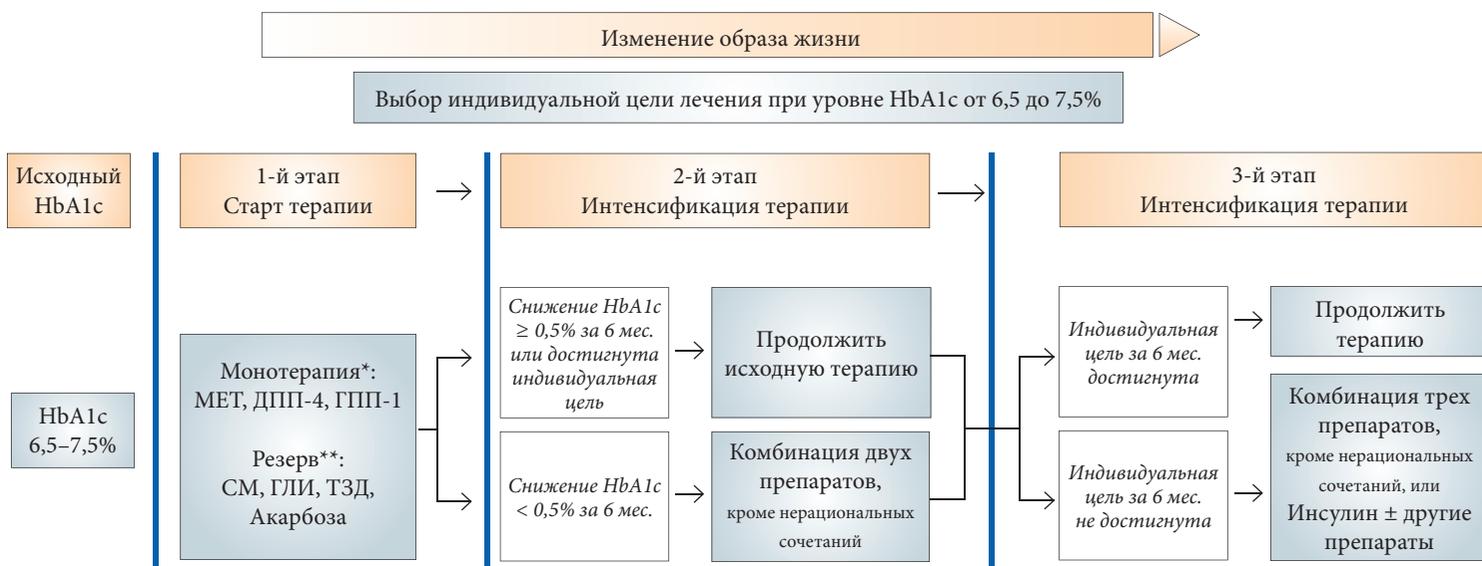
Антигипергликемические эффекты метформина – это результат воздействия препарата на

чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой тканей [1, 10]. Хотя преобладающим является влияние метформина на продукцию глюкозы печенью, именно комбинация его эффектов на уровне всех трех тканей, по-видимому, обуславливает благоприятный фармакологический профиль препарата. В ряде плацебоконтролируемых исследований продемонстрировано, что инсулинозависимое поглощение глюкозы под влиянием метформина повышается на 20–30%. Кроме того, метформин способствует увеличению утилизации глюкозы слизистой кишечника, приводя к снижению концентрации глюкозы в системе портальной вены.

Исследования *in vivo* и *in vitro* показали: этот механизм действия метформина связан с подавлением процессов глюконеогенеза и в меньшей степени гликогенолиза, что приводит к снижению на 25–30% уровня гликемии натощак [10]. Благодаря метформину происходит подавление глюконеогенеза из таких предшественников глюкозы, как лактат, пируват, глицерол, и не-

*Достоинством комбинированной терапии является простота подбора и процесса титрования дозы для пациента и врача, что также повышает приверженность пациентов к фармакотерапии.*

Несоблюдение пациентом рекомендаций врача – одна из основных причин неуспешного лечения любого хронического заболевания, в том числе и СД 2 типа. Действительно, одновременный прием нескольких лекарственных препаратов все шире признается препятствием эффек-



\* МЕТ – метформин, ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; ГПП-1 – глюкагонподобный пептид-1

\*\* СМ – сульфонилмочевина; ГЛИ – глиниды; ТЗД – тиазолидиндионы

Рис. 5. Консенсус по инициации и интенсификации лечения СД 2 типа до начала инсулинотерапии при уровне HbA1c от 6,5 до 7,5%



Рис. 6. Консенсус по инициации и интенсификации лечения СД 2 типа до начала инсулинотерапии при уровне HbA1c от 7,6 до 9,0%

которых аминокислот. Метформин также препятствует глюко-неогенетическому действию глюкагона. Наряду с этим, возрастает утилизация глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью, как следствие повышается чувствительность тканей к инсулину на 18–50%. Подавляющее большинство больных СД 2 типа имеют избыточную массу тела, поэтому первоочередной задачей лечения является снижение и поддержание нормальной массы тела. После лечения метформином у тучных пациентов с СД 2 типа часто наблюдается уменьшение веса тела или отсутствует его увеличение. Лечение метформином сопровождается снижением концентрации триглицеридов на 10–20% и как следствие – снижением печеночного синтеза и повышением клиренса ЛПОНП. Уменьшение поступления свободных жирных кислот (СЖК) к печени, синтез триглицеридов и повышение чувствительности к инсулину влечет уменьшение отложения жира в этом органе. Кроме того, уменьшение концентрации и окисления СЖК способствует улучшению профиля действия эндогенного инсулина, что имеет место на фоне терапии метформином больных СД 2 типа.

Снижая уровень СЖК, метформин улучшает не только чувствительность тканей к инсулину, но и секрецию инсулина, а также демонстрирует протективные эффекты в отношении липо- и глюкозотоксичности. Кроме того, метформин способствует увеличению концентрации ЛПВП, уменьшает концентрацию хиломикронов и их остатков в постпрандиальный период. Наряду с хорошо известным антигипергликемическим действием, метформин обладает целым рядом кардиопротективных эффектов. Так, метформин положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, способен не только тормозить агрегацию тромбоцитов, но и снижать риск образования тромбов [9]. Кроме того, метформин характеризуется антиоксидантной активностью, обусловленной торможением клеточных окислительных реакций, в том числе и окислительного гликозилирования белков [10]. По мнению исследователей [2], комбинированная терапия метформином и препаратами сульфонилмочевины так же эффективна, как комбинированная терапия инсулином и препаратами сульфонилмочевины или монотерапия инсулином у пациен-

тов с плохим эффектом от предшествовавшей терапии. Это хорошо видно из анализа результатов перекрестного исследования 50 больных СД 2 типа со вторичной резистентностью к препаратам сульфонилмочевины [14],

*Согласно проекту алгоритма сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа, предложенному Российской ассоциацией эндокринологов в октябре 2010 г., комбинация двух пероральных препаратов показана на ранних этапах лечения СД 2 типа.*

которые были разделены на 2 группы. Пациентам первой группы дополнительно был назначен метформин три раза в день, а больным второй группы – вечернее введение инсулина НРН. При проведении сравнительной оценки эффективности и переносимости терапии констатировано одинаковое улучшение показателей гликемии при обоих вариантах комбинации. Подтверждение того, что комбинированная тера-



Рис. 7. Консенсус по инициации и интенсификации лечения СД 2 типа до начала инсулинотерапии при уровне HbA1c более 9,0%

пия сульфонилмочевинной и метформинном имеет существенные преимущества перед монотерапией, способствовало созданию

нацию метформина 500 мг и глимепирида 2 мг в одной таблетке. При назначении сахароснижающей терапии в первую очередь надо осуществить необходимый выбор целевого уровня HbA1c. Согласно проекту алгоритма сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа, предложенному Российской ассоциацией эндокринологов в октябре 2010 г., при определении целевого уровня HbA1c необходимо учитывать ожидаемую продолжительность жизни, наличие осложнений или длительность заболевания. При этом подходе целевой индивидуальный показатель HbA1c может варьировать от 6,5% до 7,5% (рис. 4).

левой показатель не достигается на первом этапе, приступают к комбинации двух препаратов. Примечательно, что при показателе гликированного гемоглобина на старте терапии в пределах 7,6–9% следует начинать лечение сразу с комбинации сахароснижающих препаратов. Основываясь на рекомендациях экспертов РАЭ, можно говорить о том, что комбинация Амарила с метформинном в фиксированной дозе открывает хорошие перспективы достижения компенсации сахарного диабета 2 типа. На рис. 7 представлен алгоритм стартовой терапии СД 2 типа при уровне HbA1c более 9%. В подобных случаях рекомендуется начинать терапию с инсулина с возможной комбинацией другими пероральными препаратами. Данный алгоритм не исключает временный характер инсулинотерапии, и после успешного снятия глюкозотоксичности можно начинать лечение пероральными препаратами, целесообразно в виде их комбинации. Ⓜ

*Амарил М представляет собой сбалансированную комбинацию метформина 500 мг и глимепирида 2 мг в одной таблетке. Комбинация Амарила с метформинном в фиксированной дозе открывает хорошие перспективы достижения компенсации сахарного диабета 2 типа.*

официальной формы препарата, содержащего оба компонента. Таким комбинированным препаратом является Амарил М, обеспечивающий патогенетический подход к лечению сахарного диабета 2 типа. Амарил М представляет собой сбалансированную комби-

Литература  
С. 62 →

# Контроль над диабетом в Ваших руках



СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ<sup>1</sup>



**Достижение цели лечения сахарного диабета  
при сохранении функции бета-клеток<sup>1,2</sup>**

**Амарил**<sup>®</sup>  
глимепирид

Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Регистрационный номер: ПН:015530/01-070410.

<sup>1</sup> Muller G, Satoh Y, Geisen K. Extrapancratic effects of sulfonylureas – a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas. Diabetes Res Clin Pract. 1995;28 Suppl: S115–37.  
<sup>2</sup> Schade DS, Jovanovic L, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. J Clin Pharmacol. 1998; 36:636–641.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел.: (495) 721-1400. факс: (495) 721-1411. www.sanofi-aventis.ru

**sanofi aventis**

Главное – здоровье



# Глитазоны: что назначать пациентам с инсулинорезистентностью?

Д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН

*Представлено обоснование необходимости коррекции инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа. Дана характеристика тиазолидиндионов (глитазоны) как сенситайзеров – препаратов, эффективно повышающих чувствительность периферических тканей и печени к инсулину при сохраненной инсулин-секреторной функции поджелудочной железы. Обсуждаются результаты исследований влияния препаратов группы тиазолидиндионов на риск развития макрососудистых осложнений и смерти от кардиоваскулярных событий. Приводятся данные РКИ, подтверждающие, что применение пиоглитазона (Амальвия) в отличие от росиглитазона не вызывает развития новых макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2. При этом доказано положительное влияние пиоглитазона на снижение инсулинорезистентности и липидный обмен.*

Сахарный диабет, в частности 2 типа, твердо ассоциируется с более чем двухкратным ростом частоты случаев инфаркта миокарда, инсульта и кардиоваскулярной смертности [1]. Согласно исследованиям [2], 65% больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) умирают именно от сердечно-сосудистых заболеваний или инсульта, а риск этих заболеваний среди пациентов в 3 раза превышает популяционные показатели. Высокий кардиоваскулярный риск у больных СД 2 обусловлен многими факторами: дис-

липидемией, прокоагулянтной активностью, усилением экспрессии провоспалительных цитокинов, гемодинамическими нарушениями, эндотелиальной дисфункцией [3, 4], хронической гипергликемией, оксидативным стрессом и др. Сахарный диабет 2 типа характеризуется прогрессирующим нарушением функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы на фоне развития инсулинорезистентности [5, 6]. При манифестации СД 2 секреция инсулина снижается на 50%, чувствительность к инсулину – на 70% [7]. Инсулиноре-

зистентность (ИР) сопутствует стрессам, инфекциям, уменьшению физической активности, пожилому возрасту, приему алкоголя. Степень ИР зависит от ряда факторов, включая генетические особенности организма, условия внутриутробного развития и средовые воздействия [8, 9]. К факторам внешней среды, способствующим возникновению ИР, относят высококалорийное питание атерогенного характера, избыточную массу тела, стрессы, вредные привычки. Недостаточная физическая активность способствует развитию ожирения и снижает чувствительность скелетных мышц к инсулину. В последние годы получены новые данные о механизмах ИР и ее роли в развитии многочисленных гормонально-метаболических нарушений, характерных для данного синдрома. ИР может быть как генетически детерминированной, так и приобретенной. В настоящее время известно более 40 различных состояний и заболеваний, при которых развивается ИР (табл. 1). Изучение генетических факторов показало, что ИР – это полигенная патология, в развитии которой могут иметь значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (IRS-1 и IRS-2), гликогенсинтазы, гексокиназы типа II,  $\beta$ 3-адренорецепторов, разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков сигнального пути инсули-



на (внутриклеточные транспортеры глюкозы), белков, связывающих жирные кислоты (FABP-II), и др. [10]. Следствием инсулинорезистентности является стимуляция секреции инсулина, которая со временем приводит к истощению  $\beta$ -клеточной функции. Уменьшение чувствительности клеток печени к действию инсулина в свою очередь ведет к снижению синтеза гликогена, усилению гликогенолиза и глюконеогенеза, проявляющегося гипергликемией натощак. Однако инсулинорезистентность при СД 2 носит генерализованный характер и охватывает кроме печени такие массивные ткани, как мышечная и жировая. Таким образом, снижение экспрессии глюкозных транспортеров в мышечной и жировой тканях приводит к ограниченному поглощению ими глюкозы, а ИР печени – к повышенной гепатической продукции глюкозы. Развивается хроническая гипергликемия, в основе которой лежит в первую очередь ИР.

В условиях ИР и гиперинсулинемии (ГИ) формируется атерогенная дислипидемия, характеризующаяся гипертриглицеридемией, повышением содержания холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [11]. Известно, что гипертриглицеридемия в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП является независимым и существенным фактором риска инфаркта миокарда и/или инсульта у больных СД 2.

Проблема лечения сахарного диабета 2 типа по-прежнему остается в центре внимания практических врачей. Основная цель терапии больных СД 2 – максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Лечение СД 2 включает изменение образа жизни: снижение калорийности рациона, полное исключение алкоголя, ограничение жиров животного происхождения и холестерина (менее 300 мг/сут), употребление полиненасыщен-

**Таблица 1. Заболевания и состояния, при которых наблюдается инсулинорезистентность**

<b>Физиологическая ИР*</b>	Период полового созревания Старение Беременность Голодание Суточные вариации (ночной сон)
<b>Вторичная ИР</b>	Стресс (травмы, заболевания, операции)
<b>ИР на фоне избытка гормонов</b>	Синдром гиперкортицизма Акромегалия Феохромоцитомы Глюкагонома Синдром тиреотоксикоза
<b>ИР на фоне дефицита гормонов</b>	Дефицит СТГ
<b>ИР на фоне органной недостаточности</b>	Хроническая почечная недостаточность Хроническая печеночная недостаточность Сепсис
<b>Первичная ИР</b>	Сахарный диабет 2 типа Метаболический синдром Синдром поликистозных яичников
<b>Генетическая ИР</b>	Дефект инсулиновых рецепторов Генетические синдромы (Прадера – Вилли и др.)
<b>Липодистрофия</b>	Врожденная (генерализованная или парциальная) Лечение ингибиторами протеаз (СПИД)

\* Инсулинорезистентность

ных жирных кислот (в частности, морской рыбы), активную физическую нагрузку (4–5 занятий в неделю по 30 минут в день при отсутствии клинических признаков ишемической болезни сердца). Снижение массы тела позволяет уменьшить ИР, а также получить положительный эффект в отношении артериальной гипертензии и показателей липидного спектра крови.

Основным направлением фармакотерапии СД 2 типа является коррекция ИР – важного звена патогенеза заболевания. Это признается всеми национальными и международными организациями, занимающимися проблемами диабетологии. Во всех разработанных этими организациями алгоритмах лечения СД 2 в качестве препарата выбора для стартовой терапии рекомендован метформин. Однако эта мера лишь частично решает проблему,

поскольку влияние метформина на чувствительность мышечной и жировой ткани к инсулину незначительно. Данный пробел могут восполнить тиазолидиндионы (глитазоны).

Тиазолидиндионы (ТЗД) являются агонистами рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR-гамма). Активация рецепторов PPAR-гамма повышает чувствительность к инсулину через увеличение экспрессии многочисленных генов, кодирующих протеины или белки, которые модулируют метаболизм глюкозы и жиров (рис. 1). В результате улучшается чувствительность печени, мышечной и жировой ткани к инсулину. Тиазолидиндионы пересекают плазменную мембрану и проходят через цитоплазму к ядру, где они соединяются с комплексами PPAR/RXR. Этот активированный комплекс соединяется

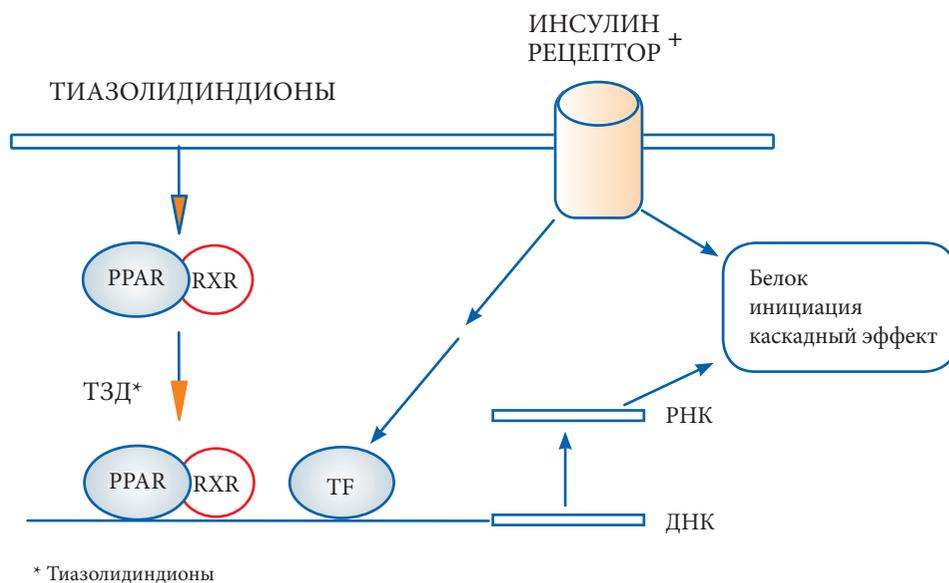


Рис. 1. Механизм действия тиазолидиндионов

*NB*

В клинической практике применяется препарат пиоглиитазона Амальвия, который следует принимать внутрь 1 раз в сутки в дозе 15–30 мг независимо от приема пищи. При необходимости доза может быть ступенчато увеличена до 45 мг/сут. Препарат можно назначать в комбинации с производными сульфонилмочевины, метформином. Будучи препаратом группы тиазолидиндионов (ТЗД), Амальвия селективно стимулирует ядерные гамма-рецепторы, активируемые рецепторами PPAR-гамма. Препарат модулирует транскрипцию генов, чувствительных к инсулину и участвующих в контроле уровня глюкозы и метаболизме липидов в жировой, мышечной тканях и в печени. Как известно, ТЗД не стимулируют инкрецию инсулина, однако проявляют активность только при сохраненной инсулин-секреторной функции поджелудочной железы. Амальвия эффективно понижает инсулинорезистентность периферических тканей и печени, тем самым увеличивает расход инсулинзависимой глюкозы, уменьшает выход глюкозы из печени. У больных с нарушением липидного обмена Амальвия уменьшает уровень триглицеридов и увеличивает ЛПВП без изменения ЛПНП и общего холестерина. Максимальная концентрация препарата в крови достигается спустя 2 часа после приема. Амальвия метаболизируется в печени и выводится преимущественно с желчью в неизменном виде и в виде метаболитов. Почками выводится 15–30% препарата в виде метаболитов и их конъюгатов.

Противопоказания: гиперчувствительность, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, тяжелая сердечная недостаточность, беременность, лактация. Применять с осторожностью при отечном синдроме, анемии, печеночной недостаточности (повышение активности ферментов печени в 1–2,5 раза выше верхней границы нормы), сердечной недостаточности.

с рибосомными структурами и повышает функцию и эффективность процессов транскрипции, которые инициировал инсулин. Это повышение увеличивает эффекты инсулина на ядро. В результате включается сигнал для формирования белков, участвующих в enzymатических процессах, росте клеток, регуляции активности инсулиновых рецепторов. Благодаря уникальному механизму действия глитазоны снижают резистентность к инсулину преимущественно в мышечной и жировой ткани, превосходя в этом метформин. Являясь классическим сенситайзером (препаратом, повышающим чувствительность), глитазоны эффективно влияют на постпрандиальную и натощаковую гликемию при наличии у пациента собственной достаточной секреции инсулина.

Опубликованная в 2007 г. в New England Journal of Medicine работа Стивена Ниссена (Steven E. Nissen) и Кэти Вольски (Kathy Wolski) «Влияние росиглитазона на риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин» [12] вызвала широчайший резонанс среди мировой медицинской общности. Авторы представили метаанализ данных 42 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых участвовали пациенты, получавшие росиглитазон (Авандия) (n = 15 565) и пациенты контрольных групп на плацебо или других сахароснижающих препаратах (n = 12 282). В метаанализ были включены и такие известные исследования, как ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) и DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication). Проанализировав результаты 42 РКИ, авторы обнаружили повышенные риски развития инфаркта миокарда (коэффициент вероятности 1,43; 95-процентный доверительный интервал 1,03–1,98; p = 0,03) и смерти от кардиоваскулярных событий (коэффициент вероятности 1,64; 95-процентный дове-

5.5

9.3

11.0

12.0


**Амальвия**

 пиоглитазон  
 таблетки 15 и 30 мг

# Отличный механизм действия на ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

у декомпенсированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа

- Воздействие на ключевой фактор развития СД 2 типа – инсулинорезистентность
- Длительный клинический опыт успешного применения пиоглитазона (более 100 млн назначений в мире)<sup>1</sup>
- Пиоглитазон – абсолютный лидер продаж среди всех пероральных сахароснижающих препаратов в мире<sup>2</sup>
- Низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений<sup>3</sup>
- Пиоглитазон – единственный глитазон, разрешенный к применению ЕМА в Европе
- Эффективен как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с другими классами сахароснижающих препаратов и инсулином<sup>4</sup>
- Удобство применения – однократный прием в сутки вне зависимости от приема пищи<sup>4</sup>
- Амальвия – единственный пиоглитазон европейского производства в России

#### Способ применения и дозы:

Внутри 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Рекомендуемые начальные дозы составляют 15 или 30 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза при монотерапии – 45 мг, при комбинированной терапии – 30 мг. Для пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. Для пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина более 4 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

1. IMS Health, NPA™, July 24, 2009. 2. IMS data sales (США, Германия, Великобритания, Италия, Испания, Польша). 3. Lincoff A. et al. JAMA 2007; 298: 1180-1188. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Амальвия. Рег. Уд. ЛСР-002693/10 от 31.03.2010

На правах рекламы

**TEVA**

За более подробной информацией обращайтесь по адресу

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»

Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 | Тел. +7.495.6442234 | Факс. +7.495.6442235 | www.teva.ru

Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm



нительный интервал 0,98–2,744;  $p = 0,06$ ) среди больных СД 2 типа, получавших росиглитазон. На основании этих данных был сделан вывод, что применение росиглитазона (Авандия) достоверно связано с повышенным риском инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечной недостаточности по сравнению с плацебо или активной контрольной группой, получавшей другие сахароснижающие препараты. Причиной развития сердечной недостаточности исследователи склонны считать задержку жидкости в организме, которая приводит к повышению нагрузки на левое предсердие и увеличению легочного венозного давления.

Публикация С. Ниссена и К. Вольски [12] побудила ряд исследователей обратиться ко второму пре-

методом Кокса, в котором учитывались конечные точки: госпитализация или коронарная реваскуляризация. В общей сложности 29 911 пациентов соответствовали критериям включения в эту ретроспективную когорту. Из них 14 807 получали пиоглитазон, 15 104 – росиглитазон. В среднем пациенты обеих групп принимали препараты в течение 11 месяцев. В обеих группах преобладали мужчины (две третьих от общего числа пациентов), средний возраст больных составил 56 лет. В целом пациенты были сопоставимы по демографическим параметрам, анамнезу и схемам фармакотерапии. Однако между группами наблюдались небольшие различия: статины и фибраты чаще получали пациенты в группе пиоглитазона, более высокая распространенность гиперлипидемии и более частое применение метформина фиксировалось в группе росиглитазона. Коэффициент вероятности госпитализации по поводу ОИМ составил 0,78 (95-процентный доверительный интервал 0,63–0,96); относительный риск по ОИМ или коронарной реваскуляризации – 0,85 (95-процентный доверительный интервал 0,75–0,98). Среди пациентов, принимавших пиоглитазон в течение исследуемого периода, по поводу острого инфаркта миокарда были госпитализированы 161 пациент (1,1%), в то время как среди принимавших росиглитазон – 214 пациентов (1,4%). Это ретроспективное когортное исследование показало, что применение пиоглитазона привело к относительному снижению риска госпитализации больных СД 2 типа по поводу ОИМ на 22% по сравнению с росиглитазоном [14]. Несмотря на то что пиоглитазон и росиглитазон имеют сходное влияние на углеводный обмен, отчетливо проявляются различия в метаболизме липидов. Анализ, проведенный Ч. Герритсом и соавт., показал: пиоглитазон способствовал снижению уровня триглицеридов, в то время как в группе росиглитазона наблюдался рост этого показателя. Кро-

ме того, пиоглитазон способствовал повышению холестерина липопротеинов высокой плотности в большей степени, чем росиглитазон. Исследователи также выявили благоприятные изменения в концентрации и размерах атерогенных частиц холестерина липопротеинов низкой плотности при применении пиоглитазона.

Положительное влияние пиоглитазона на липидный обмен было обнаружено в ходе трехлетнего исследования PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) [15], в котором участвовали 5238 больных сахарным диабетом 2 типа с макрососудистыми осложнениями в анамнезе, получавшие на момент начала исследования диетотерапию и сахароснижающую терапию различными препаратами. Пациенты были рандомизированы на две группы: одна группа дополнительно к существующей терапии получала пиоглитазон в дозе 45 мг, а другая – плацебо. В результате в группе пиоглитазона уровень ЛПВП повысился на 9%, а уровень триглицеридов снизился на 13%. Что особенно интересно, частота смертельных исходов или развития новых макрососудистых осложнений у пациентов на пиоглитазоне снизилась на 10% при небольшом повышении частоты развития сердечной недостаточности по сравнению с контрольной группой (10,8% и 7,5% соответственно).

Обобщая, необходимо еще раз отметить, что небывалый резонанс, вызванный сообщениями о нежелательных явлениях со стороны тиазолидиндионов, был связан с росиглитазоном. О развитии каких-либо новых нежелательных явлений при терапии пиоглитазоном не сообщается. При назначении глитазонов следует тщательно обследовать больного и в первую очередь исключить наличие хронической сердечной недостаточности, а у женщин в менопаузе – остеопороз. Учитывая при назначении пиоглитазона все противопоказания, можно успешно предотвратить развитие серьезных осложнений. ❁

*Небывалый резонанс, вызванный сообщениями о нежелательных явлениях со стороны тиазолидиндионов, был связан с росиглитазоном. О развитии каких-либо новых нежелательных явлений при терапии пиоглитазоном не сообщается. Учитывая все противопоказания при назначении пиоглитазона, можно успешно предотвратить развитие серьезных осложнений.*

парату из группы тиазолидиндионов – пиоглитазону (Амальвия) и сравнить его с росиглитазоном по параметру сердечно-сосудистого риска. Чарльз Герритс (Charles M. Gerrits) и соавт. [14] провели ретроспективное когортное исследование пациентов, которым терапия сахарного диабета проводилась пиоглитазоном или росиглитазоном. Относительный риск госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ) после инициации лечения этими препаратами был оценен с помощью мультивариантного анализа

Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
Российский кардиологический научно-производственный комплекс  
Всероссийское научное общество кардиологов

## ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

# «Новые возможности в диагностике, лечении и снижении смертности от ССЗ»

7–8 июня 2011 года

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава,  
Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

В работе конференции будут рассмотрены самые современные аспекты  
сердечно-сосудистых заболеваний в России и за рубежом.

В конференции примут участие известные российские ученые кардиологи, неврологи,  
кардиохирурги, эндокринологи, терапевты, а также зарубежные специалисты.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

- Перспективы первичной и вторичной профилактики заболеваний сердца и сосудов.
- Разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов и методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Современные стандарты диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Острый коронарный синдром.
- Нарушения ритма сердца.
- Тромбозы и тромбоэмболии.
- Тактика ведения пациентов при кризах и нарушениях мозгового кровообращения.
- Кардиохирургия.
- Организация оказания неотложной помощи при ССЗ.

ОРГКОМИТЕТ: (495) 414-62-70, тел./факс (495) 414 -62-14, (499) 149-08-51.

E-mail: [congress@cardioweb.ru](mailto:congress@cardioweb.ru), [Snn\\_cardio@mail.ru](mailto:Snn_cardio@mail.ru)

[www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru)

### ТЕЗИСЫ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИЙ

Тезисы для публикации принимаются с 15 февраля 2011 г. до 25 апреля 2011 г.

Тезисы представляются на русском языке. Ранее опубликованные тезисы печататься не будут.

Тезисы предоставлять только в электронном виде на сайт [www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru).

Публикация тезисов – бесплатно.

**Тезисы, присланные по почте или факсом, рассматриваться не будут!**



МГМСУ,  
Москва

# Лечение периферической диабетической нейропатии

К. м. н. С.В. ПОДАЧИНА, к. м. н. Г.А. КОРОЛЕВА

*Рассматривается проблема развития такого осложнения сахарного диабета, как диабетическая нейропатия. Представлены данные, свидетельствующие о важной роли препаратов альфа-липоевой кислоты (АЛК) в метаболической терапии осложнений СД. Приведены основные результаты крупных исследований эффективности и безопасности альфа-липоевой кислоты. На примере препарата Тиогамма® (меглюминовая соль АЛК) показана эффективность препаратов АЛК в комплексном лечении больных СД.*

Диабетическая нейропатия – наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета (СД). По данным некоторых авторов, периферическая форма нейропатии развивается у 95–100% больных СД [11]. Такие крупные исследования, как UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) и DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [12, 13], доказали зависимость развития осложнений сахарного диабета от длительности заболевания и компенсации углеводного обмена. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа причиной развития диабетической нейропатии является длительность заболевания и уровень гликемии. Для больных СД 2 типа, помимо перечисленных факторов, значима также гиперлипидемия и системная артериальная гипертензия. Именно осложнения являются причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД.

В этой связи терапия осложнений сахарного диабета представляет собой большую медико-социальную проблему.

В настоящее время клиническая медицина располагает целым арсеналом лекарственных средств как для коррекции гипергликемии – главного виновника сосудистых осложнений, так и для терапии этих и других осложнений СД. Тем не менее долгосрочный прогноз при сахарном диабете и его осложнениях до сих пор остается неутешительным. Связано это с тем, что процесс развития хронических осложнений (микро-, макроангиопатии и нейропатии) крайне сложно контролировать.

Окислительный стресс – это один из наиболее важных факторов появления поздних осложнений сахарного диабета. Условиями для избыточного образования свободных радикалов являются гипоксия, сни-

жение антиоксидантной защиты, аутоокисление глюкозы, активизация полиолового шунта. Избыточная продукция кислородосодержащих свободных радикалов способствует окислению мембранных липидов в нервных клетках. «Мишенью» для свободных радикалов является и молекула оксида азота, при окислении которой образуется высокотоксичное вещество ONOO (пироксинитрит). Усиливает деградацию оксида азота повышенное образование супероксидного аниона – продукта окислительного стресса. При активизации полиолового шунта у больных диабетом резко снижается функция эндотелиальной NO-синтазы – фермента, ответственного за синтез NO из L-аргинина. У здорового человека активность окислительного стресса ограничивается супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, витаминами E, C, A и восстановленным глутатионом. При гипергликемии снижается активность гликированных ферментов, поэтому преобладают прооксидантные факторы. Ключевую роль в инициации повреждения эндоневрального кровотока современная фундаментальная наука отводит окислительному стрессу. В экспериментальной эндокринологии доказана эффективность влияния изосорбита нитрата (источник NO) на скорость проведения возбуждения по нервному волокну и на улучшение эндоневрального кровотока. В 2001 г. Майкл Браунли (Michael Brownlee)



предложил новый взгляд на механизм развития нарушений метаболизма, приводящих к поражению *vasa nervorum* и нервных волокон [24]. Патологический процесс в эндотелии, сосудистой стенке и нервном волокне связан с блокадой гексоаминового пути утилизации глюкозы и накоплением глюкозо-6-фосфата. Повышенное образование глюкозо-6-фосфата способствует активизации протеинкиназы C и образованию большого количества конечных продуктов избыточного гликирования белков (AGEs), что приводит к нарушению эндотелий-зависимых реакций и функции нервных волокон. Причиной блокады обмена глюкозы у больных СД является разрушение митохондриальной ДНК в результате оксидативного стресса с образованием супероксида.

Первую клиническую классификацию диабетической нейропатии предложил в 1981 г. В.М. Прихожан [6], описав центральную и периферическую ее формы, острые и хронические нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы. В 1998 г. в Сан-Антонио была принята классификация, подразделяющая диабетическую нейропатию на доклиническую и клиническую стадии. Это позволило сориентировать врачей на возможность профилактических лечебных мероприятий. Клинические проявления диабетической полинейропатии (ДПН) возникают, как правило, не ранее чем через 5 лет после манифестации СД 1 типа. У пациентов, страдающих СД 2 типа, проявления ДН выявляются одновременно с диагностированием заболевания. Явная форма периферической диабетической нейропатии проявляется у 50–70% больных. Электромиографическое исследование позволяет выявлять заболевание у 100% больных СД. Больные жалуются на онемение, боли в ногах, мышечную слабость, зябкость конечностей, парестезии. Симметрично нарушается температурная, тактильная и болевая чувствительность, развивается гипо- и арефлексия. Проявлением периферических вегетативных поражений является форми-

рование трофических нарушений вплоть до язвенных дефектов тканей, расстройств потоотделения, изменения цвета кожных покровов и др. Нейропатическая боль – одно из самых сильных страданий больных СД, которое трудно поддается лечению.

Основное условие лечения и профилактики осложнений сахарного диабета – стойкая компенсация углеводного обмена. Однако наша врачебная практика показывает, что даже тщательный контроль гликемии не всегда препятствует развитию осложнений, и первыми проявлениями диабетических осложнений являются именно симптомы периферической нейропатии.

В последние годы препараты альфа-липоевой кислоты занимают ведущее место в метаболической терапии осложнений СД. Альфа-липоевая кислота представляет собой кофермент пируватдегидрогеназного комплекса и участвует в окислительном декарбоксилировании пирувата и кетокислот в митохондриальном аппарате всех клеточных структур организма. R-изомер липоевой кислоты повышает периферический захват глюкозы и тем самым уменьшает инсулинорезистентность [23]. Назначение больным СД препаратов альфа-липоевой кислоты усиливает метаболизм глюкозы в мышцах и печени, повышает образование АТФ. SH-группы восстановленной формы альфа-липоевой кислоты предохраняют ферментные структуры клеток от окисления, усиливая собственную антиоксидантную защиту клеток. Отмечено воздействие липоевой кислоты на перекисное окисление липидов. Нейротропный эффект альфа-липоевой кислоты заключается в нормализации процессов гликолиза в нервном волокне, функции Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы и повышении антиоксидантной защиты, как непосредственно, так и через ферментные и витаминные механизмы. Повышается активность эндотелиальной NO-синтазы и синтез оксида азота, улучшается эндоневральный кровоток. Назначение альфа-липоевой кислоты повышает чувстви-

тельность сенсорных нейронов к фактору роста нервов [26], тем самым восстанавливая структуру нерва и улучшая аксональный транспорт. Отмечено уменьшение активности фактора NF-κB, усиливающего в условиях окислительного стресса выработку вазоконстрикторов. Было проведено несколько крупных исследований, посвященных эффективности и безопасности альфа-липоевой кислоты. Исследование ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) позволило определить дозу альфа-липоевой кислоты с хорошим терапевтическим результатом. Наиболее эффективной оказалась инфузионная терапия в дозе 600 мг, при которой было отмечено улучшение периферической чувствительности (тепловой, температурной, тактильной, вибрационной). Трехнедельное исследование показало эффективность кратковременной терапии альфа-липоевой кислотой у больных с диабетической нейропатией [25].

В двухлетнем исследовании ALADIN II оценивалось действие альфа-липоевой кислоты на течение диабетической периферической нейропатии. Препарат назначался orally по 600 и 1200 мг. Было доказано положительное влияние на течение диабетической периферической полинейропатии при длительном назначении альфа-липоевой кислоты и безопасность препарата [27].

ALADIN III – рандомизированное, плацебоконтролируемое, двойное слепое исследование эффективности курсового применения альфа-липоевой кислоты в терапии периферической ДПН с участием 508 пациентов, которые были рандомизированы в 3 группы, сходные по клиническим характеристикам. В ходе исследования ALADIN III оценку эффективности терапии проводили с использованием показателей TSS (Total Symptom Score). Шкала TSS используется для оценки степени выраженности ДПН в баллах по интенсивности наиболее часто встречающихся жалоб (боль, парестезии, онемение, жжение). Показатель TSS может колебаться от 0 (отсутствие симптомов)

эндокринология



до 14. В ходе исследования ALADIN III не было отмечено статистически достоверного изменения показателей TSS между группами больных, получающих альфа-липоевую кислоту и плацебо, как после 3-недельного курса внутривенной терапии, так и через 6 месяцев последующего лечения таблетированной формой в дозе 1800 мг/сутки. Статистически достоверные результаты улучшения течения диабетической полинейропатии были показаны при оценке объективных показателей [9]. Согласно П. Джеймсу Дику (P. James V. Dyck) и соавт., продолжительность исследований, посвященных оценке терапевтического воздействия лекарства на клинические проявления нейропатии, должно составлять не менее трех лет и включать минимум 70 пациентов в каждой из исследуемых групп [11]. В этой связи очевидно, что в исследовании ALADIN III по причине его кратковременности не мог быть получен достоверный результат.

В 2001 г. в США и России проводилось исследование SYDNEY – многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование, в котором были обследованы 120 больных с сахарным диабетом 1 и 2 типа, из

автономную дисфункцию у 60 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов. Показана высокая эффективность альфа-липоевой кислоты в отношении большинства изученных показателей состояния периферических нервов, на основании чего сделан вывод о том, что липоевая кислота может быть с успехом использована для лечения диабетической нейропатии [10].

На рубеже веков было проведено еще одно исследование эффективности приема таблеток альфа-липоевой кислоты в дозе 600, 1200 и 1800 мг по сравнению с плацебо – ORPIL (Oral Pilot). Это кратковременное, трехнедельное исследование с участием больных сахарным диабетом 2 типа с клиническими проявлениями диабетической полинейропатии. В результате терапии было достигнуто достоверное улучшение субъективных симптомов (боль, онемение, парестезии, жжение и др.) и объективных показателей.

Клиническая эффективность суточной дозы 1800 мг альфа-липоевой кислоты при пероральном приеме (ORPIL) аналогична эффекту внутривенного введения 600 мг (ALADIN I). Таким образом, можно сделать однозначный вывод: концентрация препарата в плазме при обеих формах введения сопоставима [8].

Исследование SYDNEY II (Symptomatic Diabetic Neuropathy) – многоцентровое, плацебоконтролируемое исследование, целью которого было оценить влияние различных доз препарата липоевой кислоты (600, 1200, 1800 мг) на клинические проявления ДПН. Оценка проводилась по шкале TSS. Были получены статистически достоверные положительные результаты во всех исследуемых группах. Различия наблюдались лишь в сроках наступления терапевтического эффекта. При назначении 600 мг препарата улучшение самочувствия отмечалось через три недели лечения, при использовании более высоких доз – в более короткие сроки [4].

Приведенные выше исследования продемонстрировали, что применение препаратов альфа-липоевой кислоты позволяет уменьшить как

субъективные, так и объективные проявления диабетической полинейропатии, снижаются болевые ощущения, улучшается чувствительность. Была показана хорошая переносимость и безопасность альфа-липоевой кислоты при парентеральном введении и при приеме внутрь.

В России препараты липоевой кислоты широко используются для лечения осложнений сахарного диабета. Для парентерального введения используются препараты, содержащие различные соли альфа-липоевой кислоты (этидентаминовая, трометамоловая и меглюминовая). Меглюминовая соль альфа-липоевой кислоты (Тиогамма®, «Верваг Фарма», Германия) при введении не вызывает ощущений жжения [28]. Тиогамма выпускается во флаконах темного цвета (альфа-липоевая кислота должна быть защищена от света), содержит 600 мг меглюминовой соли альфа-липоевой кислоты в виде готового раствора, не требующего дополнительного разведения. Инфузия проводится непосредственно из флакона, что повышает безопасность проводимой терапии. Традиционная схема лечения больных с диабетической полинейропатией заключается в назначении в/в инъекций в течение 2–4 недель альфа-липоевой кислоты по 600 мг ежедневно. Очень важно, чтобы препарат вводился медленно. После курса в/в введения пациента переводят на пероральный прием Тиогаммы® в течение 2–3 месяцев в дозе по 600 мг. Препарат рекомендуется принимать за 30 минут до еды. Провести курс лечения альфа-липоевой кислотой возможно и в амбулаторных условиях – в так называемых дневных стационарах на базе окружных поликлиник.

Таким образом, включение препарата Тиогамма® в комплексное лечение больных сахарным диабетом позволяет не только устранить проявления клинических симптомов диабетической нейропатии, но и в целом обеспечить патогенетическую терапию диабета, нейтрализуя окислительный стресс и усиливая антиоксидантную защиту. ☼

*Включение препарата Тиогамма® в комплексное лечение больных сахарным диабетом позволяет не только устранить проявления клинических симптомов диабетической нейропатии, но и в целом обеспечить патогенетическую терапию диабета, нейтрализуя окислительный стресс и усиливая антиоксидантную защиту.*

которых 60 человек получали плацебо, 60 – альфа-липоевую кислоту. Изучено влияние липоевой кислоты на клинические проявления диабетической периферической полинейропатии, электромиографию,

# Тиогамма®

Меглуминовая соль тиоктовой кислоты



- ✓ **Инновация!**  
Готовый раствор для инфузий во флаконах.
- ✓ **Не требует разведения!**
- ✓ **Дозировка 600 мг**
- ✓ **Хорошая переносимость**

**Надежно. Удобно. Безопасно.**



**Вёрваг Фарма**

Мы лечим осложнения диабета



# Опыт применения аналога человеческого инсулина ультракороткого действия глужизин (Апидра) у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

К. м. н. Е.Е. ПЕТРЯЙКИНА, В.Л. ФОМИНА, И.Г. РЫБКИНА,  
Т.Д. МИХАЙЛОВА, Е.А. ПРОНИНА, И.В. ГАРЯЕВА

*Обсуждаются методы интенсивной терапии СД 1 для улучшения гликемического контроля заболевания и профилактики острых и хронических микрососудистых осложнений диабета у детей и подростков. Дана сравнительная характеристика типов инсулина, применяемых в детской диабетологии. Обоснованы преимущества использования в детской клинической практике быстродействующих аналогов инсулина. Представлены данные, полученные в рамках 26-недельного, многоцентрового, открытого, рандомизированного, контролируемого исследования в параллельных группах «Эффективность и безопасность инсулина глужизин по сравнению с лизпро в качестве болюсного инсулина у детей и подростков, страдающих СД 1». Показано, что инсулиновый аналог ультракороткого действия глужизин (Апидра) эффективен и безопасен для болюсной инсулинотерапии у детей и подростков при сахарном диабете и может быть рекомендован в первую очередь пациентам с длительно сохраняющейся постпрандиальной гипергликемией.*

растет. При этом во всем мире, в том числе в московском регионе, происходит драматическое уменьшение возраста впервые заболевших детей (рис. 1).

Данные многочисленных исследований, опубликованные в отечественных и зарубежных источниках, достаточно убедительно демонстрируют зависимость между степенью контроля гликемии и риском развития диабетических микрососудистых осложнений, как острых, так и хронических [1–6]. Сегодня большинство авторов согласны с тем, что использование в лечении СД 1 аналогов человеческого инсулина, полученных генно-инженерными методами, приводит к стойкому улучшению показателей углеводного обмена, маркером которого является уровень гликированного гемоглобина крови (HbA1c).

Не вызывает сомнения и эффективность интенсивной терапии СД 1 в профилактике острых и хронических заболеваний. Этот факт был убедительно доказан в 1990-х гг., когда данные исследования Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [2, 7] произвели настоящую революцию в лечении СД 1, продемонстрировав важность снижения

**В** настоящее время компенсация углеводного обмена с помощью адекватной инсулинотерапии – единственный способ профилактики ранней инвалидизации и смертности детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа (СД 1). Заболеваемость и распространенность СД 1 в последние годы неуклонно



уровней гликемии и HbA1c до нормальных значений. Кроме того, было показано, что интенсивную терапию СД 1 необходимо начинать до выявления осложнений [8, 9]. Во всем мире интенсивная инсулинотерапия рекомендована детям и подросткам, однако практические аспекты этого вида лечения все еще требуют более детальной проработки [9].

В этой статье описываются методы инсулинотерапии для профилактики острых и хронических осложнений СД 1 с точки зрения наиболее оптимального соответствия принципам интенсивной терапии СД 1 и особенностям ребенка или подростка. С одной стороны, российские и международные исследования [1, 3, 9] показали зависимость уровня HbA1c от самоконтроля гликемии, проводимого пациентом, то есть было доказано, что интенсивное лечение СД 1 зависит от частоты самоконтроля гликемии в динамике, а также от самостоятельного регулирования питания и физических упражнений. С другой стороны, достижение оптимального контроля гликемии у детей и подростков сопряжено с целым рядом трудностей, обусловленных различиями в пищевых привычках, физической активности, риском развития гипогликемии [9].

При всей оптимизации обследования и лечения СД 1 достаточно большое количество детей и подростков по разным причинам имеют HbA1c выше 8–9%. В 2008 г. средний уровень HbA1c у детей и подростков московского региона составил 8,3% [10]. Необходимость улучшения контроля гликемии очевидна, однако эффективное лечение детей и подростков с СД 1 представляет собой сложную задачу. Так, в исследовании DCCT [2], несмотря на жесткий контроль и усилия врачей, у подростков уровень HbA1c был выше, чем у взрослых (8,06 и 7,12% соответственно). С дебюта заболевания на протяжении всей своей жизни дети получают ежедневное инвазивное обследование (многократное взятие крови для исследования гликемии) и лечение (многократ-

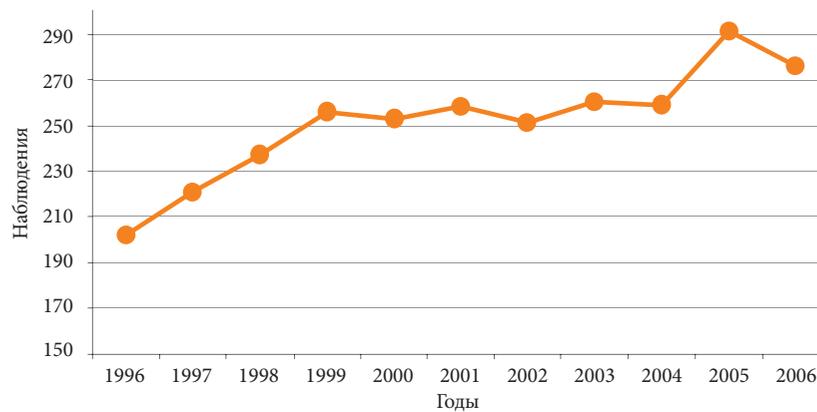


Рис. 1. Динамика распространенности сахарного диабета 1 типа у детей и подростков (с рождения до 18 лет) в Москве (1996–2006)\*

\* По данным Эндокринологического диспансера и Бюро статистики Департамента здравоохранения Москвы

ные инъекции инсулина). В этой связи представляется оправданным внедрение в практическую диabetологию методов и препаратов, не только улучшающих гликемический контроль заболевания, но и снижающих инвазивность обследования и лечения пациента [7, 3–9]. Достаточно эффективным методом лечения СД 1 у детей являются инсулиновые помпы, но на практике инсулиновая помпo-терапия встречается нечасто. Кроме того, использование метода непрерывного подкожного введения инсулина возможно не во всех случаях [11].

В таблице 1 [12] приведены примеры практически всех типов инсулина, применяемых в детской диabetологии в наши дни. Препараты разбиты на группы по параметру продолжительности действия. Инсулины короткого действия достигают пика активности медленнее, чем более современные быстродействующие аналоги инсулина. Для достижения оптимального эффекта они требуют введения за 30 минут до еды. Эта особенность фармакокинетики инсулинов короткого действия, как правило, затрудняет применение препаратов у детей. Тем не менее использование этого типа инсулина имеет свои преимущества, связанные именно с более продолжительным действием препарата. Например, у школьника утренняя инъекция обеспечит потребность в инсули-

не с утра до обеда. В этом случае отсутствие дополнительных инъекций делает интенсивную терапию более привлекательной и менее инвазивной. Однако это преимущество регулярного инсулина нивелируется недостатком повышения риска развития гипогликемии при пропуске обязательного перекуса.

Первый быстродействующий аналог инсулина (лизпро) стал доступен в клинической практике в 1996 г., позже появились другие препараты этого типа. Быстродействующие инсулиновые аналоги – продукты модификации химической структуры нативного инсулина путем замещения вариантов аминокислот в разных позициях на белке человеческого инсулина. Цель – укоротить начало и продлить действие (в сравнении с регулярным, растворимым, инсулином) – достигается аналогами за счет снижения скорости агрегации белка в димеры и гексамеры после инъекции, давая возможность мономерным молекулам аналога быстрее всасываться из места инъекции [9]. Аналоги инсулина быстрого действия (лизпро, аспарт и глулизин) широко применяются в клинической практике у детей и подростков, страдающих СД 1. Эти препараты могут использоваться непосредственно перед едой, а у маленьких детей, которые не имеют постоянной ежедневной базисной пищевой модели,

Эндокринология

Таблица 1. Типы инсулина и продолжительность их действия

Тип инсулина	Начало действия	Пик действия	Длительность действия
Короткие (быстродействующие, болюсные, «пищевые») типы инсулина			
	30–60 мин.	2–4 ч	6–9 ч
аспарт, лизпро, глулизин	10–15 мин.	30–90 мин.	3–4 ч
Типы инсулина средней продолжительности действия			
НПХ*	1–2 ч	3–8 ч	12–15 ч
Базальные инсулиновые, базисные аналоги длительного действия			
гларгин	1 ч	Нет пика	24 ч
детемир	1–2 ч	Пик не выражен	20 ч
Предварительно смешанные («микстовые») типы инсулина			
70/30 НПХ/регуляр	30–60 мин.	3–8 ч	12–15 ч
75/25 НПХ/лизпро	10–15 мин.	30 мин. – 8 ч	12–15 ч

\* НПХ – нейтральный протамин Хагедорна

могут вводиться сразу после еды [1, 13, 14].

Назначение быстродействующих аналогов инсулина за 5–15 минут до еды оказывает значительно большее влияние на уровень постпрандиальной глюкозы крови по сравнению с человеческим инсулином. По данным Андреи К. Стек (Andrea K. Steck) и соавт., при использовании быстродействующих аналогов у детей концентрация глюкозы крови варьирует от 0,6 до 2 ммоль/л [9]. Это важно, учитывая, что повышение уровня постпрандиальной гликемии – доказанный фактор риска развития кардиоваскулярных осложнений, зависимый от уровня HbA1c [1, 9]. Другим преимуществом быстродействующих аналогов инсулина относительно человеческого инсулина является уменьшение эпизодов гипогликемии [13, 15]. Некоторые исследования у взрослых демонстрировали незначительное снижение уровня HbA1c (от -0,1 до -0,2%) для быстродействующих аналогов (лизпро, аспарт и глулизин) по сравнению с лечением регулярным инсулином, хотя аналогичные исследования у детей не выявили никаких достоверных различий этого показателя [9, 16].

Инсулин глулизин (Апидра) – это быстродействующий аналог инсулина, применяемый для прандиальной (болюсной) инсулинотерапии, созданный с помощью генно-инженерного метода. При введении данного инсулина в диабетологическую практику было выполнено два пилотных исследования. У взрослых пациентов этот препарат был впервые применен и описан в 2006 г. в работе доктора Клауса Рава (Klaus Rave) и соавт. [17]. В рандомизированном, стандартизированном, перекрестном, моноцентровом исследовании сравнивался постпрандиальный контроль гликемии при использовании глулизина до или через 15 минут после приема пищи и человеческого инсулина короткого действия типа регулар, вводимого за 30 минут или непосредственно перед едой. Болюсная доза и для глулизина, и для регулара была единой и составляла 0,15 ЕД/кг на одну инъекцию. В исследовании приняли участие 20 больных СД 1 мужского и женского пола со средним возрастом 36,4 года и средним индексом массы тела (ИМТ) 26 кг/м<sup>2</sup>. После рандомизации десять пациентов получали глулизин, а десять – регулар в качестве болюсной инсулиноте-

рапии. В обеих группах изучались постпрандиальные параметры, вариабельность, максимальные и минимальные колебания гликемии и время этих колебаний. Оценивалась концентрация инсулина в сыворотке крови во время изменений гликемии. После статистической оценки описанных параметров было доказано, что инсулин глулизин более эффективен в качестве болюсной инсулинотерапии для улучшения гликемического контроля и приближения его к физиологическим целевым параметрам по сравнению с инсулином регулар вне зависимости от назначения глулизина до или после приема пищи [17]. В детской диабетологической практике эффективность применения инсулина глулизин была описана проф. Томасом Данном (Thomas Danne) и соавт. в 2005–2006 гг. [18]. Целью исследования в педиатрической практике было изучение фармакокинетики, постпрандиальных колебаний гликемии и безопасности инсулина глулизин в сравнении с человеческим инсулином типа регулар при назначении обоих препаратов до еды у детей и подростков, страдающих СД 1. Всего в описываемое рандомизирован-

эндокринология



ное, моноцентровое, двойное слепое, перекрестное исследование были включены 10 детей в возрасте от 5 до 11 лет и 10 подростков в возрасте от 12 до 17 лет. Определялась гликемия до еды и концентрация инсулина в сыворотке крови. Далее пациентам, рандомизированным в группы глулизина и регуляра, в качестве болюсной инсулинотерапии вводились дозы препаратов из расчета 0,15 ЕД/кг за 2 минуты до приема стандартной пищи. Авторы включили в дизайн исследования введение инсулина регуляр непосредственно перед едой, поскольку именно такая схема приема препарата (вопреки рекомендациям врачей) наиболее распространена в реальной жизни. Исследовались пре- и постпрандиальные параметры гликемии, вариабельность гликемии, максимальные и минимальные колебания, а также время колебаний гликемии с оценкой концентраций инсулина в сыворотке крови. В результате авторы пришли к заключению, что по фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам, продемонстрированным при лечении детей и подростков с СД 1, инсулин глулизин является быстродействующим инсулиновым аналогом. В сравнении с человеческим инсулином регуляр аналог инсулина глулизин при его назначении детям и подросткам в качестве болюса непосредственно перед приемом пищи более эффективен в

сулин глулизин (Апидра) имеет одинаковые профили фармакологической концентрации и действия у детей, подростков и взрослых (рис. 2) [17, 18]. По сравнению с широко применяемыми в педиатрической практике инсулиновыми аналогами лизпро и аспарт, инсулин глулизин по своему действию является более плоским. Кроме того, фармакокинетические особенности глулизина позволяют улучшить гликемический контроль при применении этого препарата у пациентов с длительно сохраняющейся постпрандиальной гликемией. Поскольку глулизин действует короче, чем регуляр, ниже риск развития гипогликемических состояний. Это помогает избежать дополнительных подколов, снизить инвазивность лечения (в некоторых случаях даже при наличии перекуса на одну хлебную единицу), что очень важно в педиатрической практике. Дело в том, что в детском и подростковом возрасте немало пациентов с длительно постпрандиальной гликемией. В этой связи фармакологические свойства глулизина делают этот препарат весьма востребованным у детей и подростков, страдающих СД 1.

После публикации работ исследователей из Профильного института метаболических исследований (Нойс, Германия) и Центра диабета для детей и подростков при Детской больнице района Бульг (Ганновер, Германия) [17, 18] было проведено 26-недельное, много-

го инсулина у детей и подростков, страдающих СД 1». В исследовании, предпринятом для доказательства гипотезы «не хуже», приняли участие 572 ребенка с СД 1 в возрасте от 4 до 17 лет (уровень HbA1c от 6 до 11%), наблюдаемые в 65 центрах по всему миру, в том числе в России [20, 21]. Отделение

*Фармакокинетические особенности глулизина позволяют улучшить гликемический контроль при применении этого препарата у пациентов с длительно сохраняющейся постпрандиальной гликемией.*

эндокринологии Морозовской детской городской клинической больницы (МДГКБ) Департамента здравоохранения Москвы также участвовало в этом исследовании. Среди других клинических детских центров России, включенных в проект, нами наблюдалась самая большая группа пациентов – 26 человек (14 мальчиков и 12 девочек): 7 детей с 6 до 12 лет и 19 подростков в возрасте от 13 до 16 лет.

Целевые значения уровня HbA1c для данного исследования были выбраны по критериям Американской диабетической ассоциации – ADA [22]: для 4–6 лет – от 7,5 до 8,5%, для 6–12 лет – менее 8%, для 13–17 лет – менее 7,5%. В качестве базального инсулина пациенты получали инсулин гларгин один раз в день или инсулин НПХ два раза в день.

Инсулин гларгин (Лантус) – это базальный аналог инсулина, созданный генно-инженерным методом. Модификация структуры естественного человеческого инсулина привела к появлению аналога этого гормона, метаболический эффект которого начинается примерно через 1 час после инъекции и продолжается 24 часа. При этом в крови в течение суток поддерживаются постоянные уровни

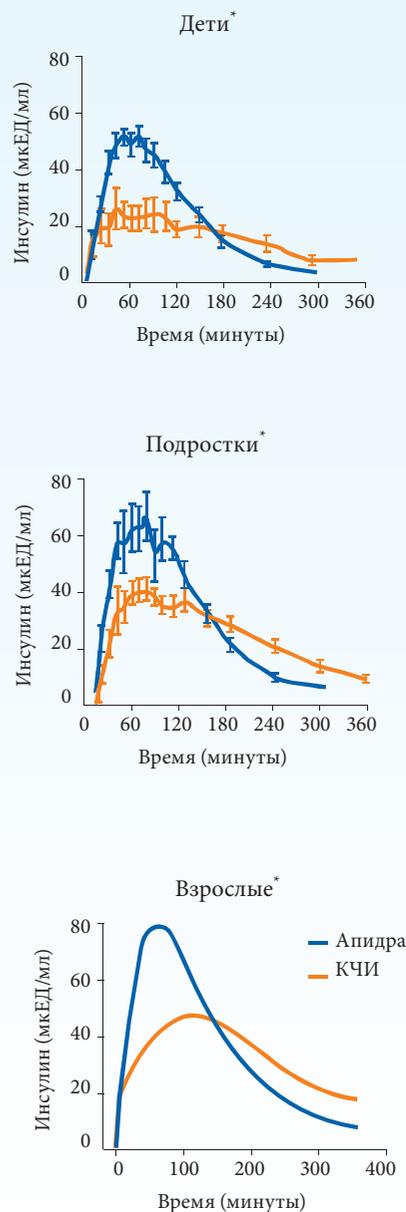
*Поскольку длительность действия глулизина короче, чем хумулина регуляр, риск развития гипогликемических состояний ниже. Это помогает избежать дополнительных инъекций, снизить инвазивность лечения, что очень важно в педиатрической практике.*

качестве болюсной инсулинотерапии для улучшения гликемического контроля [18].

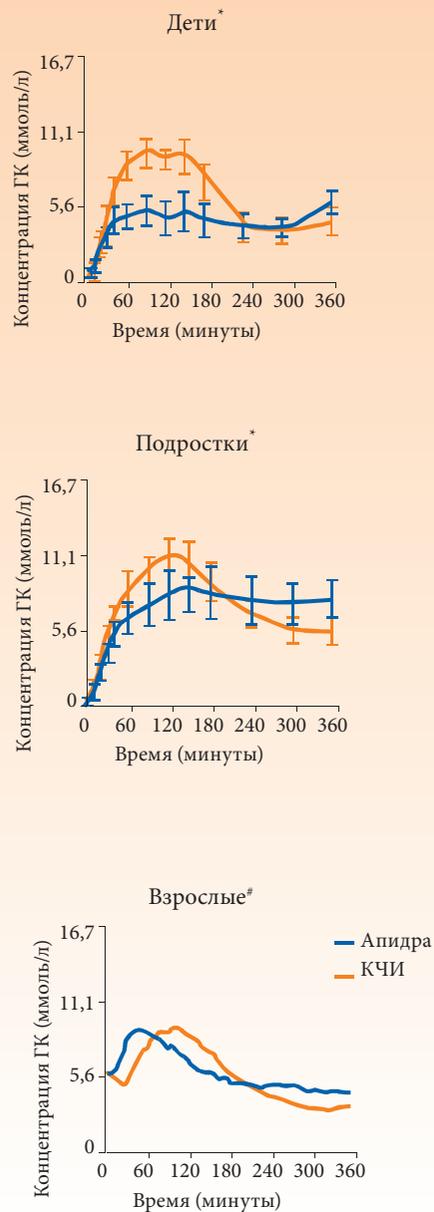
Общим результатом обоих германских исследований [18] явилось доказательство того, что ин-

центровое, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование в параллельных группах «Эффективность и безопасность инсулина глулизин по сравнению с лизпро в качестве болюсно-

Фармакокинетика



Фармакодинамика



КЧИ – короткий человеческий инсулин; ГК – глюкоза крови.

\* Апидра и КЧИ непосредственно перед едой.

# Апидра непосредственно перед едой, а КЧИ за 30 мин. до еды

**Рис. 2. Инсулин глизин (Апидра): одинаковые профили фармакологической концентрации и фармакологического действия у детей, подростков и взрослых**

гормона при отсутствии пиков концентрации. Интраиндивидуальная вариабельность концентраций инсулина гларгин ниже, чем НПХ, и сопоставима с вариабельностью уровней инсулина при непрерывном его введении с помощью инсулиновой помпы [11]. Эти

свойства позволяют вводить базальный аналог инсулина гларгин (Лантус) один раз в сутки по сравнению с 2–3-кратным введением НПХ-инсулина при традиционной интенсифицированной схеме инсулинотерапии, снижая инвазивность лечения СД 1 [19].

В ходе исследования было доказано, что среднее изменение уровня HbA1c в конечной точке по сравнению с исходным значением в двух группах лечения было сопоставимо. Скорректированное среднее изменение показателя HbA1c в группе инсулина глизина

Эндокринология



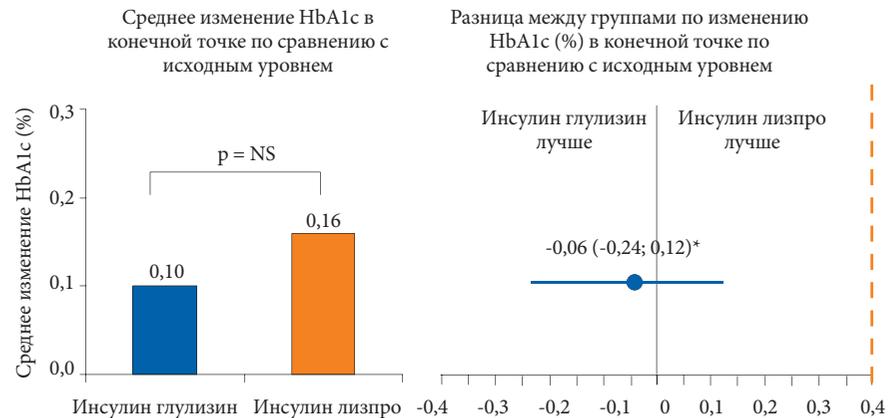
лизин и в группе инсулина лизпро составляло +0,10% и +0,16% соответственно. Разница между группами по изменениям HbA1c в конечной точке по сравнению с исходным уровнем составила 0,06% в пользу инсулина глизин. Это значение находилось в пределах заранее установленной границы для «не хуже» – 0,4% (рис. 3).

При оценке всех возрастных групп вместе оказалось, что достоверно больше пациентов группы инсулина глизин достигло целевого уровня HbA1c, определенного для данного возраста, чем в группе инсулина лизпро ( $p = 0,0386$ ). Эта разница была наиболее выраженной у подростков (13–17 лет), среди которых целевого уровня HbA1c < 7,5% достигло на 10% больше пациентов группы инсулина глизин, чем в группе инсулина лизпро ( $p = 0,0251$ ) (рис. 4).

Между месяцем 4 и конечной точкой частота всех симптоматических гипогликемий в двух группах лечения была одинаковой и составляла 3,1 против 2,91 (все) и 0,06 против 0,07 (симптоматические) эпизодов/пациент в месяц для инсулина глизин и инсулина лизпро соответственно. Результаты исследования впервые были представлены на конгрессе ISPAD в 2008 г. в виде постера и опубликованы в этом же году международным коллективом авторов [21]. По данным нашего наблюдения, как и по приведенным выше материалам зарубежных публикаций, можно сделать следующие выводы.

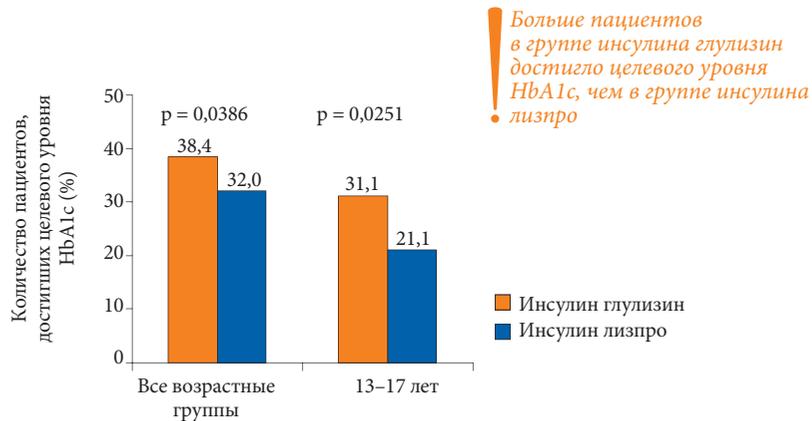
- Инсулиновый аналог ультракороткого действия глизин (Апидра) эффективен и безопасен для болюсной инсулинотерапии у детей и подростков при сахарном диабете.
- Применение инсулина глизин (Апидра) как до, так и после приема пищи способствует снижению уровня постпрандиальной гипергликемии и достижению целевых показателей компенсации сахарного диабета.
- Применение инсулина глизин (Апидра) позволяет достоверно снизить уровень HbA1c у детей

Результаты 26-недельного, многоцентрового, открытого, рандомизированного, контролируемого исследования в параллельных группах «Эффективность и безопасность инсулина глизин по сравнению с лизпро в качестве болюсного инсулина у детей и подростков, страдающих СД 1»



\* Среднее (95-процентный доверительный интервал)

Результаты 26-недельного, многоцентрового, открытого, рандомизированного, контролируемого исследования в параллельных группах «Эффективность и безопасность инсулина глизин по сравнению с лизпро в качестве болюсного инсулина у детей и подростков, страдающих СД 1»



Больше пациентов в группе инсулина глизин достигло целевого уровня HbA1c, чем в группе инсулина лизпро

Рис. 3. Сопоставимое изменение HbA1c по сравнению с исходным уровнем на фоне инсулина глизин и инсулина лизпро

Рис. 4. Доля пациентов, достигших в конечной точке целевого уровня HbA1c, установленного ADA для данного возраста

и подростков без увеличения потребности в болюсном инсулине, а также в общей дозе всего инсулина, вводимого за сутки.

- Длительное применение инсулина глизин (Апидра) позволяет при достоверном улучшении компенсации сахарного диабета снизить суточную дозу инсулина.
- Особенности гипогликемического действия инсулина глизин (Апидра) позволяют рекомендовать его в первую очередь пациентам с длительно сохраняющейся постпрандиальной гипергликемией. Ⓞ



Применение инсулина Апидра в детской практике было одобрено ЕМЕА 20 июня 2008 г. со следующими показаниями: «Для лечения взрослых, подростков и детей старше 6 лет с сахарным диабетом, в случаях когда необходима инсулинотерапия».

Применение инсулина Апидра получило одобрение FDA (США) 24 октября 2008 г. (от 4 лет и старше), а в России – 22 июля 2009 г. (от 6 лет и старше).

Литература  
←С. 63



ФГУ  
«Федеральный  
медицинский  
центр»

# Фосаванс: лекарство от старости

К. м. н. В.Н. ШИШКОВА

*Старение костной ткани ассоциируется с прогрессирующим ожирением костного мозга, которое, в свою очередь, оказывает негативное влияние на образование костной ткани и способствует развитию остеопороза. Недавние исследования показали, что вторичные причины остеопороза, такие как сахарный диабет, избыток глюкокортикоидов (экзогенный или эндогенный), иммобилизация конечностей, снижение костной прочности при нейрогенной анорексии, метаболическом синдроме и висцеральном ожирении, также связаны с ожирением/старением костного мозга. Фосаванс, в состав которого входят оригинальный алендронат и витамин D, является эффективным лекарством от старения и хрупкости костной ткани, способствуя улучшению количественного и качественного состава кости, ее обновлению, снижению количества накопленных микроповреждений и предотвращая старение/ожирение костного мозга.*

**Н**а протяжении всего XX века нарастала глобальная тенденция старения населения Земли. Ожидается, что этот процесс будет только набирать обороты. Если в 1950 г. доля пожилых людей составляла 8%, то в 2000 г. она равнялась 10%. А к 2050 г., по прогнозам ЮНФПА (Фонд ООН в области народонаселения), тех, кому за 60, станет почти 2 млрд, или 21% от общей численности населения. Таким образом, к середине XXI века число пожилых людей впервые за всю историю человечества превысит количество детей. Быстрее всех «стареет» Азия – сегодня здесь проживает более половины (54%) всех пожилых людей мира, на втором месте с 24% идет Европа [1].

## Темпы прироста пожилого населения

В этом столетии ежегодные темпы прироста пожилого населения мира (2%) превышают аналогичный показатель по популяции в целом. В течение следующих 25 лет, как полагают эксперты, доля этой возрастной группы будет увеличиваться. И к 2025–2030 гг. темпы прироста возрастной группы старше 60 лет достигнут 2,8% в год. От большинства стран эта проблема потребует перспективного экономического и социального регулирования, включая разработку методов профилактики и лечения многих хронических заболеваний, которые и раньше ассоциировались со старением, но их доля в общем бре-

мени заболеваемости и смертности человечества не была столь велика.

## Продолжительность жизни в возрасте после 60 лет

Переход от высоких к низким уровням рождаемости и смертности увеличил среднюю продолжительность жизни. По сравнению с 1950 г. этот показатель возрос на 20 лет – сегодня средняя продолжительность жизни составляет 66 лет против 46 лет в середине XX века. Мужчины, дожившие до 60 лет, могут рассчитывать прожить еще 17 лет, а женщины – 20. Однако между странами по-прежнему сохраняются большие различия в уровнях смертности. В наименее развитых странах мужчины старше 60 живут еще 15 лет, а женщины – 16. В более развитых регионах этот показатель составляет 18 лет и 23 года соответственно. Однако, что представляет особый интерес, самая быстро растущая возрастная группа в мире является и самой старой – это те, кому за 80. Сегодня ежегодный прирост численности старых людей равняется 3,8% (доля людей в возрасте старше 80 лет составляет 12% от общего количества пожилых людей в мире). Аналитики полагают, что к середине нынешнего столетия уже каждый пятый пожилой человек на планете будет в возрасте старше 80 лет. Безусловно, свою лепту в увеличение средней продолжительности жизни внесут и те лечебные и профилактические программы, которые уже внедрены и проводятся во многих странах в течение последних десятилетий.

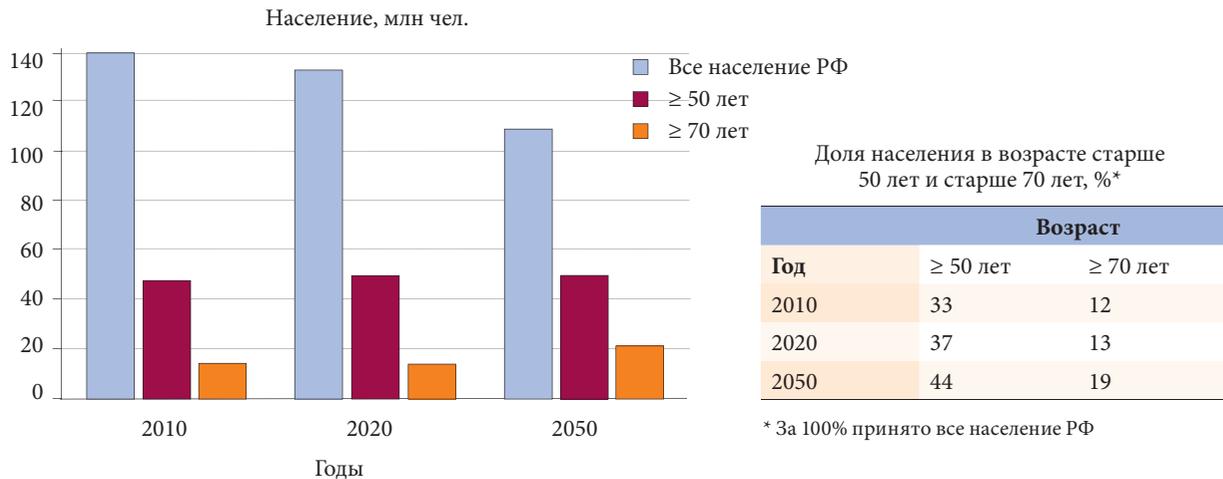


Рис. 1. Прогноз распределения населения по возрастам в РФ (2010–2050)

### Соотношение между полами

Как отмечалось выше, в группе лиц пожилого возраста преобладают женщины. В настоящее время среди населения в возрасте старше 60 лет женщин примерно на 70 млн человек больше, чем мужчин; в возрастной группе старше 80 лет – уже почти в 2 раза, а среди лиц старше 100 лет – в 4–5 раз. Соотношение между мужчинами и женщинами в преклонном возрасте меньше в более развитых регионах (71 мужчина на 100 женщин), нежели в менее развитых регионах (88 мужчин на 100 женщин). Это обусловлено региональными различиями в продолжительности жизни между полами [1].

### Здоровье и социальная нагрузка

С возрастом здоровье пожилых людей, как правило, ухудшается. А по мере увеличения численности этой группы растут и потребности в услугах по долгосрочному уходу за престарелыми. Так называемый коэффициент поддержки родителей, то есть соотношение количества лиц в возрасте 85 лет и старше к числу лиц в возрасте от 50 до 64 лет, позволяет оценить масштабы помощи, которую могут оказывать родственники пожилым членам своей семьи. В 1950 г. в мире на каждые 100 человек в возрасте 50–64 года приходилось менее 2 человек в возрасте старше 85 лет. Сейчас это соотно-

шение составляет 4:100, а к 2050 г., по прогнозам, будет уже 12:100. Это значит: вероятность того, что нагрузка на людей, которые сами уже перешагнули рубеж среднего возраста, по уходу за своими престарелыми родственниками увеличится ровно в три раза.

Итак, в результате снижения показателей рождаемости и в связи с сохраняющейся тенденцией к сокращению смертности среди взрослого населения в большинстве стран мира наблюдается процесс демографического старения. Старение населения – глобальное явление, которое затронуло или затронет каждого мужчину, женщину и ребенка в любой точке мира. Устойчивый рост доли пожилых людей в структуре населения разных стран уже сейчас существенно влияет на все области повседневной человеческой жизни. В дальнейшем старение населения будет определять развитие экономики в целом и таких ее сфер, как инвестиции, сбережения населения, потребительский рынок, рынок труда, пенсионное обеспечение, налогообложение, переход богатства, собственности и опеки от одного поколения к другому. На политической арене развитых стран эта демографическая тенденция уже сформировала мощную силу, оказывающую влияние на голоса избирателей и их представителей. Пожилые избиратели обычно читают периодическую прессу, слушают новости, изуча-

ют интересующие их проблемы и голосуют активнее (в процентном отношении), нежели любая другая возрастная группа.

В России доля людей пожилого (60–75 лет) и старческого (75–85 лет) возраста близка к показателям, фиксируемым в Западной Европе и США, и суммарно составляет около 30 млн, что превышает 20% всего населения страны (рис. 1). Таким образом, мы входим в эпоху долгожителей, когда любая активность (от интеллектуальной и социальной до политической) будет осуществляться в основном лицами, перешагнувшими порог «среднего возраста». Готовы ли мы к этому? Безусловно, хочется ответить, да. Однако необходимо понимать, что потребуются дополнительные вложения в развитие здравоохранения для создания программ сохранения здоровья населения среднего возраста и молодежи, а также серьезный пересмотр отношения к здоровью нынешнего поколения пожилых людей и всех приближающихся к этому возрастному рубежу.

### Что мы знаем о здоровье пожилых людей

С увеличением возраста человека структура заболеваемости значительно меняется: уменьшается число острых заболеваний и возрастает распространенность хронических патологий. Состояние здоровья лиц пожилого и старческо-

эндокринология



- ✓ Ишемическая болезнь сердца
- ✓ Инсульт
- ✓ Сахарный диабет 2 типа
- ✓ Рак
- ✓ Деменция
- ✓ Остеоартроз
- ✓ Остеопороз
- ✓ Перелом шейки бедра

*Рис. 2. Болезни пожилого возраста*

го возраста определяется высоким уровнем накопления патологии на фоне выраженных возрастных изменений в различных органах и системах (прежде всего почек, сердца, ЖКТ, желез внутренней секреции и др.). В целом для пожилой популяции характерна высокая заболеваемость. Самые частые патологии – сердечно-сосудистые и онкологические, а также болезни опорно-двигательного аппарата, среди которых остеопороз (ОП) занимает одну из лидирующих позиций (рис. 2). Долгое время ОП считался проявлением неминуемого старения. Сегодня это заболевание всесторонне изучается, разрабатываются новые научные программы по выявлению ранних факторов риска, исследуются возможности профилактического патогенетического лечения на ранних стадиях развития болезни.

мы отмечают у половины всех женщин, находящихся в периоде постменопаузы, а также у мужчин старших возрастных групп. Пациенты, перенесшие один остеопоротический перелом, имеют высокий риск повторных переломов, следовательно, наиболее важной целью лечения ОП является предотвращение переломов. Поскольку, как упоминалось выше, ОП протекает без характерной клинической картины вплоть до возникновения перелома, важным направлением в изучении ОП является выявление новых факторов риска развития ОП и переломов. Расширение знаний с позиций доказательной медицины даст возможность своевременно рекомендовать лечебно-профилактические мероприятия, которые снизят риск остеопоротических переломов и обеспечат необходимую активность человека в пожилом возрасте.

### **Остеопороз: этиология и патогенез**

Остеопороз – системное заболевание скелета, для которого характерны снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) и ухудшение качества кости, следствием чего является ее хрупкость и повышение риска переломов. Чаще всего клиническая картина включает триаду: боли в спине, низкоэнергетические переломы (без значительных травм; обычно позвоночника, бедра, дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела плечевой кости) и низкая минеральная плотность костной ткани. Доля генетических факторов в изменениях костной массы составляет до 60–80%, несмотря на то что МПК у взрослых отражает степень ее приобретения в процессе роста (то есть пик костной массы) [2]. Максимальный прирост МПК происходит в

возрасте от 12 до 20 лет, когда проявляются генетические особенности, гормональные эффекты, влияние окружающей среды. Взаимодействие этих факторов приводит к повышению линейного роста и стимулированию формирования основной костной массы. Любое расстройство, которое изменяет или нарушает формирование кости, повышает резорбцию кости или изменяет последовательность гормональных влияний в течение этого периода (например, нервная анорексия, дефицит гормона роста, задержка полового созревания, аменорея), приводит к снижению пика костной массы и, предположительно, к более высокому риску развития остеопороза. К пятому десятку жизни у мужчин и женщин начинается процесс потери МПК, то есть процессы костной резорбции опережают формирование костной ткани [3]. Состояния, ускоряющие активацию остеокластов (менопауза, андропауза, гипогонадизм, терапия глюкокортикоидами, длительная иммобилизация), могут способствовать дальнейшему повышению риска переломов. Кроме того, снижение функции остеобластов в конце жизни дополнительно увеличивает разрыв между процессами костного формирования и резорбции [4]. В этой связи представляется актуальным изучение процессов, протекающих в стареющей костной ткани, выявление наиболее ранних обратимых этапов и определение возможных терапевтических влияний в дальнейшем. Костная ткань динамична, в ней постоянно протекают процессы формирования и резорбции. Ежегодно замещается около 10% костной ткани. Известно, что скелет состоит на 80% из компактной костной ткани и на 20% из губчатой. Метаболические процессы в этих тканях протекают с различной скоростью. Скорость обменных процессов в губчатых костях в 4–9 раз выше, чем в кортикальных. Позвоночник, диафизы и эпифизы трубчатых костей, пяточная кость и нижняя челюсть содержат большое количество трабекулярной (губчатой) костной ткани. Ремоде-

*Остеопороз протекает бессимптомно до тех пор, пока не случится низкоэнергетический перелом. ОП – самое распространенное заболевание костной ткани: остеопоротические переломы отмечаются у половины всех женщин, находящихся в периоде постменопаузы, а также у мужчин старших возрастных групп.*

Важно подчеркнуть, что ОП протекает бессимптомно до тех пор, пока не случится низкоэнергетический перелом. ОП – самое распространенное заболевание костной ткани: остеопоротические перело-



лирование компактного и губчатого вещества кости рассматривается с позиции функционирования базисных многоклеточных единиц (basic multicellular unit) или костных ремоделирующих блоков (bone remodeling unit). Блок костного ремоделирования формируется в локусе перестройки костной ткани и представляет собой группу из согласованно функционирующих клеток, которые также называют «преобразующими блоками», состоящими из остеокластов, остеобластов, активных мезенхимальных клеток и микрососудов. Остеокласты происходят из гемопоэтических предшественников в костном мозге, а остеобласты образуются в результате дифференциации мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [5]. Согласованные дифференциации этих двух клеточных линий во время активного ремоделирования костной ткани отчасти обеспечивается МСК, которые являются источником целого ряда цитокинов, влияющих на этот процесс.

Было отмечено, что остеопороз и ожирение взаимосвязаны. Они имеют общие мезенхимальные стволовые клетки-предшественники для адипоцитов и остеобластов. Распространенность обоих заболеваний увеличивается с возрастом больного. Более 40 лет назад французский исследователь Пьер Моньер (Pierre J. Meunier) изучал биопсию гребня подвздошной кости у 81 пожилой женщины и обнаружил, что образцы костного мозга у женщин с остеопорозом содержали большее количество жировых клеток, чем у здоровых молодых людей [6]. Этот вывод был подтвержден в последующих исследованиях, которые показали увеличение ожирения костного мозга у женщин в постменопаузе с остеопорозом, а также наличие отрицательной ассоциации между жиром костного мозга и скоростью формирования кости [7, 8, 9]. Несмотря на эти наблюдения, буквально до недавнего времени жировая инфильтрация в костном мозге считалась незначительной частью нормального процесса старения, на которую

не обращали внимание в клиническом и научном аспекте. Лишь в относительно небольшом количестве исследований была рассмотрена взаимосвязь между жировой массой тела и различными видами костной ткани (трабекулярная и кортикальная) с использованием 3D-методов для оценки кости, например компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [10].

Сегодня проведение МРТ оказывает дополнительную помощь в ранней диагностике изменений в подвздошной кости. Этот неинвазивный метод позволяет точно определить количество жировых клеток в костном мозге во всем скелете. Феликс Верли (Felix W. Wehrli) и соавт. впервые предложили присваивать пожилым женщинам с низкой МПК дополнительный риск переломов в случае выявления при оценке методом МРТ увеличенного количества жира в костном мозге тел позвонков [10]. Дитер Шеллингер (Dieter Schellinger) и соавт., проводившие исследование с помощью ядерно-магнитного резонансного исследования (ЯМР), также обнаружили повышение ожирения костного мозга у пожилых женщин с остеопорозом [11]. Дэвид Йен (David K.W. Yeung) и его коллеги из Китайского университета Гонконга недавно показали: женщины в постменопаузе имеют более чем в два раза больше жира в костном мозге по сравнению с женщинами в пременопаузе; у женщин с низкой МПК и остеопорозом значительно больше выражена жировая инфильтрация костного мозга, чем у женщин с нормальной МПК [12]. Эти исследования представляют собой доказательство того, что жировая инфильтрация в костном мозге связана с развитием хрупкости костей.

Таким образом, по мере старения организма состав тела, как и состав костного мозга, изменяется в пользу увеличения адипоцитов. В костном мозге повышается активность остеокластов и снижается функция остеобластов, в результате развивается остеопороз.

Недавние исследования продемонстрировали, что вторичные причины остеопороза, такие как сахарный диабет, избыток глюкокортикоидов (экзогенный или эндогенный) и иммобилизация, также связаны с ожирением костного мозга.

*По мере старения организма состав тела, как и состав костного мозга, изменяется в сторону увеличения адипоцитов. В костном мозге повышается активность остеокластов и снижается функция остеобластов, в результате развивается остеопороз.*

#### **Функции адипоцитов в костном мозге**

В последнее время тщательное изучение и анализ жировой ткани в составе костной началось как на молекулярном, так и на клиническом уровне. Несколько исследований рассмотрели функции адипоцитов в костном мозге. Так, было показано, что МСК костного мозга, взятые у постменопаузальных пациенток с остеопорозом, выделяют больше маркеров дифференциации для адипоцитов, чем у пациенток без остеопороза [13]. При этом большее количество МСК вступало в программы дифференциации адипоцитов, а не остеобластов [14]. Важно отметить, что адипоциты в костном мозге могут не только подавлять остеобластогенез, но и способствовать резорбции кости, поскольку костно-мозговые адипоциты так же, как и адипоциты любой другой локализации, выделяют провоспалительные цитокины, способные стимулировать остеокласты [15]. Взаимодействие между эстрогенами (гормоны, играющие ключевую роль в здоровье костей) и адипоцитами во многом определяет баланс костной ткани (рис. 3) [16]. Р. Брюс Мартин (R. Bruce Martin) и соавт. [17] показали, что у крыс после овариэк-

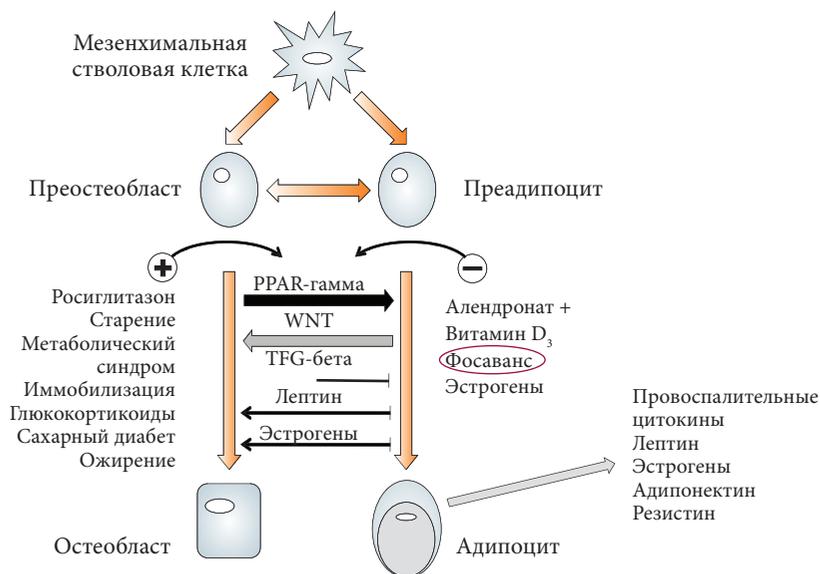


Рис. 3. Влияние различных факторов на адипоцитогенез в костном мозге\*

\* Адаптировано из [16]

томии была обнаружена выраженная инфильтрация адипоцитами костного мозга, что подтверждает важную роль эстрогенов в регулировании количества адипоцитов. В то же время ароматаза в жировых клетках костного мозга способна обеспечивать превращение тестостерона в эстрон и эстрадиол, которые, в свою очередь, могут сдерживать процессы резорбции кости [18].

пример, некоторые тиазолидиндионовые производные, которые могут активировать PPAR-гамма, приводят к ожирению костного мозга, но без изменения МПК.

### Активация пути адипоцитогенеза в костном мозге – активация PPAR-гамма 2

Как видно из рисунка 3, ядерные рецепторы гамма, активируемые пероксисом 2 (PPAR-гамма 2), являются доминирующим регулятором адипогенеза в костном мозге. Активация PPAR-гамма 2 способствует дифференциации МСК в адипоциты, а не в остеобласты [19]. Подтверждение ключевой роли PPAR-гамма в распределении клеток-предшественников – МСК – в адипоциты, получили Тору Акуне (Toru Akune) и соавт. [20], показав, что PPAR-гамма-недостаточность привела к увеличению остеобластогенеза в эксперименте *in vitro* и увеличению объема трабекулярной костной ткани в естественных условиях. Кроме того, лечение диабета у взрослых мышей с применением росиглитазона (повышает чувствительность к инсулину, активируя PPAR-гамма) привело к значительному ухудшению в тра-

бекулярной архитектуре, снижению формирования костей и увеличению ожирения костного мозга [21]. В последнее время подобная активность росиглитазона была подтверждена и у больных сахарным диабетом 2 типа, получавших росиглитазон в качестве сахароснижающей терапии, что привело к достоверному увеличению числа переломов [22]. Мыши с преждевременным старением (мутация SAMP6) также показывают почти идентичные модели жировой инфильтрации костного мозга с нарушениями формирования костной ткани [23]. Такая же картина была отмечена в модели диабетических мышей с инсулинопенией [24].

Таким образом, пожилой возраст или процессы, ускоряющие старение, а также применение росиглитазона приводят к значительному ожирению костного мозга через активацию PPAR-гамма 2 пути адипогенеза, дефектам формирования костной ткани и увеличению риска переломов.

### Возможность остановить старение

В недавно опубликованном обзоре, посвященном взаимосвязям между жировой тканью и костной, обсуждалось значение использования различных терапевтических агентов для изменения баланса «остеобласт – адипоцит», чтобы предотвратить развитие остеопороза/старения и ожирения костного мозга [25]. Рассматривался также вопрос о возможных антагонистах PPAR-гамма 2 с точки зрения предотвращения ускоренного адипогенеза в костном мозге. Известно, что препараты для лечения остеопороза делятся в соответствии с механизмом их действия на препараты с преимущественным антирезорбтивным действием или стимулирующим рост костной ткани. К антирезорбтивным препаратам относят эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, кальцитонин и бисфосфонаты, основной механизм которых – снижение активности остеокластов. Ко второму типу лекарственных средств,

*Пожилой возраст или процессы, ускоряющие старение, а также применение росиглитазона приводят к значительному ожирению костного мозга через активацию PPAR-гамма 2 пути адипогенеза, дефектам формирования костной ткани и увеличению риска переломов.*

Простое присутствие жира в костном мозге не означает, что адипоциты могут полностью перекрывать путь дифференциации предшественникам остеобластов. На-



Таблица 1. Сравнительная характеристика эффективности воздействия антиостеопорозных препаратов на старение/ожирение костного мозга

Лекарство	Остеобласт	Адиipoцит	Остеокласт
Бисфосфонаты (только для алендроната и ризедроната)	↑ дифференцирование ↑ активность ↓ апоптоз	↓ дифференцирование полностью подавляет переход МСК* в адипоциты	↓ дифференцирование ↓ активность ↑ апоптоз
Кальцитонин			↓ активность ↑ апоптоз
Паратиреоидный гормон	↑ активность ↑ выживаемость ↑ дифференцирование	↓ дифференцирование	↑ активность
Селективные модуляторы рецепторов эстрогена			↓ дифференцирование ↓ активность
Стронций ранелат	↑ активность ↑ дифференцирование		↓ активность ↓ выживаемость
Витамин D	↑ активность ↑ дифференцирование ↓ апоптоз	↓ дифференцирование ↓ переход МСК в адипоциты	↓ активность

\* МСК – мезенхимальные стволовые клетки костного мозга

анаболического характера, относят препараты паратиреоидного гормона, витамин D и стронция ранелат, которые проявляют свой эффект, увеличивая дифференцировку и выживаемость остеобластов [26].

В отношении рассматриваемых в данной статье клинических вариантов остеопороза, связанных со старением/прогрессированием ожирения костного мозга, известно: дополнительно к увеличенной деятельности остеокластов главным патофизиологическим механизмом старения является сокращение количества остеобластов за счет интенсивного процесса адипоцитогенеза в костном мозге [25, 27]. Для некоторых препаратов уже подтвержден эффект антирезорбтивных агентов на дифференцирование МСК костного мозга. Эстрогены и только два представителя из класса бисфосфонатов – алендронат и ризедронат – снижают дифференцировку МСК костного мозга в адипоциты, одновременно увеличивая остеобластогенез и снижая (дополнительный эффект) апоптоз остеобластов [28, 29]. Кальцитонин и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов не имеют доказанных эффектов на адипогенез и остеобластогенез.

В клинических исследованиях эффект снижения адипоцитогенеза был показан при применении трансдермальной системы доставки эстрогенов (препарат заместительной гормональной терапии) [30].

Потенциальный анаболический эффект алендроната и ризедроната был ранее частично изучен, поскольку они являются антирезорбтивными агентами с дополнительным эффектом на остеобластогенез [31]. Доказательством анаболического эффекта алендроната является увеличение на фоне терапии кортикальной костной ткани. Это может быть объяснено дополнительным усилением остеобластогенеза под действием алендроната [32, 33]. На сегодняшний день есть новые доказательства анаболического эффекта алендроната, направленного на улучшение прочности костной ткани, – это влияние на дифференцировку клеток-предшественниц остеобластов в костном мозге и подавление адипоцитогенеза, то есть старения/ожирения костного мозга. В поддержку этого терапевтического направления недавно было показано, что алендронат может замедлить адипогенез и увеличить остеогенез подавлением адипоцитогенного транскрипционного фактора – PPAR-гамма 2 – в чело-

веческих мезенхимальных стволовых клетках костного мозга, иными словами – отсрочить или замедлить старение костной ткани (рис. 3) [34].

Эти результаты – первая демонстрация превосходной эффективности алендроната в снижении прогрессии адипоцитогенеза в костном мозге человека в естественных условиях. Регулируя количество жира в пределах костного мозга и одновременно стимулируя процессы дифференцировки остеобластов, алендронат способствует улучшению качественного состава костной ткани, ее обновлению, снижению количества накопленных микроповреждений. Это благоприятное терапевтическое воздействие алендроната на костную ткань на сегодняшний день уникально, так как соответствует механизму естественных защитных процессов, протекающих в здоровой молодой костной ткани под действием эстрогенов, что принципиально важно в аспекте влияния на процессы старения.

Хотя действие анаболических агентов на остеобластогенез известно, их влияние на предотвращение интенсивного перехода МСК в адипоцитогенез, а следовательно, и на процесс старения

эндокринология



Рис. 4. Механизмы и фазы отклонений стареющего фенотипа от здорового

кости до сих пор не выявлено (табл. 1). Исключениями из этой группы являются паратиреоидный гормон, для которого показан частичный эффект подавления адипоцитогенеза, и витамин D.

В настоящее время обсуждается вопрос, можно ли разделить два процесса – старение без болезней и старение, непосредственно связанное с такими заболеваниями,

назвать продолжавшийся 40 лет Балтиморский проект по старению (Baltimore Longitudinal Study on Aging, 1958–1998) Национального института старения США, в рамках которого велись регулярные исследования множества параметров у здоровых индивидумов. Поскольку возрастная динамика показателей весьма варьирует от индивидуума к индивидууму, практически невозможно оценить «степень старения» отдельного человека, основываясь на измерении одного или нескольких биохимических, физиологических или физических показателей. Однако удалось выявить закономерность, которая встречается с заметной частотой и, возможно, действительно имеет отношение к большому количеству процессов, протекающих в стареющем организме. Такой закономерностью является дефицит витамина D.

### Дефицит витамина D – причина или следствие старения

Нарушение образования гормонов и их дефицит являются важ-

ными причинами многих заболеваний человека. Дефицит одного из них – D-гормона (чаще обозначается как дефицит витамина D), обладающего широким спектром биологических свойств и участвующего в регуляции многих важных физиологических функций, – также имеет серьезные негативные последствия и лежит в основе целого ряда патологических состояний, заболеваний и, возможно, старения.

Витамин D – жирорастворимый витамин, существующий в двух формах: витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол) – поступает в организм человека путем абсорбции в двенадцатиперстной и тонкой кишке из пищевых продуктов – и витамин D<sub>3</sub> (колекальциферол) – образуется в коже из 7-дегидрохolesterolа под воздействием солнечного ультрафиолетового излучения. Витамин D<sub>3</sub> – прогормон, из которого образуются все его активные метаболиты. Выработка витамина D<sub>3</sub> зависит от выраженности кожной пигментации, широты расположения региона, продолжительности дня, времени го-

*Фосаванс – единственный препарат для терапии и профилактики остеопороза, сочетающий мощное антирезорбтивное и анаболическое действие.*

как рак, болезни сердца и сосудов, остеопороз, остеоартрит, сахарный диабет, и с рядом нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др.) (рис. 4). Наиболее существенной попыткой решить этот вопрос путем наблюдений можно



да, погодных условий и от площади кожного покрова, не прикрытого одеждой и находящегося в зоне солнечного излучения [35]. Например, в странах, расположенных на северных широтах, зимой большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой, и в период с октября по март синтез витамина  $D_3$  практически отсутствует. Другой важный источник витамина  $D$  – пищевые продукты, особенно богата витамином  $D_2$  жирная рыба, такая как сельдь, скумбрия, лосось. Из-за резко изменившейся во второй половине прошлого века демографической ситуации в мире, дефицит витамина  $D_3$  стал преобладающим и выявляется у большинства лиц пожилого возраста. С возрастом уменьшается время пребывания на солнце, снижается способность кожи синтезировать витамин  $D_3$ . Установлено, что у людей в возрасте 65 лет и старше отмечается 4-кратное снижение способности образования витамина  $D_3$  в коже. В связи с ослаблением функции почек падает уровень вырабатываемого в почках активного метаболита витамина  $D$  –  $1,25(OH)_2D$ , что способствует широкой распространенности дефицита витамина  $D$  среди пожилых людей. Таким образом, дефицит витамина  $D_3$  рассматривают в тесной связи с нарушениями функций почек и возрастом, в том числе с количеством лет, прожитых женщиной после наступления менопаузы. В частности, данные российских исследований продемонстрировали широкую распространенность дефицита витамина  $D_3$  среди постменопаузальных женщин в г. Москве и пожилых жителей Уральского региона [35]. В связи с тем что витамин  $D_3$  является субстратом для фермента 1-альфа-гидроксилазы, а скорость его превращения в активный метаболит пропорциональна уровню субстрата в сыворотке крови, снижение этого показателя до уровня  $< 30$  нг/мл нарушает образование адекватного количества его активного метаболита. Согласно современным представлени-

ям, гиповитаминоз  $D$  определяют при уровне витамина  $D_3$  в сыворотке крови  $100$  нмол/л ( $40$  нг/мл),  $D$ -витаминная недостаточность фиксируется при  $50$  нмол/л, а  $D$ -дефицит – при  $< 25$  нмол/л ( $10$  нг/мл) [36]. Дефицит витамина  $D_3$  может также быть обусловлен многими хроническими заболеваниями и состояниями, такими как синдром мальабсорбции, болезнь Крона, а также наблюдается при состояниях после субтотальной гастрэктомии или обходных операций на кишечнике, недостаточной секреции поджелудочной железой пищеварительных ферментов, циррозе печени, врожденной атрезии желчного протока, нефрозах, длительном применении противосудорожных (антиэпилептических) препаратов. Проведенные в последние годы масштабные исследования позволили выявить статистически значимую корреляцию между дефицитом витамина  $D_3$  и распространенностью ряда заболеваний, не связанных с патологией костной ткани, но коррелирующих с пожилым возрастом, то есть связанных со старением. В частности, были получены данные о достаточно выраженной взаимосвязи между дефицитом витамина  $D_3$  и сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. Так, описано 16 различных видов злокачественных опухолей, развитие которых коррелирует с низкой инсоляцией, а их распространенность повышается при дефиците или недостаточности синтеза в коже витамина  $D$ . Речь идет о раке молочной железы, толстой и прямой кишки, матки, пищевода, яичника, хондросаркомы и неходжкинской лимфомы, о раке мочевого пузыря, желчного пузыря, желудка, поджелудочной и предстательной железы, почки, яичка и влагалища [36]. У пожилых людей наблюдается уменьшенное усвоение кальция и сниженные уровни витамина  $D_3$  в сыворотке крови. Поскольку витамин  $D$  необходим для достаточной абсорбции кальция в кишечнике и нормального костного метаболизма, его хронический

недостаток вызывает вторичный гиперпаратиреоз и, как следствие, активацию костного метаболизма и быструю потерю костной массы. В связи с этим, согласно клиническим рекомендациям, пациенты старше 65 лет должны получать минимум  $400$  МЕ витамина  $D_3$  в день, а в тех случаях, когда имеется вероятность развития

*Препарат Фосаванс – действительно эффективное лекарство от старения костной ткани, поскольку оно способствует улучшению количественного и качественного состава костной ткани, ее обновлению, снижению количества накопленных микроразрывов и предотвращает старение/ожирение костного мозга.*

дефицита витамина  $D$  (пациенты, ведущие малоподвижный образ жизни или не выходящие из дома) или дефицит витамина  $D$  лабораторно подтвержден, рекомендуемая для приема доза витамина  $D_3$  составляет  $800$  МЕ в день [35]. Недавно опубликованный метаанализ продемонстрировал, что добавление витамина  $D_3$  в дозе  $400$  МЕ в день и выше уменьшает риск переломов на  $26\%$  [37]. Классическое понимание механизмов действия витамина  $D_3$  на кости включает косвенное воздействие на поглощение кальция в кишечнике с последующей нормализацией содержания паратгормона в сыворотке крови [38]. Совершенно новые аспекты действия витамина  $D_3$  были недавно продемонстрированы в исследованиях. Доказательства того, что витамин  $D_3$  действительно имеет более сложное действие в стареющей кости, подтверждают гипотезу о возможном взаимном влиянии старения и дефицита витамина  $D_3$ . Во-первых, витамин  $D$ , как показали данные исследований, увеличи-



чивает формирование новой костной ткани у стареющих животных, усиливая остеобластогенез в стареющей костной ткани [39]. Во-вторых, витамин D предотвращает апоптоз остеобластов, что было продемонстрировано также *in vitro* [40]. Наконец, витамин D в костном мозге предотвращает и останавливает адипогенез через влияние на выраженность экспрессии гена PPAR-гамма 2 у стареющих мышей, одновременно стимулируя гены остеогенеза, то есть регулирует старение костной ткани всеми возможными путями (рис. 3) [41]. Эти исследования, коррелирующие с клиническими доказательствами, подтверждают важность приема витамина D<sub>3</sub> как ключевого момента лечения и профилактики остеопороза у пожилых людей для восполнения массы кости и качества кости и как прекрасного дополнения к препаратам антирезорбтивного ряда, особенно к алендронату, что максимально оптимизирует остеобластогенез и одновременно минимизирует адипогенез, уменьшая выраженность PPAR-гамма 2 (табл. 1). Однако также недавними исследованиями было доказано, что дозы активного метаболита ви-

сокакачественной новой костной ткани (увеличение толщины трабекулярной и более низкой пористости кортикальной ткани), что уменьшит риск перелома. С точки зрения нормальной физиологии костной ткани этот эффект достигается только в том случае, если остеобласты в состоянии

ны со старением костной ткани и увеличивают риск переломов у пожилых людей.

При выборе оптимального пути лечения или профилактики остеопороза необходимо учитывать особенности каждого пациента, понимать, какие клеточные механизмы вовлечены в процесс ста-

*Препарат Фосаванс содержит 70 мг оригинального алендроната и 2800 МЕ витамина D<sub>3</sub> (кратность приема – 1 раз в неделю).*

нормально функционировать, именно поэтому необходимо в первую очередь снижать обусловленную старением активность остеокластов. Кроме этого, должен быть устранен токсический эффект ожирения костного мозга, по возможности на самых ранних этапах, так, чтобы формирование остеобластов и их деятельность могли осуществляться обычным образом или даже увеличиться. Итак, на сегодняшний день любые препараты из антиостеопорозной терапии, для которых не доказано влияние на адипоцитарное звено в костном мозге, не могут являться препаратами первого выбора, а могут быть использованы только как вторая линия терапии и в сочетании с витамином D<sub>3</sub> [43].

рения, и для достижения эффективного лечения обязательно обеспечивать влияние на большинство этих механизмов (табл. 1).

Сегодня действие многих имеющихся в распоряжении врача препаратов направлено только на регулирование резорбции костной ткани или только на стимуляцию роста костной ткани. Однако современные исследования уже положили начало развитию нового направления в лечении и профилактике остеопороза, сочетающего комбинацию двух агентов, обладающих взаимопотенцирующим действием.

Препарат, сочетающий мощный антирезорбтивный и анаболический аспекты терапии и профилактики остеопороза, сегодня представлен в единственном числе – это препарат Фосаванс, содержащий 70 мг оригинального алендроната и 2800 МЕ витамина D<sub>3</sub> (кратность приема – 1 раз в неделю). Представляется, что это действительно эффективное лекарство от старения костной ткани, поскольку оно способствует улучшению количественного и качественного состава костной ткани, ее обновлению, снижению количества накопленных микроразрывов и предотвращает старение/ожирение костного мозга. Фосаванс по праву является препаратом первого выбора для терапии и профилактики постменопаузального остеопороза, глюкокортикоидного остеопороза и остеопороза у мужчин. ☪

*Фосаванс является препаратом первого выбора для терапии и профилактики постменопаузального остеопороза, глюкокортикоидного остеопороза и остеопороза у мужчин.*

тамина 1,25(OH)<sub>2</sub>D, превышающие физиологические и полученные извне в качестве добавок к терапии, наоборот, стимулируют костную резорбцию за счет выраженной активации остеокластов [42].

Таким образом, современные цели лечения и профилактики остеопороза у пожилых людей должны включать формирование вы-

## Заключение

Старение человека сопряжено со многими процессами, происходящими в ключевых метаболических системах, среди которых и костная ткань. Кость – активная ткань, которая не только выполняет чисто механическую функцию каркаса (поддерживает тело), но является также активным метаболическим органом с многократным гормонально-, пара- и аутокринным клеточным взаимодействием. Показано, что регулирование клеточного дифференцирования мезенхимальных стволовых клеток, активация адипоцитогенеза и увеличение активности остеокластов связа-

Предотвращение  
остеопоротических  
переломов

2800 МЕ  
Витамина Д

**ФОСАВАНС®**

алендронат/колекальциферол

## Единственный способ лечения остеопороза, который обеспечивает:

- доказанное предотвращение переломов бедра и позвоночника плюс 2800 МЕ витамина D
- в 1 таблетке для приема 1 раз в неделю



Реальный  
размер таблетки

### Фосаванс® показания к применению:

- Лечение остеопороза у женщин в постменопаузе для предупреждения развития переломов (в том числе переломов бедра и компрессионных переломов позвоночника) и обеспечения адекватного поступления витамина D.
- Лечение остеопороза у мужчин для предотвращения возникновения переломов и обеспечения адекватного поступления витамина D. <sup>(1)</sup>

### Противопоказания:

Заболевания пищевода, замедляющие его опорожнение, неспособность больного оставаться в вертикальном положении в течение 30 минут; Гиперчувствительность к любому компоненту препарата; Гипокальциемия; Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 35 мл/мин); Беременность и грудное вскармливание; Детский возраст (до 18 лет); Тяжелый гипопаратиреоз; Тяжелый дефицит витамина D; Мальабсорбция кальция. <sup>(1)</sup>

В постмаркетинговой клинической практике у пациентов, принимающих бисфосфонаты для лечения остеопороза, в некоторых случаях отмечались боли в костях и/или мышечные боли. Симптомы наблюдались от одного дня до нескольких месяцев от начала лечения. В случае усиления боли лечение следует прекратить. У большинства пациентов наблюдалось уменьшение симптомов после прекращения лечения. <sup>(2)</sup>

Описаны случаи остеонекроза челюсти, обычно связанного с предшествующей экстракцией зуба и/или локальной инфекцией, часто с замедленным заживлением, у пациентов, принимающих бисфосфонаты. <sup>(1)</sup>

### Литература:

1. Инструкция по применению препарата Фосаванс®
2. Worldwide Product Circular for FOSAVANCE, 2007.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению.

ФОСАВАНС® – зарегистрированная торговая марка компании «Мерк и Ко., Инк.»



Адрес: 21059, г. Москва, пл. Европы, д. 2  
Гостиница Рэдиссон/Славянская  
Южное крыло, 2-й этаж  
Тел: 7 (495) 941-82-75  
Факс: 7 (495) 941-82-76  
www.merck.com, www.msd.ru  
10-10-FSV-2009-RUCA-09(W-1224165J)



<sup>1</sup> Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова,  
кафедра  
эндокринологии  
ФППОВ  
<sup>2</sup> Больница  
Центросоюза РФ,  
Москва

# Современные методы лечения узлового зоба

Т.В. ЧЕРНЫШОВА<sup>1</sup>, Д.В. ЛУКЪЯНЧЕНКО<sup>2</sup>,  
д. м. н., проф. Н.А. ПЕТУНИНА<sup>1</sup>, Н.Э. АЛЬТШУЛЕР<sup>1</sup>

*Целью исследования являлось: 1) оценка динамики размеров узловых образований при длительном динамическом наблюдении; 2) оценка эффективности хирургического лечения узлового коллоидного зоба (УКЗ) в зависимости от объема оперативного вмешательства; 3) определение круга показаний и оценка эффективности интерстициальной лазерной фотокоагуляции узлового коллоидного зоба в ходе проспективного наблюдения за группой пациентов.*

*При динамическом наблюдении 40 пациентов по поводу УКЗ отмечался рост узловых образований в среднем на 20% от исходного объема узла за 10 лет. Темп роста объема узлов можно охарактеризовать как медленный.*

*При проведении ретроспективного анализа отдаленных результатов лечения 80 пациентов, прооперированных по поводу УКЗ, выявлено: рекомендуемым объемом оперативного вмешательства в плане предотвращения количества рецидивов узлового зоба в отдаленный послеоперационный период является радикальное хирургическое лечение (тиреоидэктомия, предельно субтотальная резекция щитовидной железы).*

*При применении интерстициальной лазерной фотокоагуляции (ИЛФ) 36 пациенткам отмечалось уменьшение объема узловых образований у 31 больной (86%): на 28-й неделе наблюдения – на 69% от исходного объема узла (в 2,3 раза), на 84-й неделе – на 81% (в 2 раза). У 5 пациенток (14%) динамики объема узлового образования выявлено не было. На основании полученных данных сделан вывод: ИЛФ может рассматриваться как альтернатива хирургическому вмешательству при УКЗ у пациентов с высоким операционным риском при наличии относительных показаний к операции в виде больших размеров узла (более 4 мл) и настоящем желании пациентов, обусловленном косметическим дефектом.*

## Введение

Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) являются весьма распространенной эндокринной патологией, которой страдают до 40% населения, и представляют собой большую клиническую проблему [1, 2]. Узловой зоб – это собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования щитовидной железы (1 см и более), выявляемые с помощью пальпации и визуализирующих инструментальных методов диагностики, чаще всего ультразвукового исследования. По данным мировой литературы, в структуре такого собирательного понятия, как «узловой зоб», 40–60% составляет узловой коллоидный, в разной степени пролиферирующий зоб, 10–15% – гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита, 5–10% – аденомы щитовидной железы, 3–5% – кисты, 1–10% наблюдений – рак щитовидной железы [2]. Среди применяемых вариантов тактики ведения пациентов с узловым коллоидным пролиферирующим зобом наряду с динамическим наблюдением (при образованиях небольшого размера без нарушений функции щитовидной железы) используются хирургические методы лечения, а также альтернативные методы терапии (интерстициальная лазерная фотокоагуляция, алкогольная абляция и другие виды малоинвазивной деструкции узловых образований) [3, 4, 5]. Однако эффективных методов лечения узлового зоба на се-



годняшний момент не существует, а отношение к используемому – неоднозначное.

В связи с вышеизложенным *целями исследования* являлись:

- оценка динамики размеров узловых образований при длительном динамическом наблюдении;
- оценка эффективности хирургического лечения узлового коллоидного зоба в зависимости от объема оперативного вмешательства;
- определение круга показаний и оценка эффективности интерстициальной лазерной фотокоагуляции узлового зоба в ходе проспективного наблюдения за группой пациентов.

### **Материалы и методы** **Динамическое наблюдение** **пациентов с узловым коллоидным зобом**

Нами был проведен ретроспективный анализ данных 40 пациентов, находившихся под динамическим наблюдением по поводу узлового коллоидного зоба (УКЗ) (городская поликлиника № 131, г. Москва). Период наблюдения составил 10 лет (1998–2008). Все пациенты были женского пола. Средний возраст составил 38,4 ± 2,3 лет. В связи с известными рисками естественного течения УКЗ оценивалась динамика объема щитовидной железы и узловых образований согласно данным УЗИ, а также динамика уровня тиреоидных гормонов. Все пациенты в этой группе имели исходно нормальный объем щитовидной железы (средний объем щитовидной железы составил 14,7 ± 0,88 мл). Данных об изменении объема щитовидной железы в исходе периода наблюдения получено не было (среднее значение 14,9 ± 0,91 мл). Все пациенты в данной группе имели нормальный уровень ТТГ (2,5 ± 0,44 мМЕ/л – в 1998 г., 2,6 ± 0,35 мМЕ/л – в 2008 г.).

### **Оценка эффективности** **хирургического лечения** **узлового коллоидного зоба**

В целях определения эффективности хирургического лечения УКЗ нами была поставлена задача оце-

нить корреляцию между объемом оперативного вмешательства и количеством рецидивов УКЗ.

Для этого мы провели ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения 80 пациентов, прооперированных по поводу УКЗ и находившихся под наблюдением в городской поликлинике № 131 (Москва). Период наблюдения составил 10 лет (1998–2008). Все пациенты – женского пола, средний возраст – 42,6 ± 2,1 года. На дооперационном этапе все пациентки были обследованы по стандартной методике дифференциально-диагностического поиска при узловом зобе. 17 больных (42,5%) предъявляли жалобы на чувство дискомфорта в области передней поверхности шеи. Средний объем щитовидной железы составил 25,8 ± 2,4 см<sup>3</sup>. В послеоперационном периоде все пациентки получали заместительную гормональную терапию препаратами левотироксина по поводу гипотиреоза (от субклинического до манифестного) вне объема оперативного вмешательства. Средний уровень ТТГ в 1998 г. составил 1,9 ± 0,26 мМЕ/л, в 2008 г. – 2,1 ± 0,26 мМЕ/л. В зависимости от вида проведенного оперативного вмешательства все пациенты были разделены на 2 группы:

- объем оперативного вмешательства – субтотальная резекция щитовидной железы, тиреоидэктомия (40 человек);
- объем оперативного вмешательства – органосохраняющая резекция доли щитовидной железы либо гемитиреоидэктомия (40 человек).

Под рецидивом понимали выявление узлов в ткани щитовидной железы в различные сроки после проведенного оперативного лечения.

### **Оценка эффективности** **интерстициальной лазерной** **фотокоагуляции узлового** **зоба**

Под наблюдением находились 36 пациенток в возрасте от 28 до 52 лет (средний возраст 38,4 ± 2,4 года) с узловым коллоидным зобом. Критериями отбора для

включения в исследование являлись: наличие относительных показаний для оперативного лечения по поводу узлового коллоидного зоба, наличие медицинских противопоказаний к оперативному лечению либо категорический отказ пациентки от операции, настоятельное желание пациентки осуществить лечение с косметическими целями. Обязательным условием являлось исключение злокачественного характера образования путем проведения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Гистологический тип опухоли определялся по классификации ВОЗ [6]. На первом этапе все пациентки были обследованы по стандартной методике дифференциально-диагностического поиска при узловом зобе, включающей в себя выявление жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование с пальпацией щитовидной железы, ультразвуковое исследование щитовидной железы, определение уровня тиреоидных гормонов (тиреотропный гормон, свободный тироксин), тонкоигольную аспирационную биопсию. 11 пациенток имели жалобы на чувство дискомфорта в области передней поверхности шеи. Все пациентки, включенные в исследование, имели нормальную функцию щитовидной железы (средний уровень ТТГ составил 2,5 ± 1,4 мМЕ/л). Средний объем щитовидной железы на начало исследования составил 21,3 ± 1,4 мл. Средний объем узловых образований – 6,9 ± 1,16 мл. На втором этапе всем пациенткам была выполнена интерстициальная лазерная фотокоагуляция (ИЛФ) посредством введения в центральную зону узлового образования щитовидной железы пункционной иглы с имеющимся внутри световодом. Данное вмешательство проводилось с использованием аппарата «Скальпель лазерный программируемый трехрежимный портативный одноволновый ЛСП "ИРЭ-Полус"». Мощность воздействия составила 3–5 Вт, длительность воздействия – 6–10 минут. Данные пара-

Эндокринология



метры, а также кратность воздействия (от 2 до 5 раз с интервалом в две недели) определялись индивидуально, в зависимости от локализации, размеров, а также характера содержимого узлового образования.

На третьем этапе исследования проводилось динамическое наблюдение общей продолжительностью 24 месяца. В качестве критерия оценки эффективности ИЛФ был выбран объем узловых образований щитовидной железы и его динамика на протяжении всего периода наблюдения. Оценка эффективности ИЛФ производилась на контрольных осмотрах (на 28-й, 42-й, 84-й, 126-й и 168-й неделях). Определение величины объема узловых образований осуществляли на основании данных УЗИ щитовидной железы. На протяжении всего периода наблюдения изменений в динамике объема щитовидной железы выявлено не было (средний объем щитовидной железы на 168-й неделе исследования составил  $20,3 \pm 1,1$  мл), уровень тиреоидных гормонов оставался нормальным ( $2,9 \pm 0,9$  мМЕ/л). Исходно средний объем узловых образований составил  $6,9 \pm 1,12$  мл, на 168-й неделе наблюдения –  $1,1 \pm 0,37$  мл. Локального изменения и деформации окружающей ткани щитовидной железы не отмечалось. При контрольной неаспирационной пункционной биопсии с последующим цитологическим исследованием (на 42-й, 126-й неделях) в зоне деструкции определялся коллоидный, в разной степени пролиферирующий зоб (признаков атипии не выявлено). Все манипуляции проводились без местного обезболивания, что свидетельствует о хорошей переносимости процедуры.

### Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакетов программ Excel, StatSoft Statistica v6.0 Multilingual и SPSS 11.0. Каждая из переменных аппроксимировалась кривой нормально-го распределения. Доля пропу-

щенных значений составила 0%. Использовались следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса; проверка равенства генеральных дисперсий с помощью критериев Фишера и Кохрэна; t-критерий для зависимых выборок. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение Динамическое наблюдение

При ретроспективном анализе данных динамического наблюдения пациентов с узловым зобом выявлен рост узловых образований в среднем на 20% от исходного объема узла за 10 лет (средний объем узла составил  $2,9 \pm 0,9$  мл в 1998 г. и  $3,6 \pm 1,08$  мл – в 2008 г.) ( $p < 0,05$ ). В данной группе пациентов повторные ТАБ не проводились.

Естественное течение узлового зоба предполагает наличие следующих рисков: развитие функциональной автономии ЩЖ с тиреотоксикозом (особенно в регионах с сохраняющимся дефицитом йода в питании), а также относительно небольшой риск значительного увеличения ЩЖ со сдавлением окружающих органов и/или формированием косметического дефекта [1, 2]. В нашем исследовании данных о развитии функциональной автономии, как компенсированной, так и декомпенсированной, получено не было. Данный факт может быть обусловлен небольшой выборкой пациентов, а также относительно «молодым» возрастом группы ( $38,4 \pm 2,3$  лет). В группе отсутствовали провоцирующие факторы в виде терапии антиаритмиками, введения контрастных веществ. С учетом внедрения массовой йодной профилактики, что привело к изменению уровня потребления йода в этот период, возникает вопрос об адекватности реализации программы йодной профилактики. Данных о

развитии симптомов сдавления окружающих органов не получено, показаний к оперативному лечению в данной группе пациентов не было. Опираясь на указанные данные, можно сделать заключение о медленном прогрессировании УКЗ при динамическом наблюдении.

### Хирургическое лечение

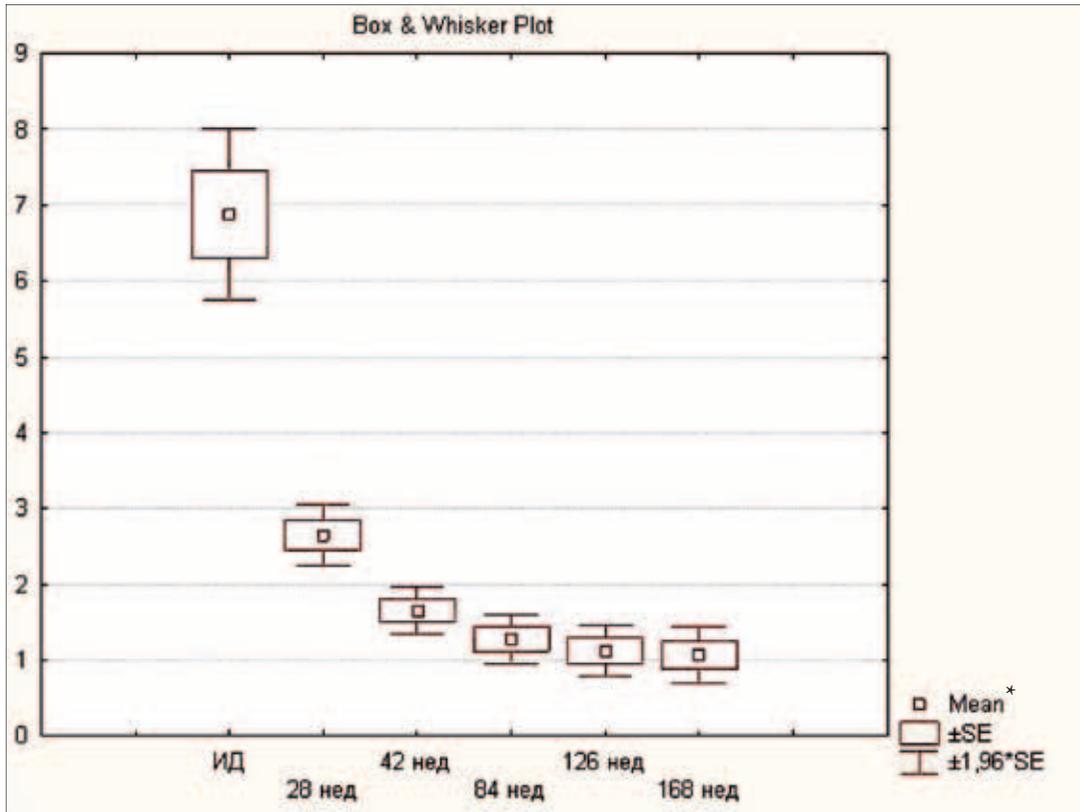
В группе пациентов, получивших радикальное хирургическое лечение (субтотальная резекция щитовидной железы либо тиреоидэктомия), рецидивирование узлового зоба отмечалось у 15 человек из 36 (41,6% случаев) после субтотальной резекции щитовидной железы и у 0 – после тиреоидэктомии. При экономной резекции щитовидной железы (органосохраняющая резекция доли щитовидной железы либо гемитиреоидэктомия) рецидивирование узлового зоба было достоверно выше и составило 70% (28 случаев). Опираясь на полученные данные, можно сделать вывод о наибольшей эффективности тиреоидэктомии либо предельно субтотальной резекции щитовидной железы.

### Интерстициальная лазерная фотокоагуляция

Основные результаты показателей динамики объема узловых образований щитовидной железы представлены на рисунке 1.

У 31 пациентки (86%) отмечалось уменьшение объема узловых образований на 69% (в 2,3 раза) от исходного объема узла на 28-й неделе наблюдения (средний объем узла составил  $2,6 \pm 2,4$  мл) ( $p < 0,001$ ); на 81% (в 2 раза) – на 84-й неделе исследования (средний объем узла составил  $1,3 \pm 0,32$  мл) ( $p = 0,003$ ). На 126-й и 168-й неделях исследования статистически значимых различий в динамике объема узловых образований выявлено не было ( $p < 0,001$ ). У 5 пациенток (14%) динамики объема узлового образования на протяжении всего исследования выявлено не было ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, при проведении ИЛФ мы получили досто-



\* Средний  
объем узловых  
образований

Рис. 1. Динамика изменений объема узловых образований щитовидной железы исходно, на 28-й, 42-й, 84-й, 126-й и 168-й неделях исследования

верное снижение величины объема узловых образований щитовидной железы. Различия являются статистически значимыми ( $p < 0,001$ ).

Следует отметить хорошую переносимость данной манипуляции пациентами. ИЛФ обеспечивает уменьшение интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде, сроков активизации больных, отсутствие послеоперационных осложнений (парез возвратного гортанного нерва, послеоперационный гипотиреоз, гипопаратиреоз, косметический кожный дефект).

### Выводы

- Естественное течение УКЗ при динамическом наблюдении выявило постепенный рост узловых образований, темп роста объема узлов можно охарактеризовать как медленный. В наблюдаемой группе больных за период анали-

за, равный 10 годам, не выявлено признаков развития и декомпенсации функциональной автономии щитовидной железы у пациенток в возрасте  $38,4 \pm 2,3$  лет в условиях проживания в регионе легкого йодного дефицита.

- Рекомендуемый объем оперативного вмешательства при наличии показаний к нему в плане предотвращения количества рецидивов узлового коллоидного зоба в отдаленный послеоперационный период – радикальное хирургическое лечение (тиреоидэктомия, предельно субтотальная резекция щитовидной железы) с назначением в последующем заместительной терапии тиреоидными гормонами.
- При применении интерстициальной лазерной фотокоагуляции отмечается уменьшение объема узловых образований у подавляющего большинства

пациенток (86%). Максимальная редукция узла отмечена в период до 84 недель и составила 81% от исходного объема.

- Интерстициальная лазерная фотокоагуляция может рассматриваться как альтернатива хирургическому вмешательству при узловом коллоидном зобе у пациентов с высоким операционным риском, при наличии относительных показаний к операции в виде больших размеров узла (более 4 мл) и настоятельном желании пациентов, обусловленном косметическим дефектом.
- С учетом благоприятного естественного течения УКЗ показания к хирургическому и деструктивному лечению должны быть ограничены случаями зоба больших размеров с опасностью компрессии окружающих органов и тканей, наличием декомпенсированной функциональной автономии. ☺

Эндокринология

Литература  
← С. 67



# Литература

О.Д. ОСТРОУМОВА, А.А. ЗЫКОВА

Метаболический синдром в практике врача: новые возможности коррекции

1. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 6. Прил. 2. С. 1–29.
2. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Оптимизация лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа: появление метформина пролонгированного действия // Медицинский совет. 2011. № 1–2. С. 64–67.
3. Карнов Ю.А., Шубина А.Т. Метформин как средство патогенетической терапии больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа // РМЖ. Т. 18. 2010. № 21. С. 1–4.
4. Шубина А.Т., Демидова И.Ю., Карнов Ю.А. Влияние метформина на суточный профиль артериального давления у больных метаболическим синдромом // Международный журнал медицинской практики. 2001. № 1. С. 33–35.
5. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N. Engl. J. Med. Vol. 346. 2002. № 6. P. 393–403.
6. Giugliano D., Quattraro A., Consoli G., Minei A., Ceriello A., De Rosa N., D'Onofro F. Metformin for obese insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors // Eur. J. Clin. Pharmacol. Vol. 44. 1993. № 2. P. 107–112.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. Vol. 352. 1998. № 9131. P. 854–865.
8. Donnelly L.A., Morris A.D., Pearson E.R. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study // Diabetes Obes. Metab. Vol. 11. 2009. № 4. P. 338–342.

А.М. МКРТУМЯН

Оптимизация лечения сахарного диабета 2 типа: комбинированная терапия фиксированной дозой Амарила и метформина (Амарил® М)

1. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin // N. Engl. J. Med. Vol. 334. 1996. № 9. P. 574–579.
2. Clark C.M. Jr. Oral therapy in type 2 diabetes: pharmacological properties and clinical use of currently available agents // Diabetes spectrum. Vol. 11. 1998. № 4. P. 211–221.
3. DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. Vol. 131. 1999. № 4. P. 281–303.
4. Donnan P.T., MacDonald T.M., Morris A.D. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study // Diabetic Med. Vol. 19. 2002. № 4. P. 279–284.
5. Drouin P., the Diamicon®MR Study Group. Diamicon®MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes: a double-blind, randomized, multinational study // J. Diabetes Complications. Vol. 14. 2000. № 4. P. 185–191.
6. Gregorio F., Ambrosi F., Manfrini S., Velussi M., Carle F., Testa R., Merante D., Filippini P. Poorly controlled elderly type 2 diabetic patients: the sulphonylurea dosages or adding metformin // Diabetic Med. Vol. 16. 1999. № 12. P. 1016–1024.
7. Gregorio F., Ambrosi F., Cristallini S., Filippini P., Santeusano F. Effects of glimepiride on insulin and glucagon release from isolated rat pancreas at different glucose concentrations // Acta Diabetol. Vol. 33. 1996. № 1. P. 25–29.
8. Jojima T., Suzuki K., Hirama N., Uchida K., Hattori Y. Glimepiride upregulates eNOS activity and inhibits cytokine-induced NF-κB activation through a phosphoinositide 3-kinase –Akt-dependent pathway // Diabetes Obes. Metab. Vol. 11. 2009. № 2. P. 143–149.
9. Kimmel B., Inzucchi S.M. Oral agents for type 2 diabetes: an update // Clin. Diabetes. Vol. 23. 2005. № 2. P. 64–76.
10. Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin // Diabetes Care. Vol. 13. 1990. № 6. P. 696–704.
11. Korytkowski M., Thomas A., Reid L., Tedesco M.B., Gooding W.E., Gerich J. Glimepiride improves both first and second phases of insulin secretion in type 2 diabetes // Diabetes Care. Vol. 25. 2002. № 9. P. 1607–1611.
12. Martin S., Kolb H., Beuth J., van Leendert R., Schneider B., Scherbaum W.A. Change in patients' body weight after 12 months of treatment with glimepiride or glibenclamide in type 2 diabetes: a multicentre retrospective cohort study // Diabetologia. Vol. 46. 2003. № 12. P. 1611–1617.
13. Reasner C.A., Göke B. Overcoming the barriers to effective glycaemic control for type 2 diabetes // Br. J. Diabetes Vasc. Dis. Vol. 2. 2002. № 4. P. 290–295.
14. Trischitta V., Italia S., Raimondo M., Guardabasso V., Licciardello C., Runello F., Mazzarino S., Sangiorgi L., Anello M., Vigneri R. Efficacy of combined treatments in NIDDM patients with secondary failure to sulphonylureas. Is it predictable? // J. Endocrinol. Invest. Vol. 21. 1998. № 11. P. 744–747.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. Vol. 352. 1998. № 9131. P. 854–865.
16. Weitgasser R., Lechleitner M., Luger A., Klingler A. Effects of glimepiride on HbA1c and body weight in type 2 diabetes: results of a 1.5-year follow-up study // Diabetes Res. Clin. Pract. Vol. 61. 2003. № 1.P. 13–19.
17. Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C.C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes // JAMA. Vol. 291. 2004. № 3. P. 335–342.
18. Koro C.E., Bowlin S.J., Bourgeois N., Fedder D.O. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report // Diabetes Care. Vol. 27. 2004. № 1. P. 17–20.
19. Liebl A., Mata M., Eschwège E.; ODE-2 Advisory Board. Evaluation of risk factors for development of complications in type II diabetes in Europe // Diabetologia. Vol. 45. 2002. № 7. P. S23–S28.
20. Diabetic Medicine by Blackwell Pub., 2002
21. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., 2006



# Литература

**А.М. МКРТУМЯН**

Глитазоны: что назначать пациентам с инсулинорезистентностью?

1. *Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* Vol. 339. 1998. № 4. P. 229–234.
2. *Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D.* Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care.* Vol. 16. 1993. № 2. P. 434–444.
3. *Hsueh W.A., Bruemmer D.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: implications for cardiovascular disease // *Hypertension.* Vol. 43. 2004. № 2. P. 297–305.
4. *Nesto R.* C-reactive protein, its role in inflammation, type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones // *Diabet. Med.* Vol. 21. 2004. № 8. P. 810–817.
5. *DeFronzo R.A.* Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* Vol. 131. 1999. № 4. P. 281–303.
6. *Gregorio F., Ambrosi F., Manfredi S., Velussi M., Carle F., Testa R., Merante D., Filippini P.* Poorly controlled elderly type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin // *Diabet. Med.* Vol. 16. 1999. № 12. P. 1016–1024.
7. *Matthaei S., Hamann A., Klein H.H., Benecke H., Kreyman G., Flier J.S., Greten H.* Association of metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes // *Diabetes.* Vol. 40. 1991. № 7. P. 850–857.
8. *Diabetes Prevention Program Research Group.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* Vol. 346. 2002. № 6. P. 393–403.
9. *Miller J., Rosenbloom A., Silverstein J.* Childhood obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 89. 2004. № 9. P. 4211–4218.
10. *McFarlane S.I., Banerji M., Sowers J.R.* Insulin resistance and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 86. 2001. № 2. P. 713–718.
11. *Mannucci E., Ognibene A., Cremasco F., Bardini G., Mencucci A., Pierazzuoli E., Ciani S., Messeri G., Rotella C.M.* Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects // *Diabetes Care.* Vol. 24. 2001. № 3. P. 489–494.
12. *Nissen S.E., Wolski K.* Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // *N. Engl. J. Med.* Vol. 356. 2007. № 24. P. 2457–2471.
13. *Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H., Gomis R., Hanefeld M., Jones N.P., Komajda M., McMurray J.J.V.; the RECORD Study Group.* Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis // *N. Engl. J. Med.* Vol. 357. 2007. № 1. P. 28–38.
14. *Gerrits C.M., Bhattacharya M., Manthena S., Baran R., Perez A., Kupfer S.* A comparison of pioglitazone and rosiglitazone for hospitalization for acute myocardial infarction in type 2 diabetes // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* Vol. 16. 2007. № 10. P. 1065–1071.
15. <http://www.proactive-results.com>.

**Е.Е. ПЕТРЯЙКИНА, В.Л. ФОМИНА, И.Г. РЫБКИНА, Т.Д. МИХАЙЛОВА, Е.А. ПРОНИНА, И.В. ГАРЯЕВА**

Опыт применения аналога человеческого инсулина ультракороткого действия глизин (Апидра) у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

1. *Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н.* Сахарный диабет у детей и подростков: руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 2002. С. 15–23, 201–222.
2. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial // *J. Pediatr.* Vol. 125. 1994. № 2. P. 177–188.
3. *Edelman S.V.* Importance of blood glucose control // *Med. Clin. North Am.* Vol. 82. 1998. № 4. P. 665–687.
4. *Kordonouri O., Danne T.* Present and future perspectives on children with type 1 diabetes // *Acta Paediatr.* Vol. 88. 1999. Suppl. s427. P. 43–46.
5. *Dahl-Jørgensen K.* Modern insulin therapy in children and adolescents // *Acta Paediatr.* Vol. 88. 1999. Suppl. s427. P. 25–30.
6. *Ludvigsson J., Bolli G.B.* Intensive insulin treatment in diabetic children // *Diabetes Nutr. Metab.* Vol. 14. 2001. № 5. P. 292–304.
7. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* Vol. 329. 1993. № 14. P. 977–986.
8. *White N.H., Cleary P.A., Dahms W., Goldstein D., Malone J., Tamborlane W.V., Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group.* Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: Outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) // *J. Pediatr.* Vol. 139. 2001. № 6. P. 804–812.
9. *Steck A.K., Klingensmith G.J., Fiallo-Scharer R.* Recent advances in insulin treatment of children // *Pediatr. Diabetes.* Vol. 8. 2007. Suppl. 6. P. 49–56.
10. *Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г., Духарева О.В.* Организация специализированной помощи больным эндокринными заболеваниями в Москве // Материалы VI Московского городского съезда эндокринологов (Москва, 18–19 марта 2008). С. 14–17.
11. *Weissberg-Benchell J., Antisdel-Lomaglio J., Seshadri R.* Insulin pump therapy: a meta-analysis // *Diabetes Care.* Vol. 26. 2003. № 4. P. 1079–1087.
12. *Chase H.P.* Understanding diabetes (11th edition). Denver: Paros Press, 2006.
13. *Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., Щербачева Л.Н., Максимова В.П., Титович Е.В.* Опыт применения аналога человеческого инсулина ультракороткого действия НовоРapid (Аспарт) у детей // *Сахарный диабет.* 2003. № 4. С. 22–27.



# Литература

14. Danne T., Aman J., Schober E., Deiss D., Jacobsen J.L., Friberg H.H., Jensen L.H. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 26. 2003. № 8. P. 2359–2364.
15. Holcombe J.H., Zalani S., Arora V.K., Mast C.J. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents // *Clin. Ther.* Vol. 24. 2002. № 4. P. 629–638.
16. Siebenhofer A., Plank J., Berghold A., Jeitler K., Horvath K., Naraath M., Gfrerer R., Pieber T.R. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. № 2. CD003287.
17. Rave K., Klein O., Frick A.D., Becker R.H.A. Advantage of premeal injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 29. 2006. № 8. P. 1812–1817.
18. Danne T., Becker R.H.A., Heise T., Bittner C., Frick A.D., Rave K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 28. 2005. № 9. P. 2100–2105.
19. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., Щербачева Л.Н., Максимова В.П., Титович Е.В., Прокофьев С.А. Исследование эффективности и безопасности применения первого беспикового аналога человеческого инсулина длительного действия Лантус (гларгин) у детей и подростков // *Сахарный диабет*. 2004. № 3. С. 48–51.
20. Philotheou A., Arslanian S., Blatniczky L., Peterkova V., Souhami E., Danne T. Efficacy and safety of insulin glulisine (GLU) versus insulin lispro (LIS) as part of a basal-bolus insulin regimen in children and adolescents with Type 1 diabetes (T1DM) // *Diabetes UK Annual Professional Conference (Glasgow, 6–7 March 2008): Posters*. (P44).
21. Philotheou A., Arslanian S., Blatniczky L., Peterkova V., Souhami E., Danne T. Efficacy and safety of insulin glulisine versus insulin lispro as part of a basal-bolus insulin regimen in children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes*. Vol. 9. 2008. Suppl. s10. Special issue: Abstracts for the 34<sup>th</sup> Annual meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) (Durban, South Africa, 13–16 August 2008). P. 58–59.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2008 // *Diabetes Care*. Vol. 31. 2008. Suppl. 1. P. S12–S54.

## С.В. ПОДАЧИНА, Г.А. КОРОЛЕВА

Лечение периферической диабетической нейропатии

1. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // *Рос. мед. вести*. Т. 4. 2001. № 1. С. 35–40.
2. Комелягина Е.Ю., Волковой А.К., Мыскина Н.А., Анциферов М.Б. Сравнительная эффективность различных режимов перорального приема тиоктовой кислоты (Тиоктаид БВ) в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии // *Фарматека*. 2006. № 17. С. 89–94.
3. Кураева Т.Л., Светлова Г.Н., Ходжамиян Н.Л., Петеркова В.А. Тиоктаид БВ – таблетированная форма тиоктовой кислоты второго поколения в лечении периферической диабетической полинейропатии у детей и подростков // *Фарматека*. 2006. № 5. С. 139–144.
4. Лоу П.А., Дик П.Ж., Циглер Д., Строков И., Новосадова М., Самигуллин Р.; Неврологическая клиника Мейо, Рочестер, США; Институт по изучению диабета, Дюссельдорф, Германия; Академия последипломного образования, Москва, Россия. Внутривенное введение альфа-липоевой кислоты улучшает симптомы нейропатии у пациентов с сахарным диабетом: исследование Сидней // <http://medi.ru/doc/144405.htm>
5. Мелешкевич Т.А., Гурьева И.В. Тиоктаид БВ: последние исследования и новые возможности // *Фарматека*. 2007. № 3. С. 74–77.
6. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете (основы нейродиабетологии). М.: Медицина, 1981. 296 с.
7. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю., Малышев И.Ю., Золов Г.К., Казиханова С.И., Аметов А.С. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // *Бюлл. экспер. биол. и мед.* 2000. № 10. С. 437–441.
8. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В., Мясоедов С.П., Яхно Н.Н. Эффективность внутривенного введения трометамоловой соли тиоктовой (α-липоевой) кислоты при диабетической нейропатии // *Журн. неврол. и психиатр.* им. С.С. Корсакова. Т. 99. 1999. № 6. С. 18–22.
9. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Hasche H., Lobisch M., Schütte K., Kerum G., Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // *Diabetes Care*. Vol. 22. 1999. № 8. P. 1296–1301.
10. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A., Munzel U., Yakhno N., Raz I., Novosadova M., Maus J., Samigullin R. Oral treatment with α-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes care*. Vol. 29. 2006. № 11. P. 2365–2370.
11. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M., Wilson D.M., O'Brien P.C., Melton L.J. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study // *Neurology*. Vol. 43. 1993. № 4. P. 817–830.
12. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) research group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // *Ann. Intern. Med.* Vol. 122. 1995. № 8. P. 561–568.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. Vol. 352. 1988. № 9131. P. 837–853.



# Литература

14. Low P.A., Nickander K.K., Tritschler H.J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes*. Vol. 46. 1997. Suppl. 2. P. S38–S42.
15. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D., Raya A., Witrock D.A., Tritschler H., Low P.A. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes Care*. Vol. 18. 1995. № 8. P. 1160–1167.
16. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. Vol. 107. 1999. № 7. P. 421–430.
17. Stracke H., Lindemann A., Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. Vol. 104. 1996. № 4. P. 311–316.
18. Santiago J.V., Sonksen P.H., Boulton A.J., Macleod A., Beg M., Bochenek W., Graepel G.J., Gonen B.; *The Tolrestat Study Group*. Withdrawal of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with diabetic neuropathy: effect on nerve function // *J. Diabetes Complications*. Vol. 7. 1993. № 3. P. 170–178.
19. Keen H., Payan J., Allawi J., Walker J., Jamal G.A., Weir A.I., Henderson L.M., Bissessar E.A., Watkins P.J., Sampson M. et al. The gamma-Linolenic Acid Multicenter Trial Group. Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid // *Diabetes Care*. Vol. 16. 1993. № 1. P. 8–15.
20. Vinik A.I., Park T.S., Stansberry K.B., Pittenger G.L. Diabetic neuropathies // *Diabetologia*. Vol. 43. 2000. № 8. P. 957–973.
21. Hounsom L., Tomlinson D. A thioctic acid-gamma-linolenic acid conjugate protects neurotrophic support in experimental diabetic neuropathy // *Antioxidants in diabetes management*. New York: N.Y. Marcel Dekker Inc., 2000. P. 155–167.
22. Cameron N.E., Cotter M.A., Horrobin D.H., Tritschler H.J. Effects of alpha-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats: interaction with essential fatty acids // *Diabetologia*. Vol. 41. 1998. № 4. P. 390–399.
23. Estrada D.E., Ewart H.S., Tsakiridis T., Volchuk A., Ramlal T., Tritschler H., Klip A. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha-lipoic acid/thioctic acid: participation of elements of the insulin signaling pathway // *Diabetes*. Vol. 45. 1996. № 12. P. 1798–1804.
24. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. Vol. 414. 2001. № 6865. P. 813–820.
25. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K., Nehrlich D., Dannehl K., Gries F.A.; *the ALADIN Study Group*. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia*. Vol. 38. 1995. № 12. P. 1425–1433.
26. Kunt T., Forst T., Wilhelm A., Tritschler H., Pfuetzner A., Harzer O., Engelbach M., Zschaebitz A., Stofft E., Beyer J. Alpha-lipoic acid reduces expression of vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial adhesion of human monocytes after stimulation with advanced glycation end products // *Clin. Sci. (Lond.)*. Vol. 96. 1999. № 1. P. 75–82.
27. Reljanovic M., Reichel G., Rett K., Lobisch M., Schuette K., Möller W., Tritschler H.J., Mehnert H. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // Free Radic. Res*. Vol. 31. 1999. № 3. P. 171–179.
28. Инструкция по медицинскому применению препарата Тиогамма® // [www.medi.ru/doc/1712.htm](http://www.medi.ru/doc/1712.htm)

**В.Н. ШИШКОВА**

**Фосаванс: лекарство от старости**

1. Population Ageing 2006. United Nations publication 2006. Sales № E.06.XIII.2.
2. Nguyen N.D., Pongchaiyakul C., Center J.R., Eisman J.A., Nguyen T.V. Abdominal fat and hip fracture risk in the elderly: the Dubbo osteoporosis epidemiology study // *BMC Musculoskelet. Disord*. Vol. 6. 2005. P. 11–18.
3. Goulding A., Jones I.E., Taylor R.W., Williams S.M., Manning P.J. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study // *J. Pediatr*. Vol. 139. 2001. № 4. P. 509–515.
4. Brown S.A., Rosen C.J. Osteoporosis // *Med. Clin. North Am.* Vol. 87. 2003. № 5. P. 1039–1063.
5. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis // *Endocr. Rev*. Vol. 21. 2000. № 2. P. 115–137.
6. Meunier P.J., Aaron J., Edouard C., Vignon G. Osteoporosis and the replacement of cell populations of the marrow by adipose tissue // *Clin. Orthop. Relat. Res*. Vol. 80. 1971. P. 147–154.
7. Rozman C., Feliu E., Berga L., Climent C., Ferran M.J. Age-related variations of fat tissue fraction in normal human bone marrow depend both on size and number of adipocytes: a stereological study // *Exp. Hematol*. Vol. 17. 1989. № 1. P. 34–37.
8. Justesen J., Stenderup K., Ebbesen E.N., Mosekilde Li, Steiniche T., Kassem M. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis // *Biogerontology*. Vol. 2. 2001. № 3. P. 165–171.
9. Verma S., Rajaratnam J.H., Denton J., Hoyland J.A., Byers R.J. Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis // *J. Clin. Pathol*. Vol. 55. 2002. № 9. P. 693–698.
10. Wehrli F.W., Hopkins J.A., Hwang S.N., Song H.K., Snyder P.J., Haddad J.G. Cross-sectional study of osteopenia with quantitative MR imaging and bone densitometry // *Radiology*. Vol. 217. 2000. № 2. P. 527–538.
11. Schellinger D., Lin C.Sh., Hatipoglu H.G., Fertikh D. Potential value of vertebral proton MR spectroscopy in determining bone weakness // *Am. J. Neuroradiol*. Vol. 22. 2001. № 8. P. 1620–1627.
12. Yeung D.K.W., Griffith J.F., Antonio G.E., Lee F.K.H., Woo J., Leung P.C. Osteoporosis is associated with increased marrow fat content and



# Литература

- decreased marrow fat unsaturation: a proton MR spectroscopy study // *J. Magn. Reson. Imaging*. Vol. 22. 2005. № 2. P. 279–285.
13. Sekiya I., Larson B.L., Vuoristo J.T., Cui J.-G., Prockop D.J. Adipogenic differentiation of human adult stem cells from bone marrow stroma (MSCs) // *J. Bone Miner. Res.* Vol. 19. 2004. № 2. P. 256–264.
14. Rodriguez J.P., Montecinos L., Rios S., Reyes P., Martinez J. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients produce a type I collagen-deficient extracellular matrix favoring adipogenic differentiation // *J. Cell Biochem.* Vol. 79. 2000. № 4. P. 557–565.
15. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *J. Clin. Invest.* Vol. 112. 2003. № 12. P. 1796–1808.
16. Zhao L.-J., Jiang H., Papasian C.J., Maulik D., Drees B., Hamilton J., Deng H.-W. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* Vol. 23. 2008. № 1. P. 17–29.
17. Martin R.B., Zissimos S.L. Relationships between marrow fat and bone turnover in ovariectomized and intact rats // *Bone*. Vol. 12. 1991. № 2. P. 123–131.
18. Gimble J.M., Robinson C.E., Wu X., Kelly K.A. The function of adipocytes in the bone marrow stroma: an update // *Bone*. Vol. 19. 1996. № 5. P. 421–428.
19. Aubin J.E. Bone stem cells // *J. Cell Biochem.* Vol. 72. 1998. № S30–31 (Suppl.). P. 73–82.
20. Akune T., Ohba S., Kamekura S., Yamaguchi M., Chung U., Kubota N., Terauchi Y., Harada Y., Azuma Y., Nakamura K., Kadowaki T., Kawaguchi H. PPAR  $\gamma$  insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors // *J. Clin. Invest.* Vol. 113. 2004. № 6. P. 846–855.
21. Rzonca S.O., Suva L.J., Gaddy D., Montague D.C., Lecka-Czernik B. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone // *Endocrinology*. Vol. 145. 2004. № 1. P. 401–406.
22. Monami M., Cresci B., Colombini A., Pala L., Balzi D., Gori F., Chiasserini V., Marchionni N., Rotella C.M., Mannucci E. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. Vol. 31. 2008. № 2. P. 199–203.
23. Uchiyama Y., Miyama K., Kataginri T., Yamaguchi A., Takamori H., Nakashima K., Sato T., Suda T. Adipose conversion is accelerated in bone marrow cells of congenitally osteoporotic SAMP6 mice [abstract] // *J. Bone Miner. Res.* Vol. 9. 1994. № S1 (Suppl.). P. 321.
24. Botolin S., Faugere M.-C., Malluche H., Orth M., Meyer R., McCabe L.R. Increased bone adiposity and peroxisomal proliferator-activated receptor- $\gamma$  2 expression in type I diabetic mice // *Endocrinology*. Vol. 146. 2005. № 8. P. 3622–3631.
25. Gimble J.M., Zvonic S., Floyd Z.E., Kassem M., Nuttall M.E. Playing with bone and fat // *J. Cell Biochem.* Vol. 98. 2006. № 2. P. 251–266.
26. Khan A.W., Khan A. Anabolic agents: A new chapter in the management of osteoporosis // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* Vol. 28. 2006. № 2. P. 136–141.
27. Ali A.A., Weinstein R.S., Stewart S.A., Parfitt A.M., Manolagas S.C., Jilka R.L. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation // *Endocrinology*. Vol. 146. 2005. № 3. P. 1226–1235.
28. Okazaki R., Inoue D., Shibata M., Saika M., Kido S., Ooka H., Tomiyama H., Sakamoto Y., Matsumoto T. Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor (ER) alpha or beta // *Endocrinology*. Vol. 143. 2002. № 6. P. 2349–2356.
29. Plotkin L.I., Aguirre J.I., Kousteni S., Manolagas S.C., Bellido T. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation // *J. Biol. Chem.* Vol. 280. 2005. № 8. P. 7317–7325.
30. Syed F.A., Oursler M.J., Hefferanm T.E., Peterson J.M., Riggs B.L., Khosla S. Effects of estrogen therapy on bone marrow adipocytes in postmenopausal osteoporotic women // *Osteoporos. Int.* Vol. 19. 2008. № 9. P. 1323–1330.
31. Russell R.G. Bisphosphonates: from bench to bedside // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* Vol. 1068. 2006. P. 367–401.
32. Chavassieux P.M., Arlot M.E., Reda C., Wei L., Yates A.J., Meunier P.J. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis // *J. Clin. Invest.* Vol. 100. 1997. № 6. P. 1475–1480.
33. Balena R., Toolan B.C., Shea M., Markatos A., Myers E.R., Lee S.C., Opas E.E., Seedor J.G., Klein H., Frankenfield D. The effects of 2-year treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism, bone histomorphometry, and bone strength in ovariectomized nonhuman primates // *J. Clin. Invest.* Vol. 92. 1993. № 6. P. 2577–2586.
34. Duque G., Rivas D. Alendronate has an anabolic effect on bone through the differentiation of mesenchymal stem cells // *J. Bone Miner. Res.* Vol. 22. 2007. № 10. P. 1603–1611.
35. Остеопороз / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.
36. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005. 152 с.
37. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B., Giovannucci E., Dietrich T., Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA*. Vol. 293. 2005. № 18. P. 2257–2264.
38. Gloth F.M. 3<sup>rd</sup>. Vitamin D // *The aging skeleton* / Ed. by C.J. Rosen, J. Glowacki, J.P. Bilezikian. San Diego, Calif.: Academic Press, 1999. P. 185–194.
39. Duque G., Macoritto M., Dion N., Ste-Marie L.-G., Kremer R. 1,25(OH) $_2$ D $_3$  acts as a bone-forming agent in the hormone-independent senescence-accelerated mouse (SAM-P/6) // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* Vol. 288. 2005. № 4. P. E723–E730.
40. Duque G., El Abdaimi K., Henderson J.E., Lomri A., Kremer R. Vitamin D inhibits Fas ligand-induced apoptosis in human osteoblasts by regulating components of both the mitochondrial and Fas-related pathways // *Bone*. Vol. 35. 2004. № 1. P. 57–64.
41. Duque G., Macoritto M., Kremer R. Vitamin D treatment of senescence accelerated mice (SAM-P/6) induces several regulators of stromal cell plasticity // *Biogerontology*. Vol. 5. 2004. № 6. P. 421–429.
42. Suda T., Ueno Y., Fujii K., Shinki T. Vitamin D and bone // *J. Cell Biochem.* Vol. 88. 2003. № 2. P. 259–266.
43. Duque G., Troen B.R. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome // *JAGS*. Vol. 56. 2008. № 5. P. 935–941.



# Литература

Т.В. ЧЕРНЫШОВА, Д.В. ЛУКЪЯНЧЕНКО, Н.А. ПЕТУНИНА, Н.Э. АЛЬТШУЛЕР  
Современные методы лечения узлового зоба

1. Клинические рекомендации американской тиреологической ассоциации по диагностике и лечению узлового зоба / А.В. Подзолков, В.В. Фадеев // Клини. и эксперимент. тиреологическая ассоциация. Т. 2. 2006. № 1. С. 9–15.
2. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению узлового зоба / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев и др. // Проблемы эндокринологии. Т. 51. 2005. № 5. С. 40–42.
3. Cakir B., Topaloglu O., Gul K., Agac T., Aydin C., Dirikoc A., Gumus M., Yazicioglu K., Ersoy R.U., Ugras S. Effects of percutaneous laser ablation treatment in benign solitary thyroid nodules on nodule volume, thyroglobulin and anti-thyroglobulin levels, and cytopathology of nodule in 1 yr follow-up // J. Endocrinol. Invest. Vol. 29. 2006. № 10. P. 876–884.
4. Døssing H., Bennedbaek F.N., Hegedüs L. Ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation of an autonomous thyroid nodule: the introduction of a novel alternative // Thyroid. Vol. 13. 2003. № 9. P. 885–888.
5. Pacella C.M., Bizzarri G., Spiezia S., Bianchini A., Guglielmi R., Crescenzi A., Pacella S., Toscano V., Papini E. Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation // Radiology. Vol. 232. 2004. № 1. P. 272–280.
6. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs / Ed. by R.A. DeLellis, R.V. Lloyd, P.U. Heitz, C. Eng // IARC/World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2004. 320 p.

## К XVIII Российскому национальному конгрессу «Человек и лекарство» готовится ИЗДАНИЕ VII ВЫПУСКА ФЕДЕРАЛЬНОГО РУКОВОДСТВА ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ФРЛ)



К Конгрессу готовится XII выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (ФРЛ). Издание выпускается с 2000 г. под редакцией главного внештатного специалиста терапевта Минздравсоцразвития России академика РАМН Чучалина А.Г. Ежегодно обновляемое ФРЛ прежде всего направлено врачам, работающим в системе первичной медико-санитарной помощи, и является одним из современных инструментов непрерывного образования специалистов сферы здравоохранения.

Текст Руководства структурирован в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и содержит обновленные сведения по рациональному использованию лекарственных средств (ЛС), основанные на принципах доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов. В приложениях изложены сведения о взаимодействии ЛС, особенностях их применения при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, данные о рациональном лечении пневмоний, анемий, заболеваний в стоматологии, представлены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, рассмотрены элементы здорового образа жизни и другие вопросы.

В ФРЛ приведены только ЛС, включенные в «Государственный реестр лекарственных средств». Для удобства работы с Руководством отмечены ЛС «Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» [I] и «Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи» [II]. Все главы Руководства содержат ссылки на Интернет-ресурсы российских НИИ, учреждений, клиник и кафедр, общественных научных организаций и ассоциаций, англоязычных европейских и американских ассоциаций специалистов. Это дает возможность получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Уникальный характер издания позволяет врачам различных специальностей сделать свою работу более эффективной и соответствующей требованиям современной медицинской практики. Руководство также представляет интерес для организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов и студентов медицинских вузов.

По вопросам приобретения обращайтесь по адресу:  
109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»  
Тел./факс: +7 (499) 267-50-04  
E-mail: stend@medlife.ru

Форма заявки на приобретение и квитанция  
будут размещены на сайте  
<http://www.medlife.ru>

# КНИЖНЫЙ МАГАЗИН



ТОЛЬКО НОВИНКИ!

ТОЛЬКО ЛУЧШЕЕ!

ТОЛЬКО У НАС!

Мы выбрали для вас самые популярные книги по эндокринологии.

Не тратьте время на поиск книг в магазинах своего города, воспользуйтесь нашим предложением или, **СКОРО**, виртуальным магазином на сайте [www.webmed.ru](http://www.webmed.ru)

Приобрести книгу у нас быстро и просто –  
позвоните по телефону (495) 234-07-34 доб. 195, 190  
или отправьте бланк заказа по факсу: (495) 234-07-34 доб. 194  
или по электронной почте: [medbooks@webmed.ru](mailto:medbooks@webmed.ru)

## ДОСТАВКА

курьером (для Москвы)  
курьером (для регионов, данная услуга  
предоставлена «EMS Почта России»)  
почтой (для регионов)

## ОПЛАТА

наличными курьеру (для Москвы)  
наличными курьеру (для регионов)  
предоплата (оплата квитанции  
в любом отделении Сбербанка России)

Стоимость доставки рассчитывается индивидуально  
в зависимости от веса книги и региона.

• Бланк заказа •

✂ Плательщик:

юридическое лицо

физическое лицо

Выберите способ оплаты:

наличными (для Москвы)

наличными (для регионов)

предоплата

ФИО/ Полное название организации \_\_\_\_\_

ФИО и должность руководителя для оформления договора \_\_\_\_\_

*(заполняется юр. лицами)*

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) \_\_\_\_\_

Почтовый адрес для доставки с индексом \_\_\_\_\_

Телефон, факс (с кодом города) \_\_\_\_\_

Адрес электронной почты (e-mail) \_\_\_\_\_

Заказ \_\_\_\_\_



Цена 650 рублей  
(без учета доставки)

### Диабетическая нейропатия. 2-е издание

Издательский дом «МИА»

Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г.  
2011 год, 440 страниц, переплет

Книга посвящена диагностике, лечению и профилактике неврологических осложнений наиболее распространенного из эндокринных заболеваний — сахарного диабета. Освещены общие физиологические механизмы углеводного обмена нервной ткани, представлены наиболее значимые механизмы патогенеза неврологических осложнений диабета. Описаны клиническая картина различных проявлений диабетической нейропатии, методы диагностики, лечения и профилактики. Особое внимание уделено современным методам лекарственной и немедикаментозной терапии, высокая эффективность которых авторами проверена на практике.



Цена 900 рублей  
(без учета доставки)

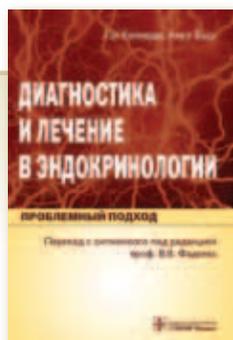
### Эндокринология в таблицах и схемах

Издательский дом «МИА»

Шустов С.Б.  
2009 год, 656 страниц, переплет

В настоящей книге в схематичном виде на современном уровне рассматриваются вопросы, касающиеся классификации, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения наиболее распространенных форм эндокринной патологии.

Подробно описаны клинические аспекты применения лекарственных препаратов, направленного на коррекцию нарушенной эндокринной функции и на лечение осложнений заболеваний желез внутренней секреции. Представлены данные по диагностике и лечению неотложных состояний в эндокринологии.



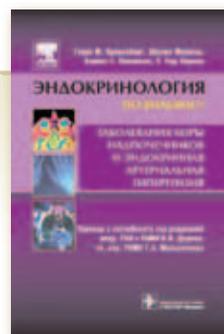
Цена 500 рублей  
(без учета доставки)

### Диагностика и лечение в эндокринологии. Проблемный подход

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кеннеди Ли, Басу А. Перевод с англ. /  
Под ред. Фадеева  
2010 год, 304 страницы, обложка

Руководство содержит основные сведения о диагностике и лечении 46 распространенных эндокринологических заболеваний, с которыми чаще всего сталкивается клиницист. В начале каждой главы приведен наиболее характерный случай из практики, к нему приведено несколько вопросов, которые служат для проверки знаний читателя. Иллюстрированные алгоритмы и краткие объяснения помогают рассмотреть ключевые вопросы и принять эффективные клинические решения. В книге содержится информация по всем основным заболеваниям щитовидной железы, надпочечников, гипофиза, репродуктивной системы, нарушению роста, обмена кальция, воды, электролитов, глюкозы, а также по эндокринной гипертензии.



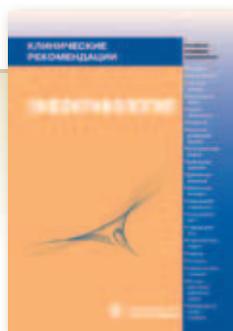
Цена 900 рублей  
(без учета доставки)

### Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С.,  
Ларсен П.Р. Перевод с англ. / Под ред.  
И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко  
2010 год, 208 страниц, переплет

В книге представлены две главы из руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные заболеваниям коры надпочечников и эндокринной гипертензии. Вниманию читателей предлагаются обзорные статьи, в которых полностью освещены проблемы функционирования коры надпочечников и этиология эндокринной гипертензии, нарушения функции надпочечников, влекущие за собой развитие сопутствующих заболеваний.



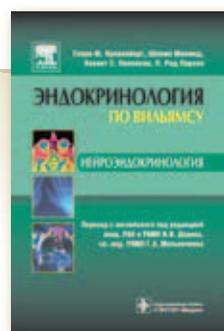
Цена 550 рублей  
(без учета доставки)

### Клинические рекомендации. Эндокринология

Издательский дом «ГЭОТАР»

Галстян Г.Р., Зилов А.В., Лесникова С.В.  
и др. / Под ред. И.И. Дедова,  
Г.А. Мельниченко  
2009 год, 304 страницы, обложка

Издание содержит клинические рекомендации по наиболее распространенным эндокринным заболеваниям, подготовленные ведущими специалистами Российской ассоциации эндокринологов. Клинические рекомендации описывают действия врача при профилактике, диагностике, лечении и дальнейшем ведении пациентов.



Цена 1550 рублей  
(без учета доставки)

### Нейроэндокринология. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С.,  
Ларсен П.Р. Перевод с англ. / Под ред.  
И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко  
2010 год, 472 страницы, переплет

В книге представлены три главы из руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные нейроэндокринологии, заболеваниям гипофиза и гипоталамуса. Вниманию читателей предлагаются обзорные статьи, в которых полностью освещены проблемы физиологии гипофиза и гипоталамуса, их функции, роль в жизнедеятельности организма, а также всевозможные заболевания и методы их лечения.



Цена 850 рублей  
(без учета доставки)

## Ожирение и нарушения липидного обмена. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Перевод с англ. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко  
2010 год, 264 страницы, обложка

В книге представлены три главы из руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные ожирению и нарушению обмена липидов. Вниманию читателей предлагаются обзорные статьи, в которых полностью освещены биохимические процессы, происходящие в организме в норме и при патологии, результаты последних генетических и эпидемиологических исследований, и современные представления о патогенезе, этиологии и клинических проявлениях нарушения липидного обмена, используемые и перспективные методы лечения и их возможные осложнения.



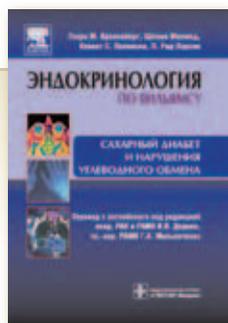
Цена 1700 рублей  
(без учета доставки)

## Репродуктивная эндокринология. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Перевод с англ. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко  
2011 год, 416 страниц, переплет

В книге представлены разделы из руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные заболеваниям репродуктивной системы. Затронуты вопросы особенностей физиологии, гормональной регуляции, биохимических процессов репродуктивной системы мужчин и женщин. Отдельно рассмотрены вопросы контрацепции, заболевания мужских половых желез, включая заболевания яичек, бесплодие и снижение фертильности, новообразования яичек. Также обсуждается вопрос незаконного использования андрогенов спортсменами. Отдельная глава посвящена сексуальной дисфункции у мужчин и женщин.



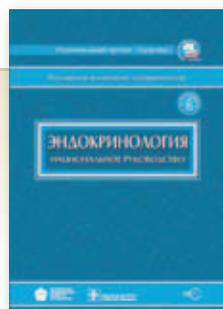
Цена 1400 рублей  
(без учета доставки)

## Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Перевод с англ. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко  
2010 год, 448 страниц, переплет

В книге представлены четыре главы из руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные сахарному диабету и нарушению углеводного обмена. Вниманию читателей предлагаются обзорные статьи, в которых освещены проблемы сахарного диабета 1 и 2 типа, диабетические осложнения. Приведены также последние методы лечения сахарного диабета и его осложнений.



Цена 2100 рублей  
(без учета доставки)

## Эндокринология. Национальное руководство (+ CD)

Издательский дом «ГЭОТАР»

Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко  
2008 год, 1073 страницы, переплет

В книгу вошли рекомендации по диагностике, лечению и профилактике эндокринных заболеваний, разработанные ведущими специалистами. В подготовке настоящего издания в качестве авторов-составителей и рецензентов участвовали ведущие специалисты-эндокринологи – сотрудники Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий, кафедры эндокринологи ММА им. И.М. Сеченова, кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии лечебного факультета СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедры эндокринологии и диабетологии ИГМСУ, Медицинского радиологического научного центра РАМН (г. Обнинск).



Цена 900 рублей  
(без учета доставки)

## Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание (+ CD)

Издательский дом «ГЭОТАР»

Абрамова Н.А., Александров А.А., Андреева Е.Н. и др. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко  
2011 год, 752 страницы, обложка

Издание представляет собой сокращенную версию книги «Эндокринология. Национальное руководство», вышедшей в 2008 г. под эгидой Российской ассоциации эндокринологов и Ассоциации медицинских обществ по качеству. В переработке руководства приняли участие ведущие российские специалисты. Редакционный совет составили главные специалисты-эксперты Минздравсоцразвития России, руководители профессиональных медицинских обществ, академики РАН и РАМН, руководители научно-исследовательских учреждений и медицинских вузов.



1-я международная  
специализированная выставка

# Москвичам-здоровый образ жизни



7-10 апреля 2011

- ЗДОРОВОЕ ПИТАНИЕ
- МИР ДИАБЕТИКА
- ХУДЕЕМ ВМЕСТЕ
- СПОРТИВНЫЙ ДОСУГ

- САМ СЕБЕ КОСМЕТОЛОГ
- ТЕРРИТОРИЯ КРАСОТЫ
- ЛЕЧЕБНЫЕ ТОВАРЫ
- ОТДЫХ И ЛЕЧЕНИЕ

## ВВЦ ,Павильон №75

Организаторы:



ГУП  
МЦВДНТ  
«МОСКВА»

При поддержке  
Правительства Москвы

Патронат:  
Московская торгово-  
промышленная палата

Раздел «Наши проекты» [www.mos-expo.com](http://www.mos-expo.com)

**МОСЭКСПО**  
МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР

ООО «Медфорум»

Адрес: 127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

### Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713571722	КПП 771301001	Сч. №	40702810700422001372
Получатель ООО «Медфорум»			
Банк получателя ОАО «УРАЛСИБ», г. Москва		БИК Сч. №	044525787 30101810100000000787

СЧЕТ № ЭФЭнд/11 от 20 декабря 2010 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» на 2011 год (комплект №1-6) + 2 спецвыпуска	шт	1	2700-00	2700-00
Итого:					2700-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					2700-00

Всего наименований 1, на сумму 2700.00

Две тысячи семьсот рублей 00 копеек

Руководитель предприятия



(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)

**Подписка осуществляется также через альтернативные агентства:**

ООО «Интер-Почта»	(495) 500-00-60
ООО «Артос-Гал»	(495) 160-58-48
ООО «ЦДИ Орикон-Плюс»	(495) 937-49-58
ООО «Урал-Пресс»	(495) 789-86-36 ( 37)
ООО «Коммерсант-Курьер»	(843) 291-09-99
ООО «Медико-фармацевтическое агентство»	(495) 332-03-10
МК-Периодика	(495) 672-70-89

**Для стран СНГ и зарубежья:**

ООО «Информнаука»	(495) 787-38-73
-------------------	-----------------

# ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний  
**«Медфорум»**  
работает  
на фармацевтическом  
рынке России  
**с 1997 года**  
и является  
**экспертом**  
в области  
образовательных  
программ  
(конференций, лекций,  
тренингов),  
освещения сателлитных  
симпозиумов  
на конгрессах,  
консалтинга  
и промоакций  
**для врачей**  
основных  
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. В 2010 году запущен новый проект «Hi+Med. Высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

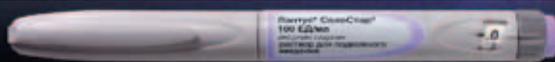
Профессионалы выбирают высокий уровень услуг Группы компаний «МЕДФОРУМ»!

# Сильная Команда

## Для достижения цели



### Шаг навстречу пациенту



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

**ЛАНТУС<sup>®</sup> СОЛОСТАР<sup>®</sup>**  
инсулин гларгин

**Действует 24 часа. День за днем.**



рег. удостоверение: ЛСР-007048/09 от 07.09.2009 г.

**АГИДРА<sup>®</sup> СОЛОСТАР<sup>®</sup>**  
инсулин глуглизин

**Скорость там, где она необходима.**

RU.GLU.10.10.01

**sanofi aventis**  
Главное – здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 115035, Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2  
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11 www.sanofi-aventis.ru

Реклама