

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

6
2011

эндокринология

Сахарный диабет 2 типа

Нужна ли ранняя инициация
инсулинотерапии?

Фиксированные комбинации ПССП –
эффективное решение проблемы
гипергликемии

Патогенетические аспекты ожирения

Медицинский форум

СД 2 типа и метаболический синдром

Возрастные проблемы женского здоровья

БОНВИВА — мощная защита от постменопаузального остеопороза



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



Программа
ОСТЕОПОРОЗУ-НЕТ!



www.osteoporozu.net

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА (В СОКРАЩЕНИИ)

БОНВИВА® (ибандроновая кислота).

Регистрационный номер: ЛС-001348.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг.

Регистрационный номер: ЛС-001108/08

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

Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат.

Показания. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов.

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

целиком, заливая стаканом (180-240 мл) чистой водой в положении сидя или стоя и не доходя до уровня 50 мм после приема Бонвивы®. Раствор для в/в введения: 3 мг внутривенно болюсно (в течение 15-30 секунд) 1 раз в 3 месяца.

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

Особые указания – до начала применения препарата Бонвива® следует контролировать гипокальциемию.

Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D. При применении таблетированной формы следует проявлять осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом Бонвива®, Коррекция дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с бифосфонатами, ингибиторами рН в желудке, не требуется. При применении раствора для в/в введения: Бонвива® несовместима с кальцийсодержащими и другими растворами для в/в введения. Ибандроновая кислота не имеет на активность основных ферментов системы цитохрома P450. Перед каждой инъекцией препарата следует определить креатинин в сыворотке крови. У пациентов, принимающих бисфосфонаты, иметь место случаи остеомакролампности.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. Гипокальциемия. Беременность и лактация.

кардиальной функции. Тензивное нарушение функции почек (креатинин сыворотки > 30 мг/дл). Только для таблетированной формы: поражение печени, применение к задержке или спорадическим. Неспособность идентифицировать положение сидя или стоя в течение 60 мин. Последствием непереносимости галактозы, дефицита лактазы Lapp или тяжелой патологической мальабсорбции.

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

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

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

Дата выхода – февраль 2011 г. 2010-0151

Реклама

Бонвива®
ибандроновая кислота
Одна-единственная!

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





VI Международный конгресс по репродуктивной медицине

17–20 января 2012 года



Москва, ул. Ак. Опарина, д.4

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» МЗСР РФ.



Организаторы Конгресса:

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)
- Конгресс-оператор «МЕДИ Ивент»

В программе Конгресса будут широко представлены вопросы охраны репродуктивного здоровья семьи от зачатия до старости, новейшие достижения в гинекологии, акушерстве, перинатологии, фетальной медицине, эмбриологии, генетике, детской андрогинекологии, андрологии, гинекологической эндокринологии, репродуктивной хирургии, планировании семьи, сексологии, бесплодии, вспомогательных репродуктивных технологиях, а также междисциплинарные аспекты репродуктивного здоровья.

Слушатели Конгресса получают диплом-сертификат на русском и английском языках.

Присоединяйтесь к обсуждению и решению самых актуальных вопросов репродуктивной медицины!

Для участия в Конгрессе зарегистрируйтесь на сайте www.mediexpo.ru

МЭ МЕДИ Экспо

Тел.: +7 (495) 721-88-66

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

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

Редакция журнала:

шеф-редактор О. ПАРПАРА
медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА
пишущие редакторы С. ЕВСТАФЬЕВА,
И. СМИРНОВ
корректор Е. САМОЙЛОВА
дизайнер Т. АФОНЬКИН
фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

Редакционный совет:

А.М. МКРТУМЯН,
научный редактор журнала (Москва)
М.Б. АНЦИФЕРОВ (Москва)
И.А. БОНДАРЬ (Новосибирск)
Г.Р. ГАЛСТЯН (Москва)
С.В. ДОГАДИН (Красноярск)
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК (Екатеринбург)
Е.Л. НАСОНОВ (Москва)
А.А. НЕЛАЕВА (Тюмень)
В.А. ПЕТЕРКОВА (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА (Москва)
О.М. СМОРНОВА (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

Заболевания щитовидной железы

В.Э. ВАНУШКО, Д.Г. БЕЛЬЦЕВИЧ, Н.С. КУЗНЕЦОВ, В.В. ФАДЕЕВ
Послеоперационная профилактика рецидива узлового эутиреоидного зоба 4

Сахарный диабет

И.В. МИСНИКОВА
Важность ранней инициации инсулинотерапии.
Выбор оптимального инсулина на старте 8

Е.В. БИРЮКОВА
Амарил® М: возможность эффективного и надежного контроля гликемии 12

Т.В. НИКОНОВА
Глюкованс – препарат выбора в комбинированной терапии
сахарного диабета 2 типа 18

Остеопороз

А.М. МКРТУМЯН, А. БЫЧКОВ
Остеопороз как важнейшая проблема современного здравоохранения.
Стронция ранелат (Бивалос) – инновационный препарат для лечения
постменопаузального остеопороза и остеопороза у мужчин 22

Медицинский форум

*НПК «Возрастные проблемы женского здоровья с позиции врачей
различных специальностей»*
Как сохранить здоровье женщины в период постменопаузы? 30

*Научно-практическая конференция
«Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром»*
Лечение метаболического синдрома и СД 2 типа
с позиции современной медицины 38

Ксеникал в лечении ожирения и профилактике СД 2 типа 44

Опыт регионов

Людмила ЗАРУЦКАЯ:
«Наша основная задача – улучшение качества жизни больных с диабетом» 50

Литература 56



Послеоперационная профилактика рецидива узлового эутиреоидного зоба

Д. м. н. В.Э. ВАНУШКО, д. м. н. Д.Г. БЕЛЬЦЕВИЧ,
д. м. н., проф. Н.С. КУЗНЕЦОВ, д. м. н., проф. В.В. ФАДЕЕВ

В статье обосновывается необходимость профилактики послеоперационного рецидива узлового зоба после частичных резекций щитовидной железы. Представлены алгоритмы лечения и профилактики послеоперационного рецидива узлового зоба в зависимости от объема оставшейся тиреоидной ткани. Доказано, что наиболее эффективной в этом плане является комбинированная терапия препаратами L-T4 и йода.

В последние десятилетия наблюдается следующая общая тенденция хирургии щитовидной железы (ЩЖ): если хирургическая операция на ЩЖ по поводу узлового эутиреоидного зоба вообще предпринимается, то удаляется большая часть органа, после чего пациент получает заместительную терапию препаратами левотироксина (L-T4). Таким образом, речь идет, с одной стороны, о значительных ограничениях в показаниях к оперативному лечению, а с другой – о том, что в тех ситуациях, когда операция действительно показана, чаще всего наиболее рациональным оказывается проведение тиреоидэктомии. Отсутствие в нашей стране единых подходов

к оперативному лечению заболеваний ЩЖ приводит к тому, что к эндокринологам поступают пациенты, которым в одинаковых клинических ситуациях делаются совершенно разные по объему операции. Чаще всего это пациенты с частичной резекцией ЩЖ с оставлением того или иного объема тиреоидной ткани (тиреоидный остаток). Субтотальная или частичная резекции ЩЖ являются самыми частыми объемами хирургических вмешательств на ЩЖ в нашей стране.

Разбирая принципы профилактики послеоперационного рецидива узлового зоба после частичных резекций ЩЖ, прежде всего отметим необходимость такой профилактики, поскольку

риск послеоперационного рецидива узлового зоба после частичных резекций ЩЖ достаточно высок и варьирует от 20 до 80%. Это связано с тем, что узловой (многоузловой) коллоидный пролиферирующий зоб является патологией всей ЩЖ, несмотря на локальный характер первых проявлений. В перинодулярной ткани ЩЖ, как правило, выявляются зобные изменения той или иной выраженности, которые и являются морфологической основой для образования новых узлов.

Рецидив узлового зоба в тиреоидном остатке обусловлен активной пролиферацией тиреоцитов в зобно-измененной ткани ЩЖ. Таким образом, профилактика рецидива узлового зоба должна подразумевать назначение препарата, подавляющего пролиферативные процессы.

Известно, что основная роль в процессе образования коллоидных узлов отводится аутокринным ростовым факторам (АРФ), в частности инсулиноподобному ростовому фактору 1-го типа (ИРФ-1), эпидермальному ростовому фактору (ЭРФ) и фактору роста фибробластов (ФРФ), которые в условиях снижения содержания йода в ЩЖ оказывают мощное стимулирующее



воздействие на пролиферацию тиреоцитов. Основным физиологическим блокатором продукции АРФ является йод, связанный с непредельными жирными кислотами (йодлактоны). В экспериментальных работах было показано, что аутокринная продукция тиреоцитами ИРФ-1 может быть полностью блокирована йодом [1]. Более того, рост изолированных интактных фолликулов ЩЖ, содержащих достаточное количество йода, не удается простимулировать добавлением ТТГ [2], а при блокаде рецепторов ИРФ-1 специфическими антителами ТТГ не способен оказать трофические эффекты на тиреоциты [3].

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что эффективным в плане предотвращения рецидива узлового зоба может быть назначение препаратов йода.

И действительно, в рандомизированном исследовании С. Carella и соавт. [4], в которое вошли 139 пациентов после резекции ЩЖ, было показано: в том случае когда терапия препаратами L-T4 дополнялась йодом, спустя 12 месяцев у пациентов определялся меньший объем тиреоидного остатка, чем у больных, получавших монотерапию препаратами L-T4. Суммируя полученные данные, авторы делают выводы о том, что добавление к терапии препаратов йода улучшает результаты послеоперационной терапии препаратами L-T4 у пациентов как с большим, так и с малым объемом тиреоидного остатка. На фоне монотерапии L-T4 удовлетворительных результатов в этой работе удалось достичь только у пациентов с подавленным уровнем ТТГ, тогда как комбинированная терапия показала свою эффективность при низконормальном уровне ТТГ. Это опять же указывает на то, что комбинированная терапия не требует поддержания у пациента подавленного ТТГ, без потери своей эффективности.

В рандомизированном исследовании J. Feldkamp и соавт. [5], в котором на протяжении 52 недель наблюдали 107 пациентов

после резекции ЩЖ, было показано, что рецидивы могли возникать как на фоне монотерапии L-T4, так и на фоне комбинированной терапии L-T4 и йодом, но в последнем случае происходило существенно большее снижение уровня тиреоглобулина, который в данном случае рассматривали как маркер гиперстимуляции тиреоцитов, а его высокий уровень – как предиктор рецидива зоба.

Как уже неоднократно указывалось, гиперпластические процессы в ЩЖ, наиболее вероятно, развиваются по независимым от ТТГ механизмам. И действительно, по данным М. Rotondi (2000), вероятность рецидива узлового зоба после резекции ЩЖ мало зависела от уровня ТТГ на фоне различных (супрессивных, заместительных) доз L-T4. По данным этого исследования, вероятность рецидива преимущественно зависела от объема тиреоидного остатка [7]. Таким образом, монотерапия L-T4 в различных дозах (даже супрессивных) не снижает вероятность рецидива узлового зоба.

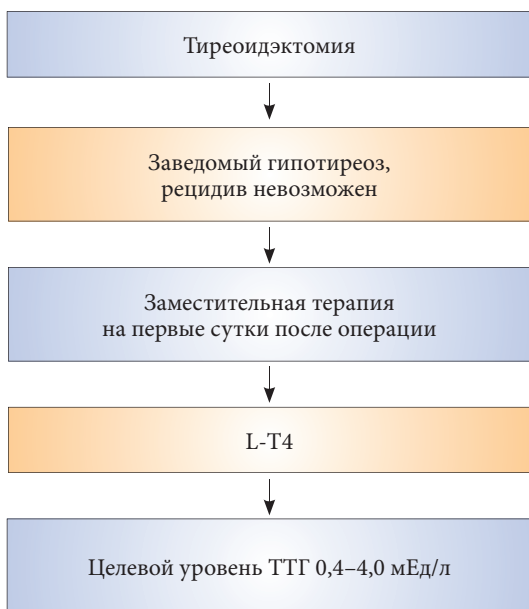
Преимущества комбинированной терапии в плане профилактики послеоперационного рецидива зоба были продемонстрированы и в проспективном исследовании Р.М. Schumm-Draeger (2003), в котором пациенты получали комбинацию 150 мкг йода и 75 мкг L-T4 [8]. Полученные данные позволили сделать авторам следующие выводы:

- у пациентов с большим тиреоидным остатком, который обеспечивал эутиреоидное состояние, на фоне комбинированной терапии происходило более выраженное уменьшение объема остаточной ткани ЩЖ, чем на фоне монотерапии йодом (200 мкг);
- у пациентов с послеоперационным гипотиреозом на фоне комбинированной терапии также происходил более выраженный регресс объема остаточной тиреоидной ткани, чем на фоне монотерапии L-T4.

Последний момент требует более детального обсуждения. Дей-

ствительно, после резекции ЩЖ, несмотря на сохранение тиреоидного остатка того или иного объема, у многих пациентов развивается послеоперационный гипотиреоз. В ситуации, когда была предпринята тиреоидэктомия, гипотиреоз развивается в 100% случаев, при этом у пациента отсутствует тиреоидный остаток и все наблюдение подразумевает оценку уровня ТТГ на фоне заместительной терапии L-T4. В случае резекции ЩЖ, помимо необходимости компенсации гипотиреоза, у пациента нужно периодически контролировать состояние оставшейся части ЩЖ при помощи УЗИ, поскольку развитие послеоперационного гипотиреоза не исключает возможность рецидива узлового зоба. В такой ситуации также наиболее рационально назначение комбинированной терапии L-T4 и йодом – L-T4 будет компенсировать послеоперационный гипотиреоз, а йод будет способствовать профилактике рецидива зоба. Как и в случае лечения зоба, на фоне комбинированной терапии уровень ТТГ рекомендуется поддер-

На отечественном фармацевтическом рынке недавно появился новый комбинированный препарат Йодокомб®. Он представлен двумя вариантами сочетания йода и L-T4 – Йодокомб® 50/150, содержащий 50 мкг L-T4 и 150 мкг йода, и Йодокомб® 75/150, содержащий 75 мкг L-T4 и 150 мкг йода. Удобство использования двух дозировок препарата Йодокомб® заключается в возможности индивидуального подбора дозы L-T4 в составе комбинированного препарата от 50 до 150 мкг в сутки, что предопределяет эффективность и безопасность лечения.



живать в низконормальном диапазоне. Таким образом, на сегодняшний день алгоритм лечения и профилактики послеоперационного рецидива узлового зоба во многом обусловлен объемом оставшейся тиреоидной ткани, который оценивается при помощи УЗИ [5]. В нашей модификации он представлен на рисунках 1 и 2 [6]. Наиболее прост этот алгоритм в ситуации, когда пациенту выполнена тиреоидэктомия, которая приводит к развитию гипотиреоза, при этом рецидив узлового зоба невозможен. В этом случае пациенту назначается L-T4 под контролем уровня ТТГ, а в других методах исследования необходимости нет (рис. 1).

Рис. 1. Профилактика узлового зоба после тиреоидэктомии

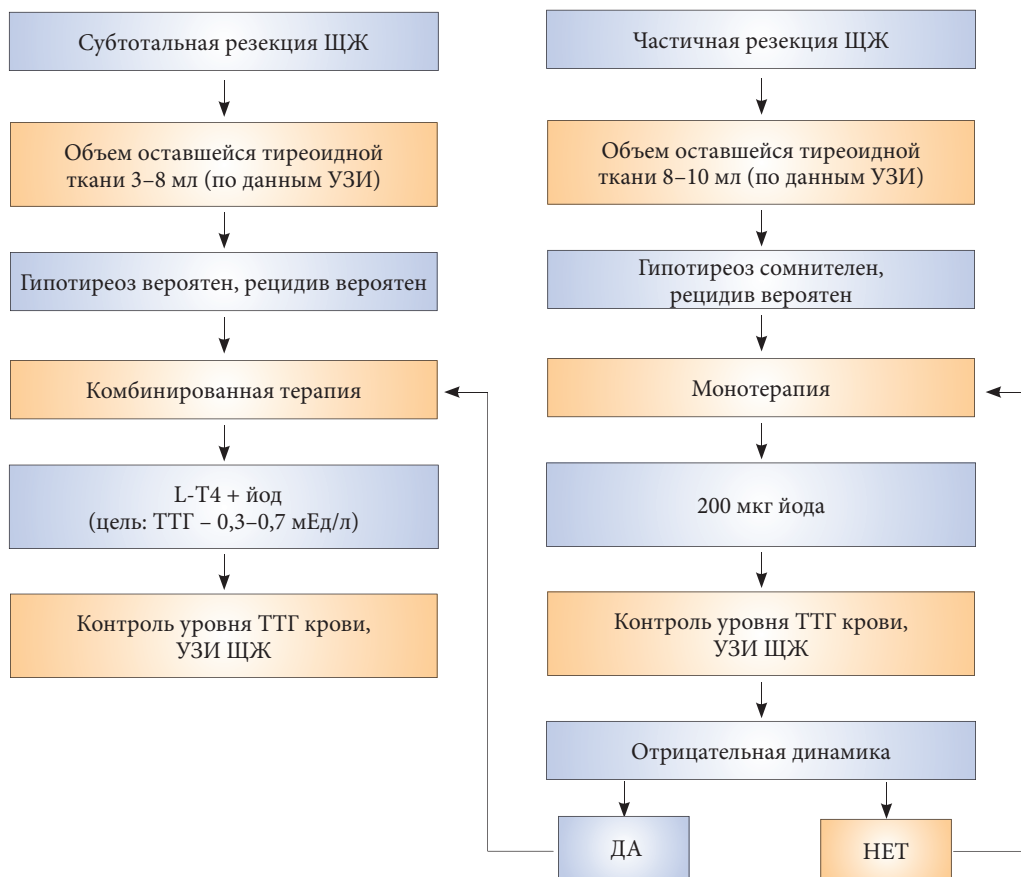


Рис. 2. Профилактика узлового зоба после субтотальной и частичной резекции щитовидной железы

Если объем тиреоидного остатка достаточно велик, чтобы поддерживать эутиреоидное состояние (обычно более 8–10 мл), пациенту может быть назначена монотерапия препаратами йода в дозе около 200 мкг в сутки. Однако, в соответствии с процитированной выше работой, комбинированная терапия L-T4 и йодом имеет определенные преимущества и в этой ситуации. В том случае если на фоне монотерапии йодом по мере наблюдения со временем выявляется повышение уровня ТТГ (развивается субклинический гипотиреоз) или при УЗИ выявляется прогрессирующее увеличение размера оставшейся ткани ЩЖ, лечение дополняется L-T4 с целью поддержания уровня ТТГ в интервале 0,3–0,7 мЕд/л (рис. 2). В том случае если у пациента после операции развивается гипотиреоз (даже субклинический) и при этом ЩЖ удалена не полностью (тиреоидный остаток около 3–8 мл), рекомендуется назначение комбинированной терапии L-T4 и йодом. В данном случае L-T4 назначается в качестве заместительной терапии, а йод, подавляя пролиферативные процессы в тиреоидном остатке, обеспечивает профилактику рецидива узлового зоба. Комбинированная терапия подразумевает либо назначение отдельно двух препаратов, либо, что значительно более удобно для пациента, фиксированных комбинаций йода и L-T4 в одной таблетке. На отечественном фармацевтическом рынке недавно появился новый комбинированный препарат Йодокомб. Он представлен двумя вариантами сочетания йода и L-T4 – Йодокомб 50/150, содержащий 50 мкг L-T4 и 150 мкг йода, и Йодокомб 75/150, содержащий 75 мкг L-T4 и 150 мкг йода. Удобство использования двух дозировок препарата Йодокомб заключается в возможности индивидуального подбора дозы L-T4 в составе комбинированного препарата от 50 до 150 мкг в сутки, что предопределяет эффективность и безопасность лечения. Ⓜ

Литература
→ С. 56

Йодокомб®

Левотироксин натрия + калия йодид **50/150 мкг**
75/150 мкг



Гармония двойного эффекта

Два компонента, две дозировки, два показания



Лечение диффузного
эутиреоидного зоба



Профилактика рецидива
зоба после резекции
щитовидной железы



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>

Полная информация по препарату содержится
в инструкции по медицинскому применению.
Информация для специалистов здравоохранения.
Per. уд.: ЛСР-005604/09, ЛСР-005605/09

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.



Важность ранней инициации инсулинотерапии. Выбор оптимального инсулина на старте

Д. м. н. И.В. МИСНИКОВА

В статье обосновывается необходимость ранней инициации инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Доказано, что назначение аналогов инсулина (Лантус®) в качестве стартовой терапии СД 2 типа эффективно в достижении индивидуальных целей HbA1c и безопасно в отношении риска гипогликемии.

Основными целями лечения сахарного диабета (СД) 2 типа являются предотвращение поздних осложнений и продление жизни пациентов. Многочисленные исследования подтверждают важность контроля гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c) в течение всего периода заболевания с момента установления диагноза. Прежде всего, это связано с доказанным уменьшением риска микрососудистых осложнений при снижении HbA1c [1]. В то же время результаты ряда исследований (ACCORD, VADT), проведенных в последние годы, показали, что достижение компенсации диабета не является гарантией снижения риска макрососудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности. Более того, в исследовании ACCORD смертность в группе интенсивной терапии была выше по сравнению с группой стандартного лечения [2, 3]. Однако субанализ данных исследований ACCORD и VADT показал, что строгий гликемический контроль имеет преимущества у определенной категории

больных. Так, в исследовании ACCORD больные без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и с исходным HbA1c < 8% имели меньший риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов по сравнению с группой стандартного лечения. В исследовании VADT у больных группы интенсивного контроля с длительностью диабета менее 15 лет и кальциевым индексом (предиктор развития сердечно-сосудистых катастроф) < 100 Ед отмечен меньший риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с аналогичной группой больных, получавших стандартную терапию. Возможно, строгий гликемический контроль способен снижать риск макрососудистых осложнений при условии его осуществления с момента установления диагноза СД 2 типа. Результаты аутопсий демонстрируют, что ранние сосудистые поражения возникают задолго до клинических проявлений диабета. В механизмах формирования так называемых липидных полосок в сосудах принимают участие оксидативный стресс, повышение уровня провоспалительных ци-

токинов и гликирование белков вследствие гипергликемии. Гипергликемия способствует превращению липидных полосок в атеросклеротические бляшки. Предполагается, что раннее назначение инсулина может предотвратить сосудистое поражение [4], в то время как коррекция гликемии после длительного периода гипергликемии не приводит к регрессии атеросклеротических изменений в сосудах.

Таким образом, результаты последних исследований демонстрируют необходимость индивидуализированного выбора целей терапии у пациентов с СД 2 типа. Это нашло свое отражение в консенсусе экспертов Российской ассоциации эндокринологов, который рекомендует выбирать целевое значение HbA1c в зависимости от возраста больного, наличия тяжелых осложнений и степени риска гипогликемических реакций (рис. 1) [5].

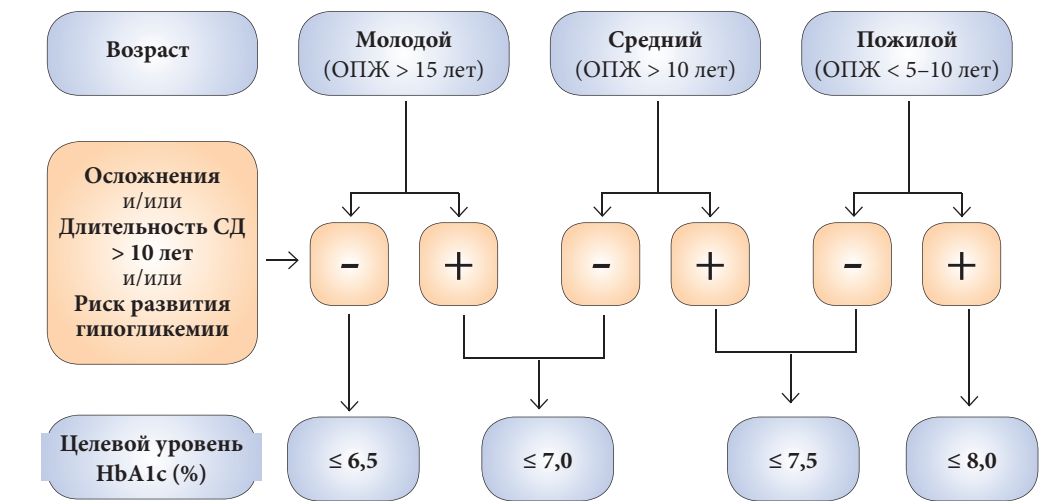
Известно, что большинство больных СД 2 типа не достигают целевых значений по уровню HbA1c. Исследование, проведенное в 30 медицинских центрах США, продемонстрировало, что из 66% больных СД 2 типа с повышенным уровнем HbA1c интенсивная сахароснижающая терапия была назначена только 44,4% пациентов [6]. Это означает, что эндокринологи должны применять более активную тактику ведения больных СД 2 типа, направленную на достижение поставленных целей лечения.



Инсулин является наиболее эффективным средством борьбы с гипергликемией, однако частота его использования в терапии больных СД 2 типа остается относительно низкой. Препятствиями для своевременного назначения инсулинотерапии часто являются как сопротивление со стороны больного, так и пассивная позиция врача. В ряде случаев больной уверен, что инъекции инсулина назначаются на последней стадии болезни и инсулин вызывает осложнения. У некоторых больных отказ от использования инсулина связан с психологическими причинами. Врач, опасаясь негативной реакции со стороны больного, может искусственно затягивать время старта инсулинотерапии.

В руководстве по лечению СД 2 типа 2005 г. эксперты Международной диабетической федерации (IDF) рекомендуют с самого начала лечения диабета объяснить больному, что инсулин – одно из потенциальных средств терапии, которое применяется для достижения оптимального уровня глюкозы крови. Начинать лечение инсулином следует в тех случаях, когда исчерпаны возможности пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) в достижении целевых значений уровня гликемии. Врач должен назначать инсулин еще до того, как на фоне применения максимальных доз ПССП появятся клинические признаки декомпенсации диабета, что обычно бывает при уровне $HbA_{1c} > 7,5\%$. Следует объяснить больным, что вначале назначаются небольшие дозы инсулина для предотвращения развития гипогликемии, но из-за инсулинорезистентности, сопутствующей СД 2 типа, дозы могут увеличиваться, достигая 50–100 МЕ в день [7].

Важным вопросом является оптимальный выбор препарата инсулина для стартовой терапии. Современные подходы к инициации инсулинотерапии сахарного диабета отражены в ряде международных рекомендаций по лечению СД 2 типа (табл. 1), таких как консенсус Американской диабетической



ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

Рис. 1. Индивидуализированный выбор целевого уровня HbA_{1c} у больных СД 2 типа

ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) [8], стандарты Международной диабетической федерации (IDF) [6], а также в рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE) [9], Канадской диабетической ассоциации (CDA) [10] и Национального института клинического мастерства (NICE), Великобритании [11].

Следует отметить, что в большинстве руководств наиболее простым и удобным стартом инсулинотерапии признано назначение длительно действующего базального инсулина перед сном или инъекции готовых смесей инсулина (премикс, двухфазный инсулин) перед приемом пищи 1–2 раза в день [14, 15]. Однако выбор между этими двумя видами терапии остается предметом дискуссии.

В ретроспективном 36-месячном наблюдательном исследовании изучалась сравнительная эффективность и безопасность назначения инсулина НПХ, инсулина детемир, инсулина гларгин и готовых смесей в качестве стартовой терапии [16]. Были использованы данные 8009 больных СД 2 типа из Национальной медицинской компьютерной базы данных Великобритании The Health

Improvement Network (THIN), необходимые сведения об уровне HbA_{1c} имелись для 4337 больных. У исследуемой группы исходный уровень HbA_{1c} составил $9,5 \pm 1,6\%$, а через 12 месяцев терапии инсулином – $8,4 \pm 1,5\%$. Интересно, что в течение года, предшествующего назначению инсулина, средний показатель HbA_{1c} вырос с 8,93 до 9,5%, то есть решение о стартовой терапии инсулином у этих пациентов должно было быть принято минимум на год раньше. Наибольшее снижение HbA_{1c} было отмечено в группах пациентов, получавших терапию гларгином и готовыми смесями (-1,2%), наименьшее – в группе НПХ-инсулина (-0,9%). Причем после стандартизации выборки в группе больных, получавших Лантус® (инсулин гларгин), наблюдалось достоверно более выраженное снижение HbA_{1c} по сравнению с другими вариантами терапии (готовыми смесями и НПХ-инсулином) (рис. 2).

В то же время длительность терапии без смены режима была наибольшей на фоне готовых смесей, хотя в этой группе отмечалось наибольшее увеличение массы тела и применялись более высокие дозы инсулина.

Ряд исследований подтверждают преимущества использования



Таблица 1. Рекомендации по целям лечения, старту и интенсификации инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 2 типа различных международных и национальных руководств*

Руководство	Рекомендации			
	Цели по уровню HbA1c	Человеческий инсулин или аналоги	Старт инсулинотерапии	Интенсификация инсулинотерапии
Консенсус ADA/EASD	< 7,0% (но с учетом ряда факторов, включая ожидаемую продолжительность жизни, риск гипогликемии и наличие ССЗ)	Нет предпочтений	Инсулин средней продолжительности или длительного действия	Пошаговое добавление инсулина короткого действия на приемы пищи
Международная диабетическая федерация (IDF)	< 6,5%	Предпочтение аналогам инсулина в связи с меньшим риском гипогликемий	Инсулин длительного действия или НПХ-инсулин, премикс-инсулин (особенно при высоком HbA1c)	Режим многократных инъекций инсулина (прандиальный + базальный)
Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE)	< 6,5% (цели могут быть индивидуализированы в зависимости от сопутствующих заболеваний, длительности диабета, гипогликемий в анамнезе, обучения пациента, наличия мотивации, возраста, ограниченной ожидаемой продолжительности жизни и использования других медикаментов)	Предпочтение аналогам инсулина в связи с меньшим риском гипогликемий	Базальный, премикс или базально-болюсный режим	Нет четких рекомендаций
Канадская диабетическая ассоциация (CDA)	≤ 7,0% (но принимая во внимание возраст, прогноз, уровень гликемического контроля, длительность диабета, наличие осложнений диабета или сопутствующих заболеваний). Риск гипогликемии ≤ 6,5% может быть целью у некоторых пациентов для снижения риска нефропатии	Нет четких предпочтений	Инсулин средней продолжительности или длительного действия	Базально-болюсный режим
Российские рекомендации [13]	< 7%. Для ряда пациентов (впервые выявленный диабет, небольшая продолжительность диабета, отсутствие выраженных микрососудистых осложнений) индивидуальный целевой уровень HbA1c может быть ниже. Для пациентов с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе со сниженной предполагаемой продолжительностью жизни, с выраженными сердечно-сосудистыми осложнениями – менее строгий контроль	Учитывая более безопасный и физиологичный профиль фармакодинамики, предпочтение отдается современным аналогам инсулина	При уровне HbA1c > 7,5%, но < 8,5%, повышенном уровне гликемии натощак предпочтителен старт с базального инсулина. При уровне HbA1c > 8,5% при низкой физической активности, проживании в одиночестве, высокой постпрандиальной гликемии и неспособности справиться с интенсивным режимом инсулинотерапии рекомендуются двухфазные инсулины. Базально-болюсный режим рекомендован вне зависимости от уровня HbA1c при активном образе жизни, регулярной физической нагрузке, занятиях спортом, наличии мотивации к самоконтролю и способности справляться с требованиями к режиму инсулинотерапии, частоте инъекций	Добавление к базальному инсулину прандиального инсулина или увеличение до двух и трех инъекций двухфазного инсулина в день

* Адаптировано по [12].



аналогов инсулина, как продленного действия, так и в составе готовых смесей, перед человеческими инсулинами в отношении риска гипогликемических реакций, что нашло отражение во многих стандартах лечения СД. В исследовании, проводившемся по принципу «лечение до достижения цели» (treat to target), была продемонстрирована более высокая безопасность добавления инсулина Лантус® при неэффективности пероральных сахароснижающих препаратов по сравнению с добавлением НПХ-инсулина. Так, ночные гипогликемии на 42% реже встречались в группе больных, получавших Лантус®, количество пациентов, достигших уровня HbA1c < 7% без ночных гипогликемических реакций на фоне терапии инсулином гларгин, было на 25% больше по сравнению с группой больных, получавших НПХ-инсулин [17]. Похожие результаты были получены в исследовании LANMET, в котором терапия инсулином Лантус® сопровождалась достоверно меньшим риском развития ночной гипогликемии по сравнению с лечением НПХ-инсулином (12,6% и 28,8% соответственно, $p = 0,011$) [18].

О более низком риске гипогликемических реакций на фоне терапии инсулином гларгин свидетельствуют и результаты метаанализов. Так, метаанализ четырех исследований, включавших более 2000 пациентов, продемонстрировал, что на фоне терапии инсулином Лантус® симптоматические гипогликемии возникали на 11% реже ($p = 0,0006$), а ночные – на 26% реже ($p < 0,0001$), чем при использовании НПХ-инсулина [19]. В другом метаанализе, включавшем данные 11 исследований (5074 больных СД), терапия инсулином Лантус® была ассоциирована с более низким риском подтвержденных гипогликемий (на 21,6%, $p < 0,05$) и тяжелых гипогликемий (на 23,9%, $p < 0,05$) по сравнению с терапией инсулином НПХ [20]. Результаты последних исследо-

ваний продемонстрировали дополнительные преимущества аналогов инсулина продленного действия перед человеческими инсулинами. Известно, что у больных СД 2 типа, находящихся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами, отмечается прогрессирование дисфункции β -клеток. Назначение инсулина, даже без титрации дозы для снижения гликемии, уменьшает стрессорное воздействие на β -клетки и увеличивает степень конверсии интактного проинсулина [21]. Значительное увеличение уровня интактного проинсулина является ранним маркером дисфункции β -клеток [22, 23, 24]. Повышенный уровень интактного проинсулина стимулирует активность адипоцитов и уменьшает уровень циркулирующего адипонектина. Интактный проинсулин повышает уровень ингибитора активатора плазминогена 1, что ассоциировано с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий [25]. Назначение базального инсулина в вечернее время больным СД 2 типа с неадекватным контролем гликемии на фоне терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины приводит не только к улучшению показателей гликемии натощак, но и к улучшению функции β -клеток в течение дня [26]. Лантус® оказывает дополнительное положительное воздействие на функцию β -клеток по сравнению с НПХ-инсулином при одинаковой схеме введения этих препаратов перед сном (рис. 3). Лантус® в большей степени уменьшает стрессорное воздействие на β -клетки в вечернее время, что, возможно, связано с более длительным профилем действия препарата.

В заключение отметим: сахарный диабет 2 типа является прогрессирующим заболеванием, поэтому со временем большинство больных СД 2 типа нуждаются в добавлении к лечению инсулина. Ранняя инициация инсулинотерапии позволяет не только снизить гипергликемию и достичь поставленных целей лечения, но

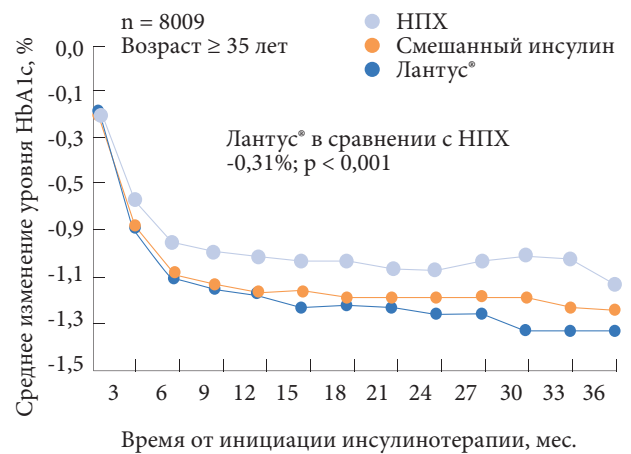


Рис. 2. Динамика уровня HbA1c на фоне лечения инсулином Лантус®, готовыми смесями инсулина и НПХ

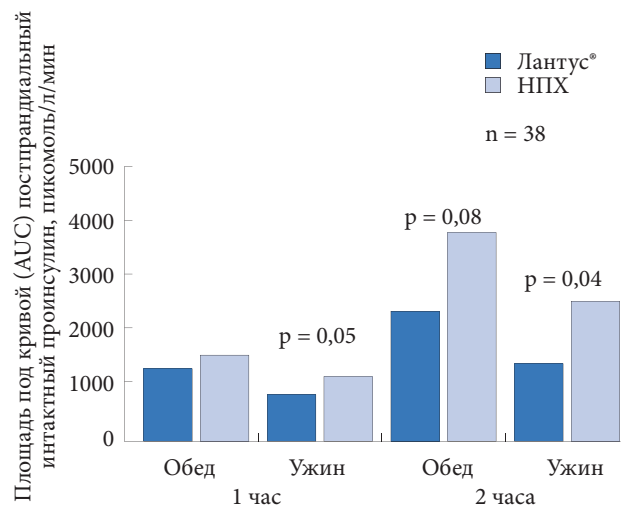


Рис. 3. Различия в уровне постпрандиального интактного проинсулина (площадь под кривой) на фоне лечения инсулином Лантус® и НПХ-инсулином

и, возможно, улучшает функцию β -клеток. Большинство международных и национальных руководств по лечению СД 2 типа рекомендуют использование в качестве стартовой терапии базального инсулина, а также отдают предпочтение аналогам инсулина, как более безопасным в отношении риска гипогликемии. Назначение инсулина Лантус® в качестве стартовой терапии СД 2 типа позволяет достичь индивидуальных целей лечения при минимальном риске гипогликемических реакций. ☺

Литература
→ С. 56–57



Амарил® М: возможность эффективного и надежного контроля гликемии

Д. м. н., проф. Е.В. БИРЮКОВА

Важнейшей задачей лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа является оптимальный контроль уровня гликемии в течение всего срока заболевания. Исследования последних лет показывают, что комбинированная сахароснижающая терапия обеспечивает лучший контроль гликемии по сравнению с монотерапией, а также способствует замедлению прогрессирования осложнений СД 2 типа. В статье рассматриваются преимущества применения фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов, приведены результаты сравнительных исследований эффективности препарата Амарил М (глимепирид 2 мг/метформин 500 мг) и других комбинаций.

Эффективность терапии сахарного диабета (СД) 2 типа остается актуальным вопросом эндокринологии, поскольку число больных в России, как и в других странах мира, растет эпидемическими темпами [1, 2]. В настоящее время в РФ, по данным Государственного регистра больных СД на январь 2011 г., насчитывается 3,357 млн больных, среди которых пациенты с СД 2 типа составляют 90% [3]. Следует признать, что на сегодняшний день как в России, так и во многих других странах остаются нерешенными многие проблемы, в первую очередь связанные с достижением целевого уровня метаболического контроля: 2/3 пациентов с СД 2 типа не достигают рекомендованных целей терапии [1, 4, 5]. В связи с высоким уровнем

инвалидизации и смертности из-за сосудистых осложнений СД чрезвычайно важным вопросом является эффективное лечение гипергликемии – основного фактора риска развития хронических осложнений заболевания [6, 7]. К моменту установления диагноза у половины больных СД 2 типа выявляются два и более осложненных диабета [8]. Так, по данным исследования CODE-2 (Cost of Diabetes in Europe – Type 2), различные осложнения имели 59% пациентов с СД 2 типа, причем у 23% было два и у 3% – три осложнения. Сердечно-сосудистая и цереброваскулярная патология была обнаружена у 43% и 12% пациентов соответственно [9]. В связи с этим принципиально важно осуществлять оптимальный контроль гликемии начиная

с дебюта заболевания и поддерживать его в течение всей жизни пациента.

Лечение любого заболевания может быть успешным лишь при условии четкого понимания его патогенеза. Медикаментозное снижение гипергликемии достигается назначением препаратов, влияющих на основные патогенетические механизмы: инсулинорезистентность (ИР) и прогрессирующее нарушение функции β -клеток поджелудочной железы [1, 5, 10]. Ключевую роль как в развитии заболевания, так и в ответе на все виды терапии играет функциональная активность β -клеток поджелудочной железы [11]. К сожалению, прогрессирующее нарушение секреции инсулина нельзя остановить даже с помощью фармакотерапии, его можно лишь замедлить.

За последние годы тактика лечения СД 2 типа значительно изменилась. Все чаще и все раньше применяются комбинации нескольких препаратов [4, 5, 6]. В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) было убедительно продемонстрировано: через три года после установления диагноза «сахарный диабет 2 типа» в комбинированной терапии нуждаются 45% пациентов, через девять лет эта цифра достигает уже 75% [12]. Поскольку разные препараты воздействуют на различные патологические механизмы



развития заболевания, комбинированная терапия обеспечивает лучший результат, чем монотерапия, и, кроме того, способствует замедлению прогрессирования осложнений СД 2 типа [13, 14].

Когда начинать комбинированную терапию? Какую комбинацию сахароснижающих препаратов предпочесть?

Если при постановке диагноза «СД 2 типа» исходный уровень HbA1c составляет 7,6–9,0%, рекомендуется начинать лечение с назначения комбинации двух сахароснижающих препаратов. В других клинических ситуациях к комбинированной терапии прибегают, если на фоне монотерапии через 6 месяцев снижение уровня HbA1c составляет менее 0,5% или не достигнута индивидуальная цель терапии [3]. Согласно результатам исследований, эффективность тех или иных комбинаций сахароснижающих препаратов различается по влиянию на HbA1c (табл. 1) [15]. Наиболее выраженный сахароснижающий эффект оказывает комбинация метформина и препарата сульфонилмочевины (ПСМ). Комбинация метформина и ПСМ обоснована с точки зрения воздействия на фундаментальные механизмы развития СД 2 типа (дисфункция β -клеток, инсулинорезистентность, гиперпродукция глюкозы печенью) и зарекомендовала себя как вы-

сокоэффективная (сахароснижающие эффекты суммируются) терапия с хорошей переносимостью [4, 6, 14, 16].

Препараты сульфонилмочевины являются одними из наиболее известных и широко применяемых в терапии СД 2 типа, они с успехом применяются уже более полувека. Важнейшее патогенетическое звено заболевания – это секреторный дефект β -клетки и, прежде всего, утрата ранней фазы секреции инсулина [5, 6, 17, 18]. Механизм действия препаратов сульфонилмочевины, которые относятся к группе секретогогов, основан на способности стимулировать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, особенно в присутствии глюкозы [6]. Наличие в островках Лангерганса достаточного количества функционально активных β -клеток является необходимым условием для проявления фармакологического эффекта ПСМ. Периферическое (экстрапанкреатическое) действие ПСМ, по-видимому, вторично и обусловлено повышением инсулинемии, снижением глюкозотоксичности, что приводит к угнетению продукции глюкозы печенью и улучшению утилизации глюкозы периферическими тканями; собственные экстрапанкреатические эффекты убедительно не доказаны [5]. Следует отметить, что ПСМ позволяют быстро снизить уровень гликемии у больных СД 2 типа.

Важным преимуществом применения комбинированных сахароснижающих препаратов с фиксированными дозами является улучшение соблюдения предписанного режима терапии больными, получающими лекарственные средства длительное время, что сопровождается улучшением гликемического контроля.

Исследования последних лет позволили изучить механизмы взаимодействия различных ПСМ с рецепторами поджелудочной железы и объяснить наблюдаемые различия их клинического действия. ПСМ связываются со специфическими белками-рецепторами SUR1, являющимися субъединицей АТФ-зависимых K^+ -каналов [4, 19, 20]. После взаимодействия ПСМ с рецептором развивается цепь последовательных событий: закрытие АТФ-зависимых K^+ -каналов, прекращение трансмембранного потока ионов калия и деполяризация мембраны [21]. Последнее событие активирует вольтаж-зависимые кальциевые каналы, запускается механизм притока кальция внутрь β -клеток. Повышение внутриклеточной

Таблица 1. Снижение уровня HbA1c при использовании разных комбинаций сахароснижающих препаратов*

Режим терапии	Снижение уровня HbA1c, %
Сульфонилмочевина + метформин	1,7
Сульфонилмочевина + розиглитазон	1,4
Сульфонилмочевина + пиоглитазон	1,2
Сульфонилмочевина + акарбоза	1,3
Репаглинид + метформин	1,4
Пиоглитазон + метформин	0,7
Розиглитазон + метформин	0,8
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 + метформин	0,7
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 + пиоглитазон	0,7

* Адаптировано по [15].

! Комбинированная терапия значительно повышает эффективность лечения СД 2 типа

Уровень HbA1c через 12 месяцев был ниже в группе ФК глимепирид/метформин, чем в группе ФК глибенкламид/метформин

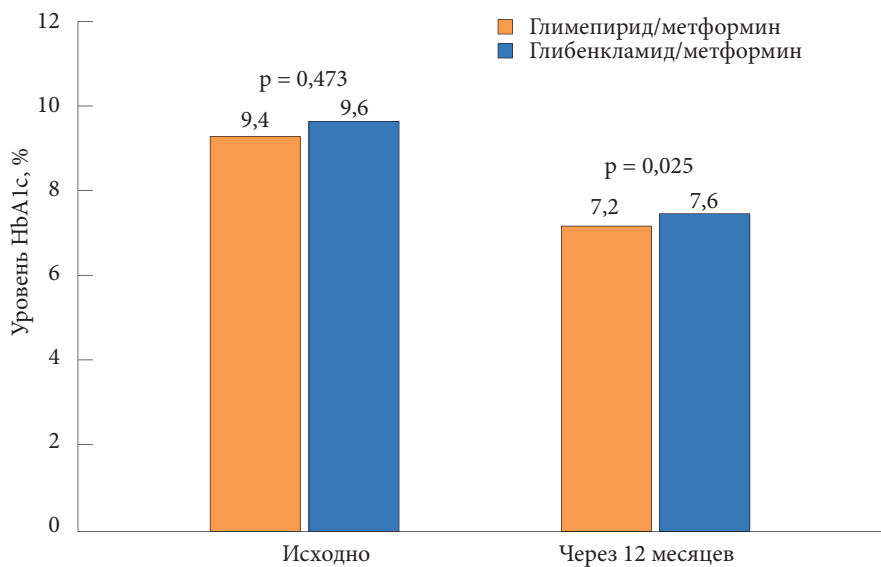


Рис. 1. Уровни HbA1c через 12 месяцев терапии фиксированными комбинациями глимепирид/метформин и глибенкламид/метформин

концентрации ионов кальция способствует сокращению внутриклеточных миофибрилл, движению инсулин-содержащих гранул через мембрану β -клеток и собственно секреции инсулина в кровотоки путем экзоцитоза [20]. Однако при низкой концентрации глюкозы в крови и АТФ внутри β -клеток канал транспорта ионов калия открыт, за счет его функционирования создается мембранный потенциал, который препятствует проникновению внутрь β -клеток ионов

кальция, необходимых для движения гранул, содержащих инсулин, через мембрану β -клеток и секреции гормона в кровотоки. В целом ПСМ активируют физиологический механизм, посредством которого глюкоза стимулирует продукцию инсулина. Есть данные, что ПСМ усиливают чувствительность β -клеток к глюкозе и другим стимуляторам секреции инсулина [6].

Детальное изучение ПСМ показало, что при общем механизме действия каждый из препаратов обладает фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями, а также оказывает дополнительные эффекты, которые необходимо учитывать при лечении пациентов с СД 2 типа [6, 17, 19]. Основными характеристиками разных ПСМ, имеющими клиническое значение, можно считать следующие: селективность взаимодействия с АТФ-зависимыми K^+ -каналами β -клеток, связь/диссоциация с β -клеточными рецепторами, длительность действия, путь выведения из организма и свойства метаболитов. Неодинаковая

аффинность ПСМ к специфическим рецепторам β -клеток поджелудочной железы обуславливает их различную сахароснижающую активность [19]. Чем выше степень сродства препарата к рецептору, тем дольше будет его подавляющее влияние на АТФ-зависимые K^+ -каналы, а значит, тем сильнее стимуляция эндогенной секреции инсулина за счет поступления в β -клетки ионов кальция [19, 22]. Однако чрезмерная, длительная стимуляция секреции инсулина, вызываемая некоторыми ПСМ, может способствовать преждевременному истощению функциональной активности β -клеток, увеличению риска гипогликемий и прибавке массы тела. В этой связи принципиальный подход к выбору того или иного ПСМ должен основываться на оценке баланса эффективности, безопасности и доступности препарата для пациента.

Одним из эффективных ПСМ является глимепирид (Амарил), который характеризуется 100%-ной биодоступностью [17, 22]. Глимепирид имеет общий для всех ПСМ механизм действия, но при этом обладает рядом важных преимуществ. Показано, что, в отличие от других ПСМ, глимепирид связывается не с классическим рецептором сульфаниламидов SUR1 (с молекулярной массой 140 кДа), а с другим белком субъединицы АТФ-зависимых K^+ -каналов β -клетки с молекулярной массой в 65 кДа – SURX [22]. Это обуславливает особенности фармакологического действия препарата: глимепирид в 2,5–3 раза быстрее связывается со своим рецептором по сравнению с глибенкламидом, иначе говоря, обладает быстрым началом действия.

Отдельного внимания заслуживает свойство глимеперида восстанавливать первую фазу секреции инсулина, характерную для физиологического ответа β -клеток на прием пищи [17]. Кроме того, скорость диссоциации комплекса «глимепирид –

В 2011 г. в РФ была зарегистрирована фиксированная комбинация глимепирид/метформин (Амарил М: глимепирид (2 мг)/метформин (500 мг)). Невысокая доза метформина (500 мг) в составе препарата позволяет снизить риск развития нежелательных реакций, связанных с приемом метформина.



белок» в 8–9 раз выше по сравнению с комплексом «глибенкламид – белок», что обеспечивает менее выраженное повышение концентрации инсулина в крови и снижение риска развития гипогликемий, в том числе на фоне физической нагрузки. Известно, что тяжелые эпизоды гипогликемии на фоне приема ПСМ могут быть длительными и сопровождаться высокой смертностью, особенно в группе больных СД 2 типа пожилого возраста. Так, в исследовании UKPDS гипогликемические состояния были отмечены в течение первого года лечения примерно у трети больных, получавших глибенкламид [7].

Еще один принципиально важный момент: необходимо учесть, что использование эквивалентных по гипогликемизирующей активности доз препаратов ПСМ сопровождается различным соотношением «инсулин – глюкоза». В ряде экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro* установлено, что этот показатель был самым низким у глимепирида. Так, соотношение общего прироста инсулина в плазме и общего снижения глюкозы в крови составило для глимепирида 0,03; для гликлазида – 0,11, а для глибенкламида – 0,16. Это означает, что при минимальной секреции инсулина, стимулированной глимепиридом, достигается максимально эффективное снижение уровня гликемии [17].

Амарил является одним из немногих ПСМ с доказанным внепанкреатическим действием. Это действие заключается в повышении активности инсулина на рецепторном и пострецепторном уровне. Экстрапанкреатические эффекты также включают ингибирование глюконеогенеза в печени, антиатерогенное действие, повышение уровня эндогенного α -токоферола и активности антиоксидантных ферментов, что способствует снижению выраженности окислительного стресса [17, 22].

Следует отметить, что фармакокинетика глимепирида у лиц по-

жилого и преклонного возраста и молодых людей практически одинакова [22]. Препарат полностью метаболизируется в печени и имеет двойной путь выведения: 60% с мочой и 40% через желудочно-кишечный тракт, что позволяет использовать его у пациентов с умеренной почечной недостаточностью.

Известно, что сердечно-сосудистая патология, особенно ИБС, является основной причиной смертности больных СД 2 типа [8]. Веским аргументом в пользу широкого применения глимепирида является более высокая селективность действия препарата. Глимепирид обладает слабым сродством к АТФ-чувствительным калиевым каналам кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов (с угнетением этих каналов связаны некоторые побочные эффекты ПСМ, такие как снижение коронарного кровотока и удлинение времени миокардиальной реполяризации) и, таким образом, не нарушает адаптацию миокарда к условиям ишемии, что свидетельствует о несомненных преимуществах препарата

для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [6, 17, 21]. Изучение гемодинамических показателей при применении различных ПСМ в эксперименте на животных моделях продемонстрировало, что все препараты значительно снижают частоту желудочковых экстрасистол, вызванных двадцатиминутной окклюзией коронарной артерии [23]. Однако глимепирид достоверно снижал как количество преждевременных сердечных сокращений, так и частоту желудочковой тахикардии в период ишемии миокарда. Препарат также угнетает повышенную агрегационную активность тромбоцитов, снижая риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД 2 типа [17, 22].

Результаты проведенного недавно двойного слепого проспективного многоцентрового исследования, включавшего пациентов с СД 2 типа, не достигших компенсации на монотерапии метформином (2000 мг) или глибенкламидом (20 мг), продемонстрировали, что фиксированная комбинация (ФК) глимепирид/метформин по эффек-

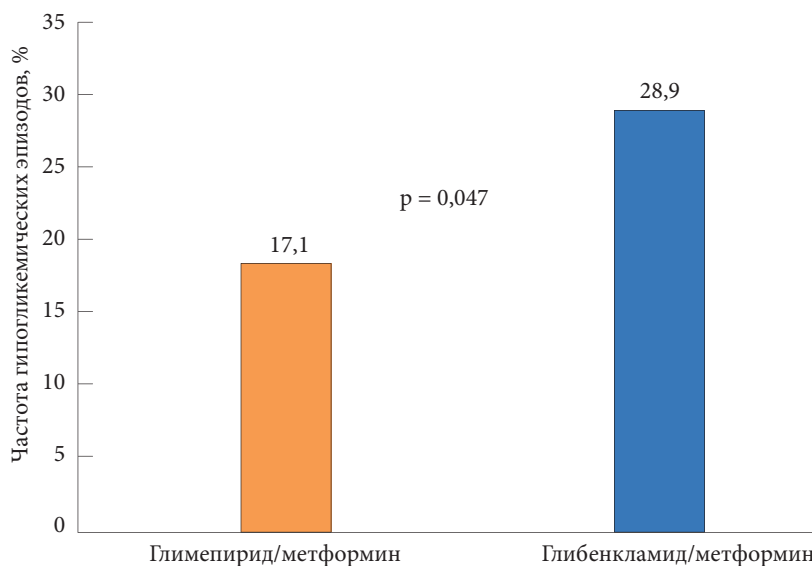


Рис. 2. Частота гипогликемических эпизодов легкой и средней степени тяжести через 12 месяцев терапии фиксированными комбинациями глимепирид/метформин и глибенкламид/метформин

Таблица 2. Влияние несоблюдения рекомендаций врача на смертность и случаи госпитализации

Параметры	Пациенты, соблюдающие рекомендации врача	Пациенты, не соблюдающие рекомендации врача	p
<i>Основные показатели</i>			
Артериальное давление < 130/80 мм рт. ст., %	34,2	33,5	< 0,001
Гипертензия, %	83,0	76,1	0,51
<i>Исход</i>			
Случаи смерти, %	4,0	5,9	< 0,001
Случаи госпитализации, %	19,2	23,2	< 0,001
Артериальное давление, среднее (СО), мм рт. ст.			
▪ систолическое	131,4 (15,9)	132,1 (17,1)	0,09
▪ диастолическое	74,2 (9,5)	75,8 (9,9)	< 0,001
Уровень ЛПНП, среднее (СО), мг/дл/ммоль/л	85,5 (26,6) / 2,21 (0,69)	98,2 (34,5) / 2,34 (0,89)	< 0,001
Гликированный гемоглобин, среднее (СО), %	7,7 (1,5)	8,1 (1,9)	< 0,001

* Адаптировано по [24].

тивности превосходит известную ФК глибенкламид/метформин (рис. 1). Более того, в группе лиц, получавших ФК глимепирид/метформин, в 1,7 раз больше пациентов достигли целевого уровня HbA1c (44,6% в группе глимепирида/метформина против 26,8% в группе глибенкламида/метформина). Важно отметить, что доля пациентов с гипогликемическими состояниями легкой и средней тяжести была более чем вдвое меньше в группе ФК глимепирид/метформин, чем в группе ФК глибенкламид/метформин (рис. 2). Эпизодов тяжелой гипогликемии не отмечалось в обеих группах [13].

В настоящее время мы располагаем результатами исследования R.D. Shimpri и соавт., в котором также сравнивали эффективность и безопасность различных сахароснижающих комбинаций (глимепирид/метформин против глибенкламид/метформин). Результаты, полученные через 12 недель терапии, продемонстрировали: снижение уровня HbA1c составило 1,4% и 1,2% соответственно (p = 0,05). Улучшение контроля гликемии сопровождалось достоверными различиями (в пользу ФК глимепирид/метформин) таких показателей, как гликемия натощак, общий холестерин, триглицериды, ХС ЛПНП [10].

В чем преимущества фиксированных комбинаций?

Сахарный диабет 2 типа является хроническим заболеванием; его лечение представляет длительный, пожизненный процесс. При этом необходимым условием успеха лечения является высокая степень приверженности пациента терапии и строгое соблюдение всех рекомендаций врача (табл. 2) [24], отчего напрямую зависит прогноз заболевания [25]. Важным преимуществом применения комбинированных сахароснижающих препаратов с фиксированными дозами является улучшение соблюдения предписанного режима терапии больными, получающими лекарственные средства длительное время [26]. Повышение приверженности терапии при использовании ФК сахароснижающих средств сопровождается улучшением гликемического контроля, что было отчетливо продемонстрировано в исследовании S. Thayer и соавт., в котором снижение уровня HbA1c составило 1,08% при переводе с монотерапии на ФК против 0,77% при переводе на двойную терапию.

В 2011 г. в РФ была зарегистрирована фиксированная комбинация глимепирид/метформин (Амарил М: глимепирид (2 мг)/метформин (500 мг)). Невысокая доза метформина (500 мг) в составе

препарата позволяет снизить риск развития нежелательных реакций, связанных с приемом метформина.

Кому показан препарат Амарил М?

Амарил М показан, в первую очередь, пациентам с СД 2 типа, у которых не достигается компенсация на монотерапии метформинном. Другая клиническая ситуация – пациенты, не достигающие индивидуальных целевых показателей на монотерапии глимепиридом, и, наконец, – пациенты, получавшие терапию глимепирид/метформин в виде свободной комбинации.

Амарил М принимают 1 или 2 раза в сутки до еды или во время приема пищи. В случае перехода от комбинированного приема глимепирида и метформина Амарил М назначают с учетом доз, которые уже принимал больной. В заключение следует отметить, что Амарил М как представитель современного поколения сахароснижающих препаратов обладает целым рядом несомненных достоинств: высокая эффективность, достигаемая за счет воздействия на оба патогенетических звена СД 2 типа, низкий риск побочных эффектов. У многих больных СД 2 типа лечение Амарилом М более эффективно, чем терапия каждым из его компонентов в отдельности. 🌐



Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

Европейское общество по артериальной гипертонии

Российское медицинское общество по артериальной гипертонии

Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Минздравсоцразвития РФ

VIII Всероссийский конгресс

«Артериальная гипертония: от А. Л. Мясникова до наших дней»

**5-7 марта 2012 года
г. Москва**

Оргкомитет: ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ

тел.: 8-495-414-62-70, 8-499-262-75-62

тел./факс: 8-495-414-62-14, 8-499-149-08-51

Место проведения: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а,
Российский кардиологический научно-производственный комплекс

Вся информация на сайтах:
www.gipertonik.ru, www.cardioweb.ru

Тезисы принимаются до 1 февраля 2012 г.



Глюкованс – препарат выбора в комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа

К. м. н. Т.В. НИКОНОВА

Современные подходы к фармакотерапии СД 2 типа позволяют сосредоточить внимание на двух ключевых аспектах гипергликемии – инсулинсекреторной дисфункции и резистентности к инсулину.

Сочетание препаратов для борьбы с обоими дефектами с помощью различных механизмов действия улучшает долгосрочный гликемический контроль и дает ряд дополнительных преимуществ. Эффективно применение метформина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины. Использование комбинации Глюкофажа (метформина) с глибенкламидом в среднем приводит к снижению уровня HbA1c на 1,2%. При этом важной целью считается упрощение схемы сахароснижающей терапии. Глюкованс – современный комбинированный препарат, обеспечивающий патогенетический подход к лечению СД 2 типа.

Сахарный диабет (СД) является важнейшей медико-социальной проблемой, относящейся к приоритетам национальных систем здравоохранения практически всех стран. Несмотря на отличия в целевых показателях гликемического контроля, и Американская диабетическая ассоциация (ADA), и Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (EASD) рекомендуют начинать активное лечение пациентов с выраженной гипергликемией уже в дебюте заболевания. В целом со-

временная стратегия лечения СД 2 типа заключается в значительном укорочении периода времени, требуемого для перехода от одной стадии лечения к другой. Традиционный пошаговый подход к лечению, заключающийся в титрации дозы пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) и добавлении к терапии новых групп сахароснижающих препаратов, в настоящее время считают «ориентированным на неудачу», так как переход к следующему этапу лечения происходил медленно, только при очевидной

невозможности достижения компенсации гликемии. Основная проблема «пошагового» подхода состояла в том, что при переходе на очередной этап лечения неизбежно происходила потеря времени, а даже непродолжительные периоды гипергликемии повышают риск развития микро- и макрососудистых осложнений. Как показало исследование UKPDS (United Kindom Prospective Diabetes Study), эффект от монотерапии ПССП спустя три года от начала терапии сохранялся только у 50% больных, а через 9 лет – лишь у 25% пациентов [1].

Ухудшение гликемического контроля, как правило, коррелирует с прогрессивной потерей функции бета-клеток. Кроме того, при длительной декомпенсации на монотерапии в максимальных дозах добавление ПССП другого класса оказывается практически неэффективным. Раннее использование комбинации субмаксимальных доз различных ПССП может значительно улучшить гликемический контроль без увеличения частоты побочных эффектов. Кроме того, комбинированная терапия, в отличие от монотерапии, позволяет воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза СД 2 типа. Использование комбинаций с фиксированными дозами повышает комплаентность пациента, позволяет быстрее



адаптироваться к выбранной схеме лечения, ускоряя достижение целевого уровня гликемического контроля.

На начальных стадиях заболевания инсулинорезистентность (ИР) вызывает компенсаторное повышение секреции инсулина. Однако по мере прогрессирования ИР адаптация к ней бета-клеток нарушается, то есть бета-клетки функционально не способны вырабатывать достаточное для преодоления ИР количество инсулина. При манифестации СД 2 типа секреция инсулина снижается на 50%, чувствительность к инсулину – на 70% [2]. При увеличении чувствительности к инсулину снижается нагрузка на инкреторный аппарат поджелудочной железы, нивелируется отрицательное влияние гиперинсулинемии на состояние сердечно-сосудистой системы, а также на повышение аппетита, что приводит к увеличению массы тела.

Согласно алгоритму ADA/EASD, рекомендованному для лечения СД 2 типа, при постановке диагноза, наряду с рекомендациями по изменению образа жизни, должен быть назначен метформин (при отсутствии специфических противопоказаний). Таким образом, метформин является препаратом первого выбора при монотерапии СД 2 типа [3]. Кроме того, согласно результатам UKPDS, препарат имеет безусловные кардиоваскулярные преимущества, особенно у пациентов с избыточным весом (в исследовании применялся оригинальный метформин Глюкофаж) [1].

Антигипергликемическое действие метформина обусловлено несколькими механизмами:

- улучшением периферической утилизации глюкозы тканями путем повышения активности транспортеров глюкозы;
- снижением глюконеогенеза и продукции глюкозы печенью;
- задержкой интестинальной абсорбции глюкозы.

Проведенные в последнее десятилетие многочисленные испытания

метформина позволили не только оценить терапевтическую значимость и подтвердить положительное влияние на предотвращение развития сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета, но и расширили круг показаний к назначению препарата. Так, обсервационное исследование, проведенное J.M. Evans (2005), позволило предположить, что метформин оказывает протективное действие в отношении некоторых видов рака [4].

Как показано в последние годы, метформин повышает уровень ГПП-1, предположительно, путем повышения синтеза ГПП-1, не оказывая действия на ДПП-4.

Уникальным свойством метформина является возможность комбинировать его с любым известным сахароснижающим средством, при этом обеспечивается дополнительное снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c).

Современные подходы к фармакотерапии СД 2 типа позволяют сосредоточить внимание на двух ключевых аспектах гипергликемии – инсулинсекреторной дисфункции и резистентности к инсулину. Без нарушенной секреции инсулина не может развиваться гипергликемия. По мере прогрессирования заболевания снижение секреторной функции происходит постепенно – от нарушенной функции до полной гибели бета-клеток. Таким образом, нарушение секреции инсулина – главный эндокринный дефект при СД 2 типа.

Сочетание препаратов, имеющих различный механизм действия, для борьбы с обоими дефектами улучшает долгосрочный гликемический контроль и дает ряд дополнительных преимуществ. Эффективно применение метформина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины. Использование комбинации Глюкофажа (метформина) с глибенкламидом в среднем приводит к снижению уровня HbA1c на 1,2%. При этом важной целью считается упрощение схемы сахароснижающей

терапии. Глюкованс – современный комбинированный препарат, обеспечивающий патогенетический подход к лечению СД 2 типа. Глюкованс представляет собой сбалансированную комбинацию метформина 500 мг и глибенкламида в дозе 2,5 мг или 5 мг в одной таблетке. Это единственный комбинированный препарат, в котором глибенкламид представлен в виде микронизированной формы. Технология производства Глюкованса уникальна: глибенкламид в виде частиц строго определенного размера равномерно распределен в растворимом матриксе метформина [5].

Микронизированные формы глибенкламида характеризуются значительно лучшей биодоступностью, при их использовании пик концентрации активного препарата в плазме крови наступает раньше, чем у немикронизированных форм. При приеме Глюкованса эти особенности позволяют добиться более эффективного контроля концентрации глюкозы в плазме крови после еды и снижения HbA1c по сравнению с монотерапией его компонентами. Микронизированная форма глибенкламида в составе Глюкованса обеспечивает безопасность препарата при высокой эффективности [6]. Препарат оказывает меньшее воздействие на бета-клетки, не повышает концентрацию инсулина в плазме крови натощак и снижает риск гипогликемий.

Быстрое всасывание глибенкламида согласуется во времени с изменениями постпрандиальной гликемии, поэтому Глюкованс следует принимать во время еды. Глюкованс сравнивали с современными средствами монотерапии в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях с двойным слепым контролем и параллельным участием групп больных. В четырех двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых многоцентровых исследованиях сравнивали Глюкованс с монотерапией метформином и глибенкламидом [7, 8, 9, 10].

Эндокринология



В исследования включали пациентов, страдающих СД 2 типа и не достигающих целевых показателей контроля гликемии, несмотря на диету, физические упражнения, на терапию метформином или, по крайней мере, половиной максимальной дозы сульфонилмочевины (в этом исследовании 65% больных ранее получали глибенкламид). В совокупности в этих исследованиях участвовали 2342 больных. Во всех четырех исследованиях наилучшие результаты были достигнуты в группах больных, принимавших Глюкованс. Глюкованс обеспечивал более значительное снижение концентрации НbA1c и глюкозы в плазме крови натощак. При этом данное преимущество достигалось при меньших средних суточных дозах метформиона и глибенкламида, чем при применении этих препаратов по отдельности. В 52-недельном дополнительном исследовании с участием больных, ранее получавших препараты производных сульфонилмочевины, средняя концентрация НbA1c уменьшилась с 9,4% до 7,4% [11]. Кроме того, в этом исследовании получены данные, позволяющие назначать Глюкованс 500/5 мг больным, нуждающимся в высоких дозах препарата, для достижения оптимальных показателей гликемии. В этом исследовании дозу Глюкованса сначала повышали до 4 таблеток в день (суточная доза метформиона/глибенкламида – 2000/10 мг или 2000/20 мг). Через 26 недель лечения больным с концентрацией НbA1c более 7% дозу Глюкованса увеличивали до 2000/20 мг (по 500/5 мг 4 раза в день) либо до 2500/20 мг (500/5 мг 3 раза в день плюс 500/2,5 мг 2 раза в день). Из 188 человек, исходно получавших таблетки 500/2,5 мг, 85 больным потребовался переход на прием таблеток 500/5 мг в сутки. В фазе лечения с двойным слепым контролем концентрации НbA1c у этих больных снизилась с 8,4% до 8,2%, а при применении таблеток Глюкованса 500/2,5 мг (до 4 раз в день) средняя концентра-

ция НbA1c уменьшилась еще на 0,3%. Дальнейшее повышение дозы Глюкованса с использованием дозы 500/5 мг сопровождалось дополнительным снижением концентрации НbA1c на 0,5%. Таким образом, при неэффективности дозировки препарата 500/2,5 мг прием Глюкованса в дозе 500/5 мг может помочь достичь оптимальных показателей контроля гликемии.

В нескольких ретроспективных исследованиях оценивали эффекты перевода больных с комбинированного применения метформиона и глибенкламида на Глюкованс. В одном из них проанализированы данные лечения 72 больных, получавших комбинацию метформиона и глибенкламида по крайней мере 6 месяцев до даты анализа, а затем получавших Глюкованс в суточных дозах до 2000/20 мг в среднем в течение 196 дней [12].

В результате приема Глюкованса концентрация НbA1c снизилась среди всех больных в среднем на 0,6%, а среди больных, исходно имевших НbA1c > 8%, – на 1,3%. После перевода больных на Глюкованс средняя суточная доза метформиона у них достоверно увеличилась ($p = 0,02$), а доза глибенкламида уменьшилась ($p = 0,007$). Более высокая эффективность Глюкованса по сравнению с комбинацией метформиона и глибенкламида может быть обусловлена лучшей комплаентностью и более быстрым всасыванием глибенкламида в уникальной структуре Глюкованса. Больные СД 2 типа часто принимают одновременно несколько лекарств. Комбинация препаратов в одной таблетке упрощает схему пероральной сахароснижающей терапии и обеспечивает хорошее соблюдение больными назначенного лечения. Основным показанием к назначению Глюкованса остается СД 2 типа у взрослых при неэффективности предшествующей терапии метформином и/или глибенкламидом. Противопоказания к назначению Глюкованса складываются из известных противопоказаний к назначению метформиона и глибенкламида.

Глюкованс следует принимать во время еды. При неэффективности монотерапии оптимальной дозой метформиона (как правило, 2000 мг/сут) больных переводят на Глюкованс (по 1 таблетке 500/2,5 мг в сутки), затем дозу препарата повышают. При переводе с комбинированного приема метформиона и препарата сульфонилмочевины на Глюкованс начальная суточная доза Глюкованса составляет 1–2 таблетки по 500/2,5 мг с последующей титрацией. При этом начальная доза глибенкламида в Глюковансе не должна превышать ранее применявшейся дозы сульфонилмочевины. Максимальная суточная доза составляет 4 таблетки Глюкованса по 500/5 мг. При переходе с Глюкованса 500/2,5 мг на Глюкованс 500/5 мг последний применяют с дозы, не превышавшей ранее применявшейся дозы глибенкламида, а затем дозу постепенно увеличивают по мере необходимости. Максимальная доза составляет 4 таблетки Глюкованса по 500/5 мг в сутки (то есть 2000/20 мг).

Таким образом, Глюкованс – современный уникальный препарат, влияющий на два основных патофизиологических звена патогенеза СД 2 типа. Это единственный комбинированный препарат, имеющий в своем составе микронизированную форму глибенкламида. Выбор дозировок дает возможность титрации доз. Глюкованс высокоэффективен в малых дозах, а удобный прием препарата обеспечивает хорошую комплаентность пациентов.

Таким образом, для достижения основных целей лечения заболевания необходимо переходить к более агрессивной тактике лечения: раннему началу комбинированной терапии ПССП, а у некоторых пациентов – практически с момента постановки диагноза. Использование препаратов с фиксированными дозами повышает комплаентность пациентов, потенциально ускоряя достижение целевого уровня гликемического контроля. ☼

Сахарный диабет 2 типа
Задача одна – достичь цели

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

ГЛЮКОВАНС®

Вместе сильнее, чтобы идти дальше



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

- Быстрое воздействие на гипергликемию
- Меньший риск гипогликемии

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

- Удобство при подборе терапии³
- Удобство при длительном лечении³

Применяется в 87 странах мира⁴

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Глюкованс®.

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

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

Показания к применению: сахарный диабет 2 типа у взрослых при неэффективности диетотерапии, физиологическая устойчивость и недостаточная концентрация метформина или пролонгированного сульфонилмочевинны, для совместной преддиабетической терапии. Другие препараты (метформин и пролонгированный сульфонилмочевинин) у больных со стабильным и хорошо контролируемым уровнем глюкозы.

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

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

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



Nycomed: a Takeda Company



Остеопороз как важнейшая проблема современного здравоохранения. Стронция ранелат (Бивалос) – инновационный препарат для лечения постменопаузального остеопороза и остеопороза у мужчин

Д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН, А. БЫЧКОВ

Остеопороз представляет собой глобальную медико-социальную проблему.

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями – переломами позвонков и костей периферического скелета, которые характеризуются высоким уровнем инвалидизации и смертности.

В связи с этим ключевыми задачами практической медицины являются своевременная диагностика, активная профилактика и адекватное лечение остеопороза и его осложнений. Стронция ранелат – первый препарат для лечения остеопороза, который стимулирует образование костной ткани и одновременно подавляет костную резорбцию, что приводит к восстановлению баланса костного метаболизма в пользу образования костной ткани. В статье приводятся данные многочисленных исследований, подтверждающих эффективность стронция ранелата в лечении постменопаузального остеопороза. Показано, что стронция ранелат (Бивалос) обладает антирезорбтивным и анаболическим действием в отношении костной ткани, улучшает микроархитектуру кости и увеличивает костную массу, снижает риск любых переломов как у женщин в ранней менопаузе (50–65 лет) и у пациенток пожилого (65–80 лет) и старческого возраста, так и у мужчин.

Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и нарушением микроархитектуры костной ткани, что приводит к повышению хрупкости костей и высокому риску их переломов.

При денситометрическом обследовании лиц в возрасте 50 лет и старше в соответствии с критериями ВОЗ остеопороз в России выявляется у каждой третьей женщины.

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями – переломами позвонков и костей периферического скелета, что обуславливает значительный рост заболеваемости, инвалидности и смертности среди лиц пожилого возраста и, соответственно, увеличение затрат в сфере здравоохранения. Как показали эпидемиологические исследования, частота переломов проксимального отдела бедренной кости среди населения в возрасте 50 лет и старше в России составляет в среднем 105,9 случаев на 100 тыс. Данные переломы имеют наиболее тяжелые медико-социальные последствия. Так, смертность в течение первого года после перелома колебалась от 30,8 до 35,1% в различных городах страны, причем из выживших больных 78% через год и 65,5%

Введение

Остеопороз представляет собой серьезную проблему здравоохранения, значимость которой возрастает с каждым годом. Рост заболеваемости остеопорозом обусловлен такими факторами, как увеличение продолжительности жизни и общая тенденция старения населения – к 2020 г.

прогнозируется удвоение числа жителей старше 50 лет. Помимо этого, современное человечество более подвержено остеопорозу, чем наши предки, что связано с изменением образа жизни (гиподинамия, низкая физическая активность, употребление рафинированных продуктов питания и т.п.).



через 2 года нуждаются в постоянном уходе. Стоимость только стационарного лечения пациентов с переломами бедра в 2000 г. в Ярославле составила 1 166 765 рублей в год.

В настоящее время уровень диагностики и лечения остеопороза в нашей стране остается неудовлетворительным. Ответственность за это лежит, в первую очередь, на врачах, которые не диагностируют это заболевание, в том числе и у самих себя. На Западе среди 903 женщин старше 45 лет было проведено рентгенологическое исследование на предмет выявления компрессионных переломов позвонков. Рентгенолог клиники выявил 65 переломов, в то время как приглашенный высококвалифицированный рентгенолог на тех же снимках обнаружил 135 переломов. При этом наличие остеопороза врачи указали лишь в 23 эпизодах, а лечение по поводу остеопороза было назначено 25 больным.

Следует еще раз отметить, что большую часть людей, подверженных остеопорозу, составляют женщины. В течение первых 5 лет после наступления менопаузы потеря костной массы у женщины может составить до 1/3 от общей потери массы костей за всю жизнь. Потеря костной массы, возникающая после менопаузы, повышает риск развития остеопороза и связанных с ним переломов. По данным ВОЗ, именно в связи с переломами проксимального отдела бедренной кости остеопороз занимает 4-е место среди всех причин инвалидности и смертности. В России смертность при переломах шейки бедренной кости, как показали эпидемиологические исследования, колеблется по отдельным регионам от 19,7 до 55%.

Физиология костной ткани

Современная физиология рассматривает костную ткань как живую систему. Кость является одной из особых форм соединительной ткани, которая вместе с хрящевой тканью образует скелет организма. Костный матрикс состоит из орга-

нической (коллаген I типа, неколагеновые белки, протеогликаны) и неорганической части (кристаллы фосфата кальция). Такой состав костного матрикса придает скелету прочность, сохраняя при этом свойства эластичности. Скелет человека образован более чем из двухсот костей, общая масса костей скелета составляет около 1/5 массы тела.

Существует два морфологических вида кости: кортикальная, или компактная, – 80% – и трабекулярная, или губчатая, – 20% от общей костной массы. Кортикальная кость образует наружную поверхность всех скелетных структур. Главной функцией кортикальной кости является обеспечение механической прочности, но она может участвовать и в метаболическом ответе при тяжелом или длительном минеральном дефиците.

Губчатая кость формирует в основном кости осевого скелета: тела позвонков, кости таза. Она состоит из множества взаимосвязанных костных пластинок – трабекул. Такое строение обеспечивает наряду с большой площадью поверхности высокую механическую прочность, особенно в позвоночнике. Пространство между трабекулами заполнено костным мозгом. Матрикс губчатой кости содержит меньше неорганического материала (60–65%), чем матрикс компактной кости. Метаболические процессы в этих тканях протекают с разной скоростью: более активно – в трабекулярной, менее активно – в кортикальной костной ткани. Кроме того, масса губчатого вещества в 4 раза меньше, чем компактного, но общая поверхность при этом в 9,4 раза больше. Именно поэтому потеря массы трабекулярной кости происходит в 5 раз быстрее, а остеопоротические изменения в губчатой кости обнаруживаются раньше, чем в кортикальной.

Костная ткань представляет собой активную динамическую систему, в которой постоянно протекают процессы ремоделирования – резорбции старой кости и образования новой. Цикл костного ре-

моделирования начинается еще в утробе матери и продолжается в течение всей жизни человека. Известно, что у человека ежегодно обновляется около 25% губчатой и 3% кортикальной кости.

Специфическими клетками кости являются остеобласты, остеокласты и остеоциты. Их основная функция – продукция костного матрикса и его последующая минерализация. Остеобласты синтезируют подавляющее большинство компонентов органического костного матрикса – коллаген I типа, остеокальцин, костный сиалопротеин, остеопонтин, трансформирующие факторы роста, остеоонектин, коллагеназу и др. Основным ферментом, синтезируемый остеобластами, – щелочная фосфатаза. Важной функцией остеобластов является регуляция развития, дифференцировки и функционирования остеокластов. Так, остеобласты секретируют фактор дифференцировки остеокластов RANKL (receptor activation of NF-kappa-ligand). RANKL является трансмембранным лигандом, экспрессируется на поверхности остеобластов, связывается с RANK-рецептором, экспрессированным на клетках-предшественниках остеокластов. Связывание RANKL с RANK-рецептором индуцирует процесс дифференцировки и формирования остеокластов.

Остеобластам принадлежит ведущая роль в минерализации органической основы костного матрикса. В зоне формирования новой кости находятся 300–400 остеобластов, за период в 8–9 дней они синтезируют слой остеоида

В октябре 2011 г. в России зарегистрировано новое показание для применения Бивалоса – лечение остеопороза у мужчин с целью снижения риска переломов, что расширяет возможности применения в клинической практике стронция ранелата (Бивалоса) – препарата 1-й линии терапии остеопороза.

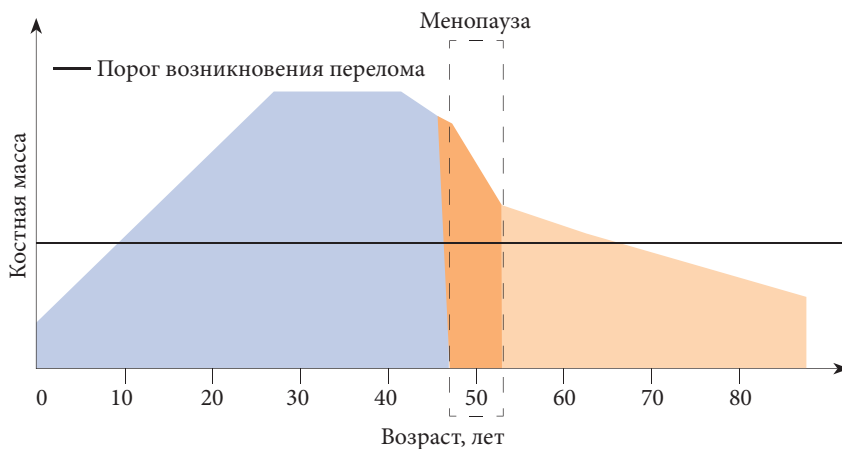


Рис. 1. Динамика массы костной ткани в зависимости от возраста

(неминерализованного матрикса) толщиной в 12 мкм. После 10-дневного периода созревания остеоида начинается его минерализация. Каждый десятый остеобласт после завершения формирования костного вещества оказывается замурованным в минерализованном матриксе и превращается в остеоцит. Остальные остеобласты остаются на поверхности кости и переходят в неактивное состояние. Срок активной жизни остеобластов составляет около 10–20 суток. Время построения остеоона занимает до 5 недель, этот процесс происходит со средней скоростью 1–2 мкм в сутки. Еще один тип специфических костных клеток представлен остеокластами, которые резорби-

руют костную ткань. Остеокласты – это подвижные крупные (20–180 мкм) многоядерные (5–20) окончательно дифференцированные клетки гемопоэтической природы. Остеокласты растворяют как минеральные, так и органические компоненты матрикса. Функционально-активными зонами остеокластов являются периферическая (светлая) зона, непосредственно контактирующая с костным матриксом, а также гофрированный край, который представляет собой скрученную спиралью мембрану с множественными цитоплазматическими складками и является зоной активной резорбции. Зрелые остеокласты прикрепляются к поверхности кости гофрированным краем.

Костный распад начинается со стороны гофрированного края. Благодаря плотному прикреплению остеокластов к костному матриксу под гофрированным краем создается ограниченное внеклеточное пространство, в котором рН снижается до 3,5 (в пределах зоны резорбции) за счет действия протонного насоса (H⁺-АТФаза). Секретируемые зрелыми остеокластами и накапливаемые в резорбируемом пространстве гидролитические ферменты в условиях кислой среды и образования свободных радикалов обеспечивают растворение кристаллов костного матрикса. Скорость резорбции костной ткани одним остеокластом колеблется от 103 до 203 мкм²

в сутки. Количество костного матрикса, разрушаемого одним остеокластом, соответствует количеству матрикса, синтезированного 100 остеобластами за то же время.

Маркерами остеокластов являются карбоангидраза и тартрат-резистентная кислая фосфатаза (ТРКФ), которая находится на костной поверхности, обращенной к гофрированному краю.

Патогенез постменопаузального остеопороза

Дефицит эстрогенов является пусковым моментом в патогенезе постменопаузального остеопороза. Снижение уровня эстрогенов способствует увеличению продукции остеобластами тканевого фактора RANK, стимулирующего дифференцировку и активность остеокластов, что обуславливает повышенную резорбцию кости и снижение выработки остеопротегерина – фактора, ингибирующего резорбцию костной ткани. Кроме того, дефицит эстрогенов приводит к уменьшению секреции кальцитонина и повышенной чувствительности кости к действию паратиреоидного гормона, что, в свою очередь, усиливает костную резорбцию. Другой – непрямой – механизм развития остеопороза в период постменопаузы связывают с изменением продукции активного метаболита витамина D – 1,25-дигидроксиэстрогена (1,25(OH)₂D₃), что обусловлено влиянием гипоестрогении на активность 1-α-гидроксилазы в почках. В результате снижается синтез 1,25(OH)₂D₃ и уменьшается абсорбция кальция в кишечнике. Низкий уровень андрогенов в постменопаузе (из-за снижения продукции в яичниках), которые обладают стимулирующим влиянием на костеобразование, также может играть роль дополнительного механизма в развитии постменопаузального остеопороза.

С возрастом цикл костного ремоделирования характеризуется более высокой скоростью костной резорбции по сравнению с процессом формирования кости, что отражает состояние негативного

Стронция ранелат – инновационный препарат для лечения остеопороза, обладающий физиологическим механизмом действия на костный метаболизм: одновременно увеличивает образование костной ткани и уменьшает резорбцию кости. Благодаря двойному механизму действия изменяется баланс процессов обмена в костной ткани в пользу образования кости.



кальциевого баланса и обуславливает потерю костной массы (рис. 1).

Лечение остеопороза

Известно, что поздняя диагностика и несвоевременное начало терапии остеопороза характерны для 75% женщин и 90% мужчин. Приоритетной задачей практической медицины является не только своевременная диагностика, но и адекватное лечение остеопороза и его осложнений – остеопоротических переломов, которые могут иметь фатальный характер. Решению этой задачи, несомненно, способствует более широкое информирование о проблеме остеопороза как врачей различных специальностей, так и населения. Активная профилактика остеопороза является ключевой задачей, в решении которой важная роль в отводится эндокринологом. Лечение остеопороза основано на трех принципах: этиологическом, патогенетическом и симптоматическом. Симптоматическая терапия включает в себя применение диеты, сбалансированной по содержанию кальция, фосфора и белков, назначение комбинированных пре-

паратов кальция и витамина D, которые являются основой патогенетической терапии. Достаточное потребление кальция – необходимое условие для снижения риска остеопоротических переломов, особенно в процессе старения организма. Ранняя профилактика и лечение остеопороза позволяют замедлить развитие заболевания, снизить риск переломов костей и улучшить качество жизни пациента.

На рисунке 2 представлен алгоритм лечения остеопороза, согласно которому при наличии в анамнезе у женщины остеопоротического перелома следует начать фармакотерапию без измерения минеральной плотности костей. Следует также проводить лечение без денситометрического обследования женщин старше 65 лет, если имеются другие факторы риска помимо перелома. В тех случаях когда возраст женщины меньше 65 лет, для определения начала стартовой терапии необходимо проведение денситометрии. Основными целями фармакотерапии остеопороза являются:

- нормализация процессов костного ремоделирования;

- замедление или прекращение потери массы кости (в идеале – ее прирост);
- предотвращение возникновения новых переломов костей;
- уменьшение болевого синдрома, расширение двигательной активности;
- улучшение качества жизни пациента.

В зависимости от преобладающего механизма действия выделяют три основных группы антиостеопоротических препаратов:

- 1) препараты, замедляющие костную резорбцию;
- 2) препараты, стимулирующие костеобразование;
- 3) препараты, влияющие на оба процесса костного ремоделирования.

Кальций и витамин D показаны для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе с нормальной МПК или остеопенией. При установленном остеопорозе недостаточно использования данной комбинации.

До недавнего времени значительную долю лекарственных средств для лечения остеопороза составляли ингибиторы ремоделирования костной ткани – препараты,

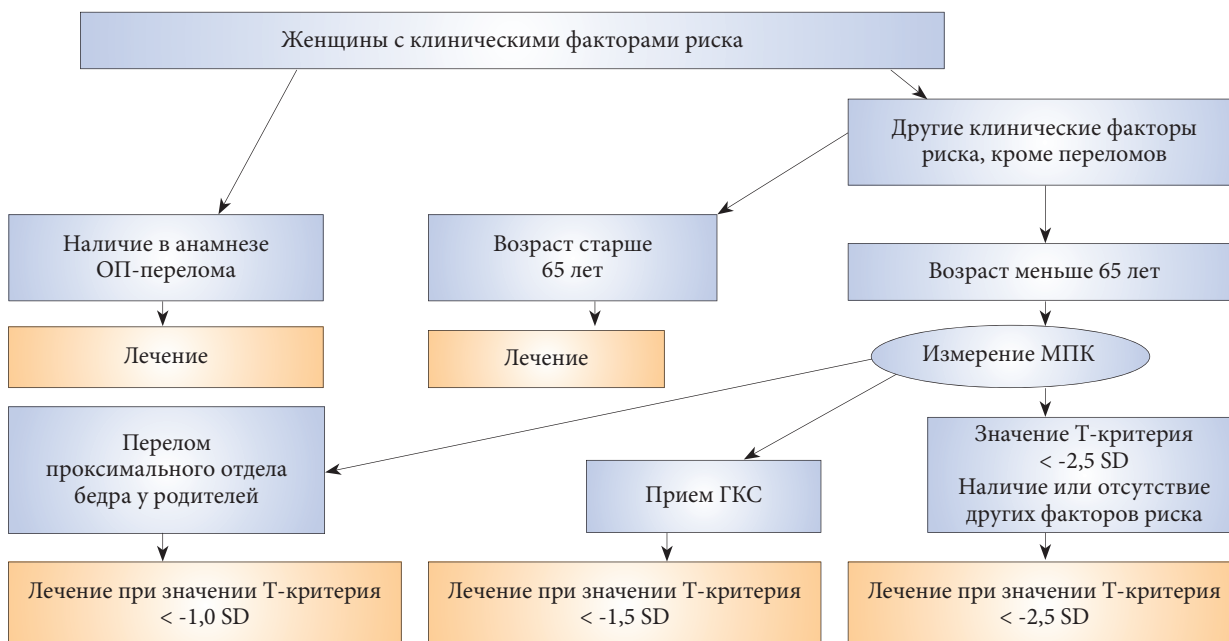


Рис. 2. Тактика лечения остеопороза (согласно европейским и российским рекомендациям)

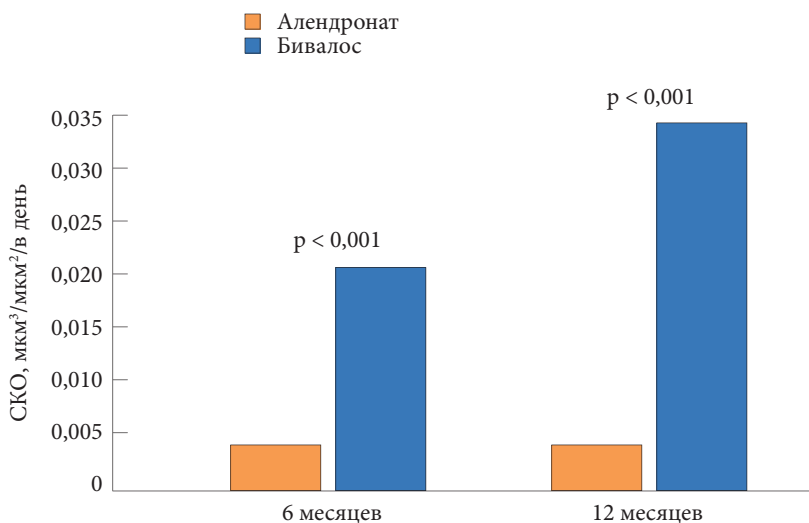


Рис. 3. Скорость костеобразования при терапии стронция ранелатом и алендронатом

подавляющие резорбцию костной ткани (бисфосфонаты), также применялись анаболические препараты, стимулирующие ремоделирование кости путем усиления образования костной ткани, которые при этом в равной степени усиливали костную резорбцию (терипаратид или другие препараты на основе паратгормона).

Стронция ранелат – первый препарат для лечения остеопороза, который стимулирует образование костной ткани и одновременно подавляет костную резорбцию, что приводит к восстановлению баланса костного метаболизма в пользу образования костной ткани.

Стронций является природным элементом, химически сходным с кальцием и магнием. Стронция ранелат состоит из 2 ионов стабильного (не радиоактивного) стронция и органической части – ранеловой кислоты. В желудочно-кишечном тракте стронция ранелат распадается на компоненты стронция, влияющие на метаболизм костной ткани, и ранеловую кислоту. Ранеловая кислота не обладает фармакологической активностью, не накапливается в организме, не метаболизируется и быстро выводится в неизменном виде через почки. Прием препарата одновременно с солями кальция или пищей снижает биодоступность

стронция ранелата примерно на 60–70% по сравнению с уровнем биодоступности при приеме препарата через 3 часа после еды.

Максимальная плазменная концентрация стронция ранелата (~6 мг/л) достигается через 3–5 часов после разового приема 2 г стронция ранелата. Равновесное состояние достигается через 15 дней. Стронция ранелат (Бивалос) обладает высоким сродством к костной ткани. Препарат преимущественно определяется во вновь синтезированной костной ткани, где концентрация стронция достигает плато примерно через 3 года лечения. Стронций в организме не подвергается метаболизму и не подавляет активность ферментов системы цитохрома P450. Его выведение не зависит от времени и дозы препарата, а период полувыведения составляет примерно 60 часов. При легкой и умеренной степени хронической почечной недостаточности, когда клиренс креатинина находится в диапазоне от 30 до 70 мл/мин, наблюдается снижение клиренса стронция примерно на 30%, однако коррекции дозы препарата в этом случае не требуется. Применение препарата при тяжелой почечной недостаточности не рекомендуется, поскольку специальные исследования в данной популяции пациентов не проводились.

Таким образом, стронция ранелат – инновационный препарат для лечения остеопороза, обладающий физиологическим механизмом действия на костный метаболизм: одновременно увеличивает образование костной ткани и уменьшает резорбцию кости. Благодаря двойному механизму действия изменяется баланс процессов обмена в костной ткани в пользу образования кости. Двойной механизм действия стронция ранелата доказан большим числом экспериментальных и клинических исследований. В настоящее время продолжается его дальнейшее изучение на более глубоком уровне, о чем свидетельствует целый ряд работ 2010–2011 гг.

Стронция ранелат оказывает прямое действие на костеобразующие клетки – остеобласты. В исследованиях *in vitro* было доказано, что Бивалос активирует Ca-чувствительные рецепторы на остеобластах (CaSR), увеличивая их количество и репликацию, что, в свою очередь, увеличивает образование кости. Стронция ранелат активирует также преостеобласты, что приводит к уменьшению экспрессии RANKL, которые связываются с RANK преостеокластами и увеличивают экспрессию остеопротегерина (OPG). Этот двойной эффект, в свою очередь, вызывает уменьшение дифференциации остеокластов и снижение резорбции кости. Бивалос стимулирует репликацию клеток-предшественников остеобластов, тем самым повышая активность синтеза костного матрикса и стимулируя синтез коллагена в костной ткани. По сравнению с плацебо применение стронция ранелата в дозе 2 ммоль в течение 48 часов приводило к повышению активности репликации остеобластов человека в 3,8 раза ($p < 0,05$).

В настоящее время появляется все больше исследований, подтверждающих анаболический эффект стронция ранелата наряду с антирезорбтивным действием. Большой интерес представляют результаты исследования BIOPSY, которые были представлены



Рис. 4. Механизм действия стронция ранелата*

* Адаптировано по Marie P.J., Ammann P., Boivin G., Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone // Calcif. Tissue Int. 2001. Vol. 69. № 3. P. 121–129.

в рамках Европейского конгресса по клиническим и экономическим вопросам остеопороза и остеопороза (Валенсия, 2011).

В этом многоцентровом международном двойном слепом контролируемом исследовании у 268 женщин в постменопаузе с остеопорозом проводили биопсийное исследование костной ткани, полученной из гребня подвздошной кости, исходно и через 6 и 12 месяцев лечения стронция ранелатом в дозе 2 г/сут или алендронатом 70 мг/нед. Первичной конечной точкой служило различие между группами (стронция ранелат минус алендронат) по показателю площади поверхности минерализации (ПМ), выраженной в процентах от площади кости (ПМ/ПК), через 6 и 12 месяцев лечения.

Вторичными конечными точками являлись гистоморфометрические показатели, в том числе скорость образования кости и скорость минерализации.

Через 6 месяцев отношение ПМ/ПК составило $2,94 \pm 3,73\%$ в группе стронция ранелата ($n = 90$)

и $0,20 \pm 0,29\%$ в группе алендроната ($n = 43$); при этом межгрупповое различие на $2,73\%$ было достоверным ($p < 0,001$). Через 12 месяцев это различие увеличилось до $4,65\%$ ($p < 0,001$); отношение ПМ/ПК составило $4,91 \pm 4,15\%$ в группе стронция ранелата ($n = 89$) и $0,28 \pm 0,57\%$ в группе алендроната ($n = 46$). Скорость формирования костной ткани в группе стронция ранелата через 6 и 12 месяцев лечения была одинаковой и составила $0,021 \pm 0,024$ и $0,033 \pm 0,027$ $\text{мкм}^3/\text{мкм}^2/\text{сут}$, тогда как в группе алендроната – $0,003 \pm 0,003$ $\text{мкм}^3/\text{мкм}^2/\text{сут}$ соответственно; различия между группами были достоверными во всех точках ($p < 0,001$). Скорость отложения минералов также была достоверно выше в группе стронция ранелата через 6 месяцев ($0,630 \pm 0,127$ $\text{мкм}/\text{сут}$, $p = 0,003$) и 12 месяцев ($0,624 \pm 0,094$ $\text{мкм}/\text{сут}$, $p = 0,009$) по сравнению с алендронатом ($0,553 \pm 0,108$ $\text{мкм}/\text{сут}$ в обеих точках). Частота возникновения нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах, при этом переноси-

мость препаратов была расценена как хорошая.

В данном крупном гистоморфометрическом исследовании костеобразующая активность была намного выше у пациенток, получавших стронция ранелат (Бивалос), чем у пациенток, получавших алендронат, причем через 12 месяцев данный эффект был еще более выраженным (рис. 3).

Стронция ранелат оказывает прямое действие на остеокласты и подавляет их дифференцировку и активность, в связи с чем угнетается костная резорбция. Под влиянием стронция ранелата наблюдается значительное повышение экспрессии и секреции остеопротегерина (OPG), являющегося мощным ингибитором остеокластогенеза. Одновременно снижается экспрессия трансмембранного ядерного рецептора RANK, участвующего в дифференцировке и созревании клеток-предшественников остеокластов в активные остеокласты.

На рисунке 4 видно, что стронция ранелат одновременно уменьшает активность костной резорбции

эндокринология



Увеличение МПКТ, наблюдающееся при лечении стронция ранелатом, обусловлено приростом костной массы, а не усилением минерализации кости.

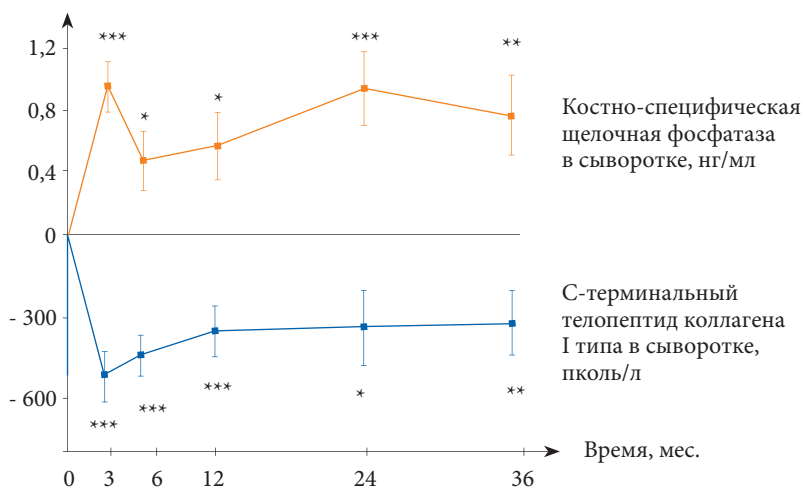
и стимулирует образование костной ткани, что приводит к восстановлению баланса костного метаболизма в пользу образования новой костной ткани.

На рисунке 5 представлены показатели костно-специфической фосфатазы в сыворотке крови, свидетельствующие о повышении костного синтеза при одновремен-

ном снижении маркера костной резорбции – С-терминального телопептида коллагена I типа, что является ярким доказательством двойного механизма действия стронция ранелата.

Гистоморфометрический анализ показал, что стронция ранелат улучшает микроархитектуру кости. Под влиянием стронция ранелата улучшается микроархитектура как трабекулярной, так и кортикальной костной ткани. В клинических исследованиях стронция ранелата SOTI и TROPOS (III фаза) была проведена трехмерная реконструкция костной ткани с помощью метода микрокомпьютерной томографии на 41 биопсийном образце подвздошной кости, полученном у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Результаты показали, что терапия стронция ранелатом в течение 3 лет приводила, по сравнению с плацебо, к образованию новой трабекулярной и кортикальной костной ткани без увеличения пористости кортикального слоя кости. Было зарегистрировано увеличение числа трабекул на 14%, уменьшение межтрабекулярных пространств на 16% и улучшение индекса трабекулярной структурной модели на 22%, которое свидетельствует о преимущественном формировании нормальных пластинчатых трабекул вместо нитевидных трабекул. При этом Бивалос не влияет на физиологические механизмы минерализации кости и стимулирует образование новой, более прочной костной ткани (о чем свидетельствуют приведенные ранее результаты исследования BIOPSY).

Уже на раннем этапе лечения стронция ранелат приводит к достоверному увеличению минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Увеличение МПКТ, наблюдающееся при лечении стронция ранелатом, обусловлено приростом костной массы, а не усилением минерализации кости. После завершения вышеупомянутых трехлетних исследований SOTI и TROPOS III фазы боль-



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

Рис. 5. Стимуляция образования кости под влиянием Бивалоса и подавление костной резорбции*

* Адаптировано по Meunier P.J., Roux C., Seeman E., Ortolani S., Badurski J.E., Spector T.D., Cannata J., Balogh A., Lemmel E.M., Pors-Nielsen S., Rizzoli R., Genant H.K., Reginster J.Y. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. № 5. P. 459-468.

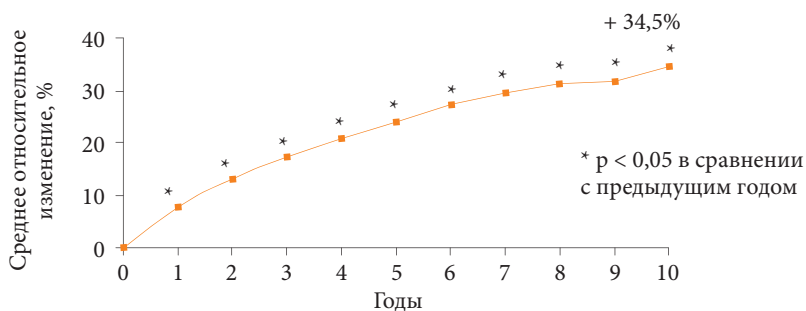


Рис. 6. Повышение МПКТ на фоне терапии Бивалосом на протяжении 10 лет*

* Адаптировано по Reginster J.Y., Kaufman J.M., Goemaere S., Devogelaer J.P., Benhamou C.L., Felsenberg D., Diaz-Curiel M., Brandi M.L., Badurski J., Wark J., Balogh A., Bruyère O., Roux C. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis // Osteoporos Int. 2011. Nov 29.

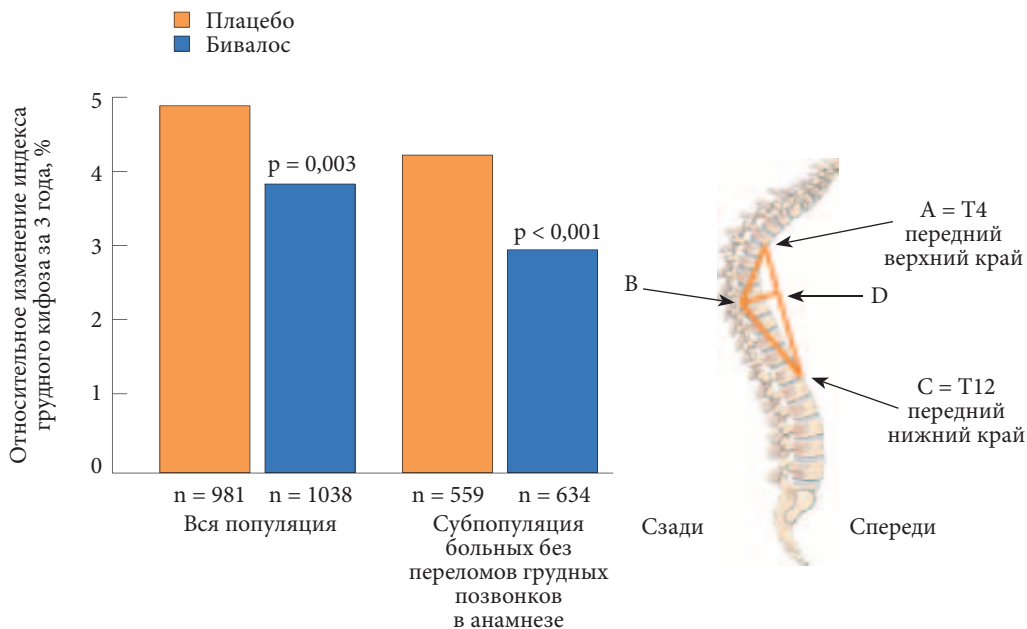


Рис. 7. Замедление темпов развития грудного кифоза под влиянием стронция ранелата*

* Адаптировано по Roux C. Strontium ranelate: short- and long-term benefits for post-menopausal women with osteoporosis // Rheumatology. 2008. Vol. 47. Suppl. 4. P. iv20–iv22.

ные продолжали прием Бивалоса и прошли обследование на 6, 7, 8, 9 и 10-й год непрерывного лечения стронция ранелатом. Рисунок 6 демонстрирует повышение минеральной плотности костей в области поясничного отдела на протяжении 10 лет терапии.

Это выражалось в снижении частоты возникновения как позвоночных, так и внепозвоночных переломов, которая по сравнению с группой, получавшей плацебо, была статистически достоверно низкой. При этом именно для стронция ранелата доказана корреляция между приростом МПКТ и снижением риска переломов.

Следует отметить «универсальность» действия стронция ранелата: препарат продемонстрировал высокую эффективность в снижении риска любых переломов как в группе женщин в ранней менопаузе (50–65 лет), так и у пациенток пожилого (65–80 лет) и старческого (> 80 лет) возраста.

Изучение влияния лечения Бивалосом на качество жизни с помощью валидизированных опросников показало значи-

тельное ее улучшение по сравнению с группой плацебо. Следует особо подчеркнуть, что лечение Бивалосом замедляет темпы формирования грудного кифоза у женщин в постменопаузе (рис. 7) и уменьшает боли в спине у женщин.

Препарат следует применять длительно, постоянно, поскольку прекращение приема Бивалоса после достижения эффекта прироста костной массы (который следует оценивать не ранее чем через год после начала терапии) приводит к нарушению баланса костного ремоделирования, что чревато прогрессированием остеопороза и увеличением риска переломов.

Стронция ранелат необходимо назначать в сочетании с кальцием и витамином D₃ в дозировках, зависящих от их пищевого потребления. Бивалос назначается в виде 1 саше (пакетик) на ночь. Содержимое пакетика следует развести в стакане воды. Не следует принимать Бивалос одновременно с препаратами кальция и кальцийсодержащими продуктами (молоко, молочные продукты). Между

их приемом должно проходить 2 часа.

Как показали результаты длительного применения препарата, Бивалос безопасен и хорошо переносится пациентами. Наиболее частыми побочными эффектами, зарегистрированными в клинических исследованиях, являлись тошнота, диарея и головная боль. Эти побочные эффекты были слабо выраженными и кратковременными: через 3 месяца терапии их частота была сопоставимой в группах стронция ранелата и плацебо. Увеличения риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в период с 3-го по 5-й год лечения установлено не было. Кроме того, через 5 лет лечения частота ВТЭ достоверно не отличалась в группах стронция ранелата и плацебо.

В октябре 2011 г. в России зарегистрировано новое показание для применения Бивалоса – лечение остеопороза у мужчин с целью снижения риска переломов, что расширяет возможности применения в клинической практике стронция ранелата (Бивалоса) – препарата 1-й линии терапии остеопороза. ❁

Эндокринология

Литература
→ С. 58–60



Как сохранить здоровье женщины в период постменопаузы?



27 октября 2011 г. в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского прошла научно-практическая конференция «Возрастные проблемы женского здоровья с позиции врачей различных специальностей». Конференцию по праву можно назвать международной, поскольку наряду с российскими медиками в ней участвовала представительная делегация из США. Основное внимание большинство докладчиков уделили климактерическому периоду и связанным с ним проблемам женского здоровья. Особенно много докладов было посвящено профилактике и лечению остеопороза как широко распространенного хронического заболевания, от которого в основном страдают женщины постменопаузального возраста. Оживленно обсуждались на конференции проблемы заместительной гормональной терапии.



НПК «Возрастные проблемы женского здоровья с позиции врачей различных специальностей»

Главный эндокринолог Московской области, заведующий кафедрой эндокринологии ФУВ МОНИКИ профессор А.В. ДРЕВАЛЬ выступил с докладом «Метаболический синдром у женщин в перименопаузе». Он отметил, что главный признак метаболического синдрома (МС) – избыточная масса тела, с которой связаны другие проявления МС – артериальная гипертензия, повышение уровня сахара в крови, дислипидемия, ранний атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, подагра, повышение уровня мужских гормонов у женщин. Нарушения липидного обмена и инсулинорезистентность приводят к сахарному диабету 2 типа. Чем больше у больного различных факторов риска, тем выше риск смерти от ишемической болезни сердца. Докладчик с юмором заметил, что фигура женщины с избыточным весом в большинстве случаев становится похожей на грушу, а мужчины – на яблоко. Однако эти две формы не равнозначны: «яблоко» (пациенты с абдоминальным ожирением) гораздо извлекать к инфаркту миокарда и инсульту, чем «груша» (больные с гиноидным ожирением). Руководитель отделения эндокринологии МОНИИАГ доктор медицинских наук Я.З. ЗАЙДИЕВА (доклад «Проблемы климактерия и менопаузы и их коррекция») продолжила тему влияния избыточного веса на здоровье женщины. По ее словам, у женщин климактерического возраста гиноидный тип ожирения может перейти в абдоминальный, который особенно опасен для женского здоровья. Климактерический синдром отмечается у 75% женщин уже в период пременопаузы. Первыми признаками этой группы расстройств являются так называемые приливы и психоэмоциональные расстройства. На более поздней стадии нередко развиваются урогенитальные нарушения, вагинальная атрофия, недержание мочи, сексуальная дисфункция. Распространенное



Профессор А.В. Древаль

следствие климактерического синдрома – сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, очень часто у женщин в постменопаузе развиваются остеопороз и остеоартроз. Из внешних признаков характерны изменения кожи. Доктор Я.З. Зайдиева выделила 7 симптомов старения кожи лица, в том числе сухость, вялость, шелушение, морщинистость. Оживленную дискуссию как среди докладчиков, так и среди слушателей вызвала тема заместительной гормональной терапии (ЗГТ) как метода лечения и профилактики эстроген-зависимых заболеваний, развивающихся у женщин в менопаузальный период. Большинство докладчиков оказались сторонниками назначения ЗГТ женщинам, достигшим менопаузы. Главным контраргументом противников заместительной гормональной терапии было утверждение, что ЗГТ увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, по мнению профессора А.В. Древаля, такое мнение – результат неверного истолкования полученных в США данных. Дело в том, что очень важен период назначения ЗГТ: эта терапия эффективна, если она применяется с начала менопаузы, а не в возрасте старше 65 лет. Сторонники

принципа «естественного старения», как не без иронии отметил профессор А.В. Древаль, находят разную аргументацию. «Почему молодое поколение, включая более или менее молодых врачей, часто выступает против ЗГТ? – задался вопросом Александр Васильевич. – Люди, получающие ЗГТ, сохраняют хорошее качество жизни, но полностью утрачивают репродуктивную функцию. При этом они хорошо выглядят для своего возраста, поэтому могут конкурировать с более молодыми женщинами и даже «оттеснять» их, образуя пары с людьми, еще сохранившими репродуктивную функцию». Тем не менее, по убеждению А.В. Древаля, «правильно подобранная ЗГТ у женщин с нарушением углеводного обмена – это эффективный и безопасный метод лечения».

Решительной сторонницей ЗГТ выступила профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ, зав. отделом гинекологической эндокринологии ФГУ ЭНЦ Е.Н. АНДРЕЕВА (доклад «Роль заместительной гормональной терапии в профилактике и лечении остеопороза»). Как отметила Елена Николаевна, средний возраст, в котором эти препараты назначают женщинам, – 51 год. Главная цель применения ЗГТ – повышение качества жизни. «Конечно, можно рассуждать, что все мы стареем, причем этот процесс неизбежен. И это правда. Но ведь при появлении дальнорзности мы начинаем носить очки, при ухудшении слуха используем слуховой аппарат. При сахарном диабете принимаем, например, инсулин. Почему же ЗГТ вызывает у некоторых людей резкое неприятие? – заметила профессор Е.Н. Андреева. – Кстати, в России, в отличие от многих других стран, этот вид терапии используют очень малое число женщин: в целом по стране – 3%, а в Москве – 4%». Итак, заместительная гормональная терапия, по убеждению профессора Е.Н. Андрее-

эндокринология



НПК «Возрастные проблемы женского здоровья с позиции врачей различных специальностей»



К. м. н. Е.А. Мащенко



Профессор Е.Н. Андреева



Д. м. н. Я.З. Зайдиева

вой, целесообразна. В частности, остеопороз является показанием для ЗГТ. Конечно, наряду с этим необходимо использовать препараты кальция и витамин D, ведь обычно мы получаем с пищей лишь 40–60% необходимого организму количества кальция и витамина D. Как заявила докладчик, в США получены данные, согласно которым вероятность низкоэнергетических переломов бедра и позвоночника под влиянием ЗГТ снижается на 34%. Действие ЗГТ на остеопороз однонаправленно: в среднем прирост костной массы на фоне гормонотерапии составляет 6% (данные российских исследований). Помимо профилактики и лечения постменопаузального остеопороза, доказано положительное влияние ЗГТ на вазомоторные симптомы (приливы), бессонницу, урогенитальную атрофию и, что важно для женщин, на состояние кожи. Под воздействием ЗГТ снижается частота пародонтоза.

В настоящее время существует несколько форм гормональных препаратов. Наряду с таблетками предлагаются пластыри, гели, свечи, внутриматочные спирали. Врач может выбрать ту или иную форму в зависимости от индивидуальных особенностей пациентки. Яна Зайдиевна Зайдиева сделала важное уточнение касательно сро-

ков и показаний для назначения ЗГТ: «Заместительная гормональная терапия назначается только при определенных показаниях. Важнейшим из них является наличие климактерического синдрома. В настоящее время врачи стараются использовать минимальные дозы препаратов. Исключительно в профилактических целях ЗГТ назначать не следует». Я.З. Зайдиева также обратила внимание слушателей на то, что при длительной гормонотерапии некоторыми препаратами возрастает риск рака молочной железы. В связи с этим одной из важнейших задач врача является правильный подбор препарата.

Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической и социальной гериатрии РУДН Е.А. МАЩЕНКО (доклад «Современные методы лечения остеопороза») подчеркнула, что в борьбе с остеопорозом препараты ЗГТ следует рассматривать преимущественно как средства профилактики и в меньшей степени как препараты второй линии терапии. Из негормональных препаратов особый интерес представляют селективные модуляторы эстрогенных рецепторов.

Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ ЭНЦ О.М. ДВОЙНИШНИКОВА (доклад «Диета в менопаузе»)

подчеркнула важность немедикаментозных способов лечения климактерических расстройств. Она указала, что пациенту необходимо рекомендовать изменить образ жизни, что предполагает диету и физическую активность. Следует также использовать физиотерапевтические методы. И лишь в том случае, когда немедикаментозные способы не дают необходимого результата, назначается ЗГТ.

Акцент на нежелательных явлениях, которые могут развиваться на фоне ЗГТ, сделала в своем докладе «Хрупкое равновесие между факторами риска и потенциальной пользой гормональной терапии в постменопаузальном периоде» гостя из штата Юта, доктор фармакологии Карен ГАННИНГ. Она привела данные исследования Women's Health Initiative (WHI), согласно которым в группе комбинированной гормонотерапии по сравнению с контролем наблюдается несколько большее количество случаев инфарктов, инсультов, тромбозов, рака молочной железы, но меньше число случаев колоректального рака и переломов шейки бедра. В целом смертность в обеих группах оказалась одинаковой. Другое исследование показало, что на фоне комбинированной гормонотерапии у женщин старше 65 лет усиливается деменция. Доктор



НПК «Возрастные проблемы женского здоровья с позиции врачей различных специальностей»

К. Ганнинг подчеркнула: при оценке соотношения «риск – польза» ЗГТ ключевым параметром является возраст женщины. Если комбинированную терапию применять сразу после наступления менопаузы, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний уменьшается. Если начать курс ЗГТ через несколько лет после наступления менопаузы, кардио-васкулярные риски возрастают. В отношении рака легких, отметила К. Ганнинг, получены данные, согласно которым при комбинированной (эстроген-гестагенной) терапии вероятность смерти от этого вида рака возрастает, а при чисто эстрогенной – уменьшается. В этой связи на упаковках препаратов ЗГТ в США результаты исследований WHI теперь указывают как предостережение. Доктор К. Ганнинг завершила свой доклад напоминанием, что сегодня есть и другие – негормональные – препараты для купирования симптомов климактерических расстройств.

Целый ряд докладов был посвящен теме остеопороза. Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ГНИЦПМ И.А. СКРИПНИКОВА (доклад «Остеопороз и сопутствующая патология у женщин в постменопаузальном возрасте») в основном сделала акцент на патогенетических аспектах этого заболевания. Остеопороз – полиэтиологичное заболевание. Частота его (как и других хронических заболеваний) растет вместе с увеличением продолжительности жизни населения. Дефицит эстрогена у женщин (соответственно андрогенов у мужчин) – одна из главных причин, вызывающих остеопороз. В частности, эстрогены оказывают воздействие на остеобласты и остеокласты, препятствуют резорбции костных тканей, а также влияют на адсорбцию кальция в кишечнике. Дефицит эстрогенов оказывает также отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему и способствует развитию

ожирения. Существуют общие факторы риска, способствующие развитию остеопороза и атеросклероза. Установлено, что при снижении МПК предплечья одновременно повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности. У мужчин с низкой МПК также отмечен повышенный риск инфаркта миокарда. Риск низкоэнергетических переломов у женщин старше 50 лет составляет 40%, что вполне сопоставимо с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Для восполнения дефицита кальция в организме необходимо принимать препараты кальция, а для того чтобы кальций усваивался организмом, необходим витамин D, который также способствует снижению риска инфаркта миокарда. Более детально вопросы профилактики остеопоротических переломов рассматривались в докладе Е.А. Мащенко. Она привела данные статистики: в России количество переломов шейки бедра в год достигает 134 тысяч, при этом в 60% случаев госпитализация не производится и лишь к 15% пациентов применяют оперативное лечение. Между тем в мировой практике именно оперативное лечение при этом переломе признано стандартом. В этой связи неудивительно, что смертность после переломов шейки бедра в течение года достигает в нашей стране 45–52%, лишь 10% больных удается после такого перелома полностью восстановить свою активность.

В целях предотвращения переломов профилактике остеопороза надо уделять серьезное внимание. Необходимо также учесть факторы, увеличивающие риск падений, которые являются непосредственной причиной переломов. Е.А. Мащенко показала, как на основании данных о минеральной плотности костей (МПК) у пациентов с помощью методов математического анализа можно оценить риски возникновения остеопоротических переломов. При среднем риске перелома (10–20%) необхо-



Д. м. н. И.А. Скрипникова

дима профилактика в виде препаратов кальция и витамина D, а при высоком риске (выше 20%) – патогенетическая противоостеопоротическая терапия.

Доцент кафедры эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского Л.А. МАРЧЕНКОВА (доклад «Особенности патогенеза и лечения постменопаузального остеопороза у женщин, страдающих сахарным диабетом») остановилась на взаимосвязи двух хронических болезней. Докладчица отметила, что сахарный диабет 2 типа – это важный фактор риска развития остеопороза. На фоне дефицита инсулина наблюдается подавление костеобразования и активация



Доцент Л.А. Марченкова

Эндокринология



НПК «Возрастные проблемы женского здоровья с позиции врачей различных специальностей»

резорбции костей. Если диабет дебютировал в детстве, то высока вероятность развития остеопороза уже в среднем возрасте. Для больных диабетом характерны дефицит МПК, снижение прочности кости, повышенный риск падений (из-за плохого зрения, нарушения равновесия, язв стопы, мышечной слабости и других причин). Препаратами первой линии для лечения остеопороза, по мнению доцента Л.А. Марченковой, являются бисфосфонаты и стронция ранелат. При этом стронция ранелат – лучшее лекарство для больных остеопорозом, которые одновременно страдают сахарным диабетом 2 типа. Преимущество препарата заключается в том, что он стимулирует синтез остеопротегерина. Азотсодержащие бисфосфонаты эффективнее других препаратов той же группы. Особенно высоко Л.А. Марченкова оценивает ризедронат.

В целом на конференции освещался широкий спектр проблем, связанных с возрастными изменениями женского организма. Так, социальной стороне этой темы был посвящен доклад заместителя директора по научной работе Федерального центра геронтологии, доктора медицинских наук М.А. ЯКУШИНА «Гериатрические аспекты здоровья женщины в постменопаузальном периоде». Докладчик напомнил, что в России средняя продолжительность жизни мужчин составляет 63 года, тогда как женщин – почти 75 лет. Основное число людей старше 80 лет составляют женщины, а среди людей старше 100 лет соотношение женщин и мужчин – 5:1. Именно поэтому проблемы людей, доживших до глубокой старости, затрагивают по преимуществу женщин.

По мнению докладчика, вопросы здорового долголетия должны быть связаны с высоким качеством жизни. К сожалению, стандарты оказания медицинской помощи пожилым людям в нашей стране до сих пор не разработаны.



Д. м. н. М.А. Якушин

М.А. Якушин отметил следующие особенности пожилых пациентов, которые необходимо учитывать как при разработке стандартов, так и в ежедневной врачебной практике: высокая приверженность к самолечению; 40% пожилых пациентов не выполняют рекомендации врачей; 90% самостоятельно снижают дозу или отменяют лекарство; при обращении к врачу пациент старше 60 лет получает в среднем 5,3 рецепта на лекарства (от каждого врача в каждом кабинете!).

М.А. Якушин подчеркнул: при назначении медикаментозной терапии врач должен учитывать, что ряд лекарств вреден для пожилых людей. Так, холинолитики усугубляют деменцию, оказывают кардиотоксическое действие. Снотворные, нейролептики, глюкокортикоиды также следует назначать пожилым людям с большой осторожностью.

В заключение докладчик перечислил некоторые стереотипные ошибки медиков при лечении пожилых людей: кумуляция назначений разных специалистов; дублирование препаратов со сходным эффектом; полипрагмазия; недоучет возрастных особенностей пожилых людей.

В своем докладе «Когнитивные нарушения у женщин пожилого возраста» доктор из штата Техас

Леска ХАДЛИ затронула тему деменции – синдрома снижения памяти и когнитивных функций. По ее убеждению, деменция не является естественной частью процесса старения, при этом заболевание широко распространено среди пожилых людей. По оценкам г-жи Хадли, деменцией страдает 5–8% населения мира старше 65 лет, а в возрасте старше 80 лет – уже от 35 до 60%.

Если при деменции социальные навыки пациента сохраняются, то выявить ранние признаки заболевания довольно трудно. Докладчик перечислила факторы риска, повышающие вероятность возникновения деменции: возраст (самый сильный фактор), злоупотребление алкоголем, невысокий уровень образования, наличие травмы головы. Для выявления деменции Л. Хадли советует использовать несколько простых тестов. Например, попросить пациента нарисовать часы, которые показывают 10 часов 11 минут. Другой тест: запомнить 3 слова, не связанных между собой, и повторить их некоторое время спустя. Больные деменцией не справляются и с этими простыми задачами. Чувствительность же подобных несложных тестов достигает 76%.

У пациентов с деменцией необходимо провести полное неврологическое обследование и полное обследование костно-мышечной системы. Необходимо также исключить делирий и депрессию как причины снижения памяти. Две трети всех случаев деменции приходится на болезнь Альцгеймера. «Помните, что у пациента есть семья! – с чувством произнесла г-жа Л. Хадли. – Те, кто ухаживает за больными деменцией, испытывают огромный стресс. 50% таких людей страдают от депрессии». К сожалению, лекарства при деменции малоэффективны. В этой связи, по мнению доктора Л. Хадли, главная задача – предотвращение развития деменции. Для этого необходимо минимизировать стресс; заниматься физиче-

Эндокринология



НПК «Возрастные проблемы женского здоровья с позиции врачей различных специальностей»



Доктор Дж.Р. Фаулер



Доктор Л. Хадли



Доктор Дж. Баумер

скими и умственными упражнениями; есть здоровую пищу и особое внимание уделять приему антиоксидантов; не злоупотреблять алкоголем и не курить.

Другая гостья из Техаса, доктор Дж.Р. ФАУЛЕР из медицинского центра «Джей Пи Эс Хелт Нетуорк» прочитала доклад на тему «Дисфункциональные маточные кровотечения в пери- и постменопаузе». Ее коллега доктор Дж. БАУМЕР (доклад «Синдром тазовой боли в постменопаузальном периоде») посвятила свое выступление разбору клинических случаев из собственной практики.

Профессор кафедры неврологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского Е.В. ИСАКОВА выступила с докладом на тему «Особенности профилактики церебрального инсульта у женщин». Елена Валентиновна начала свое выступление с данных статистики: ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирают 17 млн человек; заболеваемость инсультом в России составляет 349 случаев на 100 тыс. человек; летальность при этой болезни составляет 35–40%. К факторам риска, повышающим угрозу инсульта, относятся злоупотребление алкоголем (17–21% российских мужчин и 3–4% женщин) и табакокурение (70% российских мужчин и 26% женщин). Кроме того, фактором

риска, повышающим вероятность инсульта, является депрессия (у женщин встречается вдвое чаще, чем у мужчин). Докладчик также отметила наличие связи между сахарным диабетом 2 типа и инсультом. Инсульт – третья по значимости причина смерти у больных диабетом. Частота инсульта при диабете увеличивается в 6 раз. Самый распространенный фактор риска инсульта – повышенное артериальное давление. Снижение диастолического артериального давления всего на 5–6 мм рт. ст. уменьшает вероятность инсульта на 35–40%. Снижение систолического артериального давления на 10 мм рт. ст. ведет к снижению риска инсульта на 31%. Среди мер профилактики инсульта профессор Е.В. Исакова назвала отказ от курения, физическую активность, диету, контроль веса. В заключение своего выступления Е.В. Исакова настоятельно рекомендовала в целях профилактики инсульта 2–4 раза в неделю употреблять в пищу жирную рыбу северных морей.

Детальные советы относительно диетотерапии дала О.М. Двойнишникова из ФГУ ЭНЦ. Она отметила, что в менопаузе и перименопаузе прибавка в весе составляет в среднем 5,5 кг за 8 лет. Основной причиной набора веса является снижение уровня эстро-

генов. При этом в организме накапливается жир, а мышечная масса снижается на 3–4 кг. Диета должна быть направлена на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Нужно рекомендовать пациенту вести дневник питания. Очень полезен расчет индивидуальной суточной энергетической потребности. Питание должно быть регулярным (3 основных приема пищи в день), следует соблюдать баланс макронутриентов. Конференция «Возрастные проблемы женского здоровья с позиции врачей различных специальностей» привлекла к работе и продуктивному диалогу профессоров России и США, врачей из Москвы, Московской области, Центрального федерального округа. По словам одного из организаторов и инициаторов конференции, декана ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского профессора Б.В. АГАФОНОВА, тема конференции весьма интересна и будет обязательно развиваться на следующей встрече российских и американских специалистов через год, поскольку конференция объявлена ежегодной. Он также поблагодарил за сотрудничество Медицинский центр «Агапе» и Группу компаний «Медфорум» за профессиональную организацию конференции. ❁

Подготовил И. Смирнов

эндокринология



Состоялся запуск нового препарата для лечения СД 2 типа Амарил® М

Первого октября 2011 г. в Санкт-Петербурге состоялся официальный запуск нового препарата для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа – Амарил® М. Препарат зарегистрирован в России 11 января 2011 г. и в настоящее время доступен на российском рынке.

В рамках мероприятия, посвященного запуску препарата Амарил® М, был организован научный симпозиум с международным участием под председательством академика РАМН Галины Афанасьевны МЕЛЬНИЧЕНКО. В симпозиуме приняли участие более 100 врачей-эндокринологов России, с докладами выступили ведущие отечественные эндокринологи: главный диабетолог Санкт-Петербурга, к. м. н. Ирина Альбертовна КАРПОВА и доцент кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к. м. н. Алексей Вадимович ЗИЛОВ. Специальным гостем мероприятия был профессор Гиём ШАРПЕНТЬЕ (Франция).

Симпозиум открыла главный диабетолог Санкт-Петербурга, к. м. н. И.А. Карпова, которая подробно остановилась на вопросах эпидемиологии и фармакотерапии сахарного диабета 2 типа и провела сравнение общероссийских данных и данных Санкт-Петербурга. Докладчик отметила тенденцию роста использования фиксированных комбинаций как высокоэффективных, безопасных, удобных в применении препаратов.

Выступление академика Г.А. Мельниченко было посвящено эволю-

ции развития препаратов сульфонилмочевины (ПСМ). В докладе обсуждалась гетерогенная патогенетическая природа СД 2 типа, приводились интереснейшие клинические случаи наследственных форм сахарного диабета у детей и место ПСМ в современных схемах терапии СД 2 типа как универсальных препаратов приоритетного выбора. Акцентировалось внимание на долгом и трудном пути, который нередко бывает необходимо пройти пациенту в процессе лечения, особенно при неэффективности стартовой монотерапии. В этих случаях нужно своевременно переходить на более интенсивную комбинированную терапию и отдавать предпочтение современным изученным комбинациям, таким как Амарил® М.

Клинический разбор пациента с впервые установленным диагнозом «СД 2 типа» модерировал доцент А.В. Зилов. Сессия проводилась в интерактивном режиме. Во время дискуссии врачи высказывали свое мнение о тактике ведения пациента и выборе оптимальной терапии. Участники симпозиума ознакомились с экспертным мнением профессора Г. Шарпентье, который озвучил

подход к лечению с точки зрения эндокринолога французской научной школы.

Дискуссию завершил профессор Г. Шарпентье, который подробно остановился в своем выступлении на особенностях и преимуществах фиксированной комбинации Амарила М – нового удобного препарата для эффективного и безопасного контроля диабета у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Симпозиум завершила директор по коммуникациям компании «Санофи» Татьяна ГАЛКОВА, которая рассказала о почти 90-летнем опыте работы «Санофи» в разработке инновационных средств для лечения сахарного диабета и производстве инсулинов. Были продемонстрированы видеофильмы о заводе «Санофи-Авентис Восток» по производству инсулинов и о мероприятиях, организованных «Санофи» в поддержку пациентов с сахарным диабетом: велопробеге подростков с сахарным диабетом вместе с американской командой профессиональных велосипедистов Team Туре 1 и Диаспартакиаде – спортивном мероприятии для детей и подростков с сахарным диабетом из стран СНГ в городе Сочи. 🌐



XVI КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

II ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР I ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ

24 – 27 февраля 2012 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2012»

25 – 27 февраля 2012 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе **XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», II Форума детских медицинских сестер и I Евразийского форума по редким болезням**. Программа Конгресса включает вопросы реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в педиатрии, организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии Торжественного открытия Конгресса — 24 февраля 2012 года в 18:00 в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя (г. Москва, ул. Волхонка, 15) — будут подведены итоги:

- **конкурса «Детский врач года»** (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- **конкурса «Детская медицинская сестра года»** (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям).

На церемонии закрытия Конгресса — 27 февраля 2012 года в зале «Амфитеатр» Центра международной торговли (г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12) — будут подведены итоги:

- **конкурса научных работ молодых ученых.**

Заявки на доклады и симпозиумы, тезисы для публикации принимаются до 16 декабря 2011 г., заявки на участие в Конкурсах «Детский врач года» и «Детская медицинская сестра года» — до 16 декабря 2011 г., регистрация участников школ — до 31 января 2012 г., работы на Конкурс научных работ молодых ученых — до 20 января 2012 г.

Параллельно с XVI Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», II Форумом детских медицинских сестер и I Евразийским форумом по редким болезням пройдет **19-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2012»**, на стендах которой будут представлены свыше 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 8000 человек.

Основные разделы выставки:

- Лекарственные средства
- Медицинское оборудование
- Медтехника
- Лабораторное оборудование и приборы
- Медицинские инструменты
- Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов
- Витамины и гомеопатические средства
- Детское питание
- Средства по уходу за детьми
- Средства гигиены для женщин
- Контрацептивы
- Специализированные издания и литература

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе, Форумах и выставке, Школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru

Адрес оргкомитета Конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, e-mail: orgkomitet@nczd.ru

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефонам:

8 (495) 631-14-12, 681-76-65
e-mail: zmir@sumail.ru



Амарил® М (глимепирид + метформин)

Новый препарат для лечения сахарного диабета 2 типа – Амарил® М (глимепирид 2 мг + метформин 500 мг) зарегистрирован на территории России 11 января 2011 г. (регистрационное удостоверение № ЛП-000130-110111). Амарил® М выпускается в виде таблеток, содержащих глимепирид микронизированный 2 мг + метформина гидрохлорид 500 мг, по 10 таблеток в ПВХ/алюминиевом блистере, в картонной пачке 3 блистера.

Амарил® М – единственный зарегистрированный в России комбинированный гипогликемический препарат, в состав которого входят метформин и препарат сульфонилмочевины 3-го поколения глимепирид.

Амарил® М показан для лечения сахарного диабета 2 типа. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом»¹, при неэффективности монотерапии СД 2 типа следует переходить на комбинированную терапию.

Благодаря синергизму действия компонентов фиксированная комбинация глимепирида и метформина обеспечивает высокий терапевтический эффект и предоставляет дополнительные преимущества в лечении заболевания:

- хороший профиль безопасности и переносимости²;
- эффективное снижение уровня гликемии и достоверное улучшение контроля над заболеванием^{2,3};
- снижение риска развития гипогликемических состояний по сравнению с комбинацией глибенкламида и метформина³;
- удобство в применении – прием один или два раза в день⁴.

¹ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 5-й вып. М., 2011.

² Baik S.H. et al. // J. Med. Assoc. Thai. 2005. Vol. 88. Suppl. 6. P. S245.

³ González-Ortiz M. et al. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Complications. 2009. Vol. 23. № 6. P. 376–379.

⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Амарил® М № ЛП-000130-110111.



Лечение метаболического синдрома и СД 2 типа с позиции современной медицины

В Москве в рамках всемирного Дня диабета состоялась научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром». На конференции под председательством доктора медицинских наук, заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ, профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА обсуждались вопросы фармакотерапии метаболического синдрома, патогенетических факторов развития ожирения, мультидисциплинарных подходов в лечении СД 2 типа и др. Своим опытом и новейшими знаниями по данным проблемам поделились ведущие врачи-эндокринологи, терапевты, гинекологи.



Профессор А.М. Мкртумян

Многие современные ученые-эндокринологи сходятся во мнении, что понятия «метаболический синдром» и «сахарный диабет 2 типа» весьма близки. Профессор А.М. МКРТУМЯН в своем докладе «Метаболический синдром: конфликт провоспалительных цитокинов» дал следующее определение метаболического синдрома (МС): «Метаболический синдром – собирательное понятие, объединяющее группу заболеваний или патологических состояний, имеющих в основе своего развития общую причину». По словам доклад-

чика, окружность талии, висцеральное ожирение являются диагностическим маркером инсулинорезистентности (ИР) и МС. Известно, что пациенты с СД 2 типа имеют избыточную массу тела, способствующую развитию инсулинорезистентности. Условием успешного терапевтического вмешательства является снижение веса, влекущее за собой уменьшение выраженности ИР. Метаболический синдром, инсулинорезистентность и воспаление связаны между собой. Одна из возможных причин этой связи – провоспалительные молекулы, вырабатываемые жировой тканью. В этом велико значение цитокинов – гормоноподобных молекул, действие которых на клетку-мишень опосредуется высокоспецифичными, высокоаффинными мембранными рецепторами. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток. После взаимодействия цитокинов с комплементарными рецепторами на поверхности клеток сигнал через элементы внутриклеточной трансдукции передается в ядро, где активируются соответствующие гены. Такие воспалительные цитокины, как TNF-альфа, ИЛ-6, ИЛ-1, играют важную роль в развитии инсулинорезистентности. Они выделяются из адипоцитов, однако основным их источником могут быть макрофаги, мигрирующие в жировую ткань. Повышение содержания TNF-альфа в сыворотке крови сочетается с наличием ожирения, инсулинорезистентностью, увеличением концентрации С-реактивного белка и ИЛ-6, а также ускорением апоптоза. Повреждение ЛПНП и белков из-за воздействия гипергликемии



Научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром»

и свободных радикалов усиливает воспалительные процессы в организме, в том числе в сосудистой стенке. Появляются маркеры воспаления – С-реактивный белок, ФНО-альфа в крови – увеличивается активность макрофага. Воспалительные цитокины в избытке вырабатываются в жировой ткани. По мнению профессора А.М. Мкртумяна, прервать конфликт провоспалительных адипоцитокинов при метаболическом синдроме возможно, например, с помощью терапии метформинном.

Как показывают многочисленные исследования, ожирение лежит в основе развития метаболического синдрома и СД 2 типа. Предполагаемым причинам развития ожирения было посвящено выступление профессора Т.И. РОМАНЦОВОЙ (кафедра эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗиСР РФ, д. м. н.). Наиболее известной гипотезой, объясняющей эпидемию ожирения с позиции эволюции, является выдвинутая J. Neel в 1962 г. гипотеза экономного генотипа, согласно которой существует ген либо комплекс генов, обеспечивающих поддержание запасов энергии при дефиците питания. В течение длительного периода эволюции человек жил как охотник-собиратель, доступность пищи была крайне вариабельной – от изобилия до затаянного голода. В связи с этим формирование экономного генотипа у индивидуума способствовало повышению его шансов на выживание. В современных условиях (неограниченный доступ к высококалорийным источникам питания) экономный генотип стал причиной высокой распространенности инсулинорезистентности, ожирения и сахарного диабета 2 типа. Данная теория была доминирующей в течение 50 лет, однако в последние годы она была подвергнута серьезной критике. Альтернативой гипотезы экономного генотипа является предложенная в 2007 г. J. Speakman гипотеза генетического дрейфа, или гипотеза «освобождения от хищников». Согласно данной теории, в течение определенного периода эволюции масса тела древнего человека находилась в пределах определенных селекционных рамок: нижняя граница была предопределена вероятностью гибели от истощения, верхняя граница – угрозой гибели от нападения хищников. Случайные мутации, изменяющие массу тела, выбраковывались в процессе селекции. Появление homo erectus характеризовалось развитием социального поведения, освоением добычи огня и навыков создания оружия, соответственно, появилась достаточно надежная защита от хищников. Таким образом, верхняя граница была освобождена от селекции, она постепенно исчезла. Случайные мутации, приводившие к развитию ожирения, не устранялись, начался свободный дрейф генов в сторону увеличения массы тела, что в конечном итоге предопределило современную эпидемию ожирения. Среди возможных причин ожирения, помимо



Профессор Т.И. Романцова

особенностей питания и физической активности, профессор Т.И. Романцова отметила генетическую предрасположенность, особенности термогенеза, эндокринные нарушения, социальные связи, микробиоту ЖКТ, нарушение циркадианных ритмов и нарушение функции медиаторов энергообмена. Однако, по мнению докладчика, патогенез ожирения до конца не изучен, поэтому его механизмы требуют дальнейшего исследования.

Профессор В.С. ЗАДИОНЧЕНКО (зав. кафедрой терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ МЗиСР РФ, д. м. н.) посвятил свое выступление ак-



Профессор В.С. Задионченко

Эндокринология



Научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром»



Профессор Е.Ю. Майчук



Профессор Г.Р. Галстян

туальной междисциплинарной проблеме – рациональной терапии артериальной гипертензии (АГ) у больных с метаболическим синдромом. Метаболический синдром, как правило, имеет наибольшую распространенность среди лиц старшего и среднего возраста. Порядка 80% больных с АГ имеют множественные метаболические нарушения: гиперинсулинемию/инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, СД 2 типа, дислипидемию, андройдное ожирение, гиперурикемию. В этой связи перед практикующим врачом стоит сложная задача – решить, какие препараты следует назначать таким больным и как при этом избежать полипрагмазии. Согласно результатам эпидемиологического исследования¹, в котором приняли участие 4483 пациента, у больных с метаболическим синдромом, по сравнению со здоровыми, в 3 раза выше риск развития ИБС, в 2,6 – инфаркта миокарда, в 2,2 – инсульта и в 2 раза – смертельного исхода. По данным профессора В.С. Задионченко, у больных АГ с метаболическими факторами, в отличие от больных изолированной АГ, установлены следующие особенности: более высокие значения систолического и диастолического артериального давления (АД); тенденция к повышенной вариабельности АД, достоверная для САД в дневное время; нарушение диастолической функции левого желудочка встречается в 67–80% случаев, в отличие от 57% – у больных изолированной АГ; гипертрофия миокарда левого желудочка отмечается в 47–79% случаев, в отличие от 25% – у больных изолированной АГ; более высокие значения вязкости крови и плазмы, повышенный уровень

фибриногена; более низкое качество жизни. Именно поэтому, по мнению докладчика, основы патогенетической терапии метаболического синдрома должны включать в себя оценку гипергликемии, инсулинорезистентности с корректировкой пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином, оценку дислипидемии и назначение статинов, фибратов, при ожирении – препаратов, снижающих массу тела. При наличии артериальной гипертензии рекомендуются к применению ИАПФ, блокаторы АТ1-рецепторов, антагонисты кальция, диуретики, бета-блокаторы.

В продолжение темы профессор Е.Ю. МАЙЧУК (зав. кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО МГМСУ МЗиСР РФ, д. м. н.) в своем выступлении сделала акцент на менопаузальном метаболическом синдроме (ММС) и факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин с хирургической менопаузой. Отмечено, что у 60% женщин после менопаузы формируется абдоминальное ожирение. Жировая ткань (ЖТ) – это своеобразный гормонально-активный орган, функционирующий во взаимосвязи с гипоталамическими структурами и другими эндокринными железами, а также цитокинами и факторами роста. По мнению докладчика, жировая ткань является сферой интересов эндокринологов, психоневрологов, гинекологов, терапевтов. Все компоненты ММС так или иначе связаны между собой, но каждый из них неизбежно связан с избыточным количеством абдоминального и висцерального жира. Все элементы ММС становятся триггерами друг другу, создавая порочный

¹ Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsén B., Lahti K., Nissén M., Taskinen M.R., Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 4. P. 683–689.



Научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром»

круг. Менопаузальный метаболический синдром является определяющим в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе. Применение заместительной гормонотерапии является профилактикой риска развития МС и сердечно-сосудистых заболеваний. По данным ВОЗ, в 2010 г. число больных сахарным диабетом в России составило 9,6 млн человек, а согласно неполным данным за 2011 г., их количество выросло на 300 тысяч за счет вновь выявленных больных СД 2 типа.

Во втором своем докладе профессор А.М. МКРТУМЯН охарактеризовал возможности миметиков инкретинов в терапии СД 2 типа. Как известно, за «инкретиновый эффект» отвечают два гормона: глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), который синтезируется и высвобождается L-клетками, расположенными в подвздошной и толстой кишке, и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП), который синтезируется и высвобождается K-клетками 12-перстной и тощей кишки. При СД 2 типа ГИП нормальный или несколько снижен, но действие его минимально, а секреция ГПП-1 нарушается полностью. Следует отметить, что у больных СД 2 типа на фоне повышенного уровня глюкозы в крови интенсифицируется продукция глюкагона, способного еще больше поднять гликемию за счет запасов глюкозы в виде гликогена в печени, мышцах. Очень важно, что сахароснижающая активность ГПП-1 четко зависит от уровня гликемии: она прекращается, как только сахар в крови приближается к нормальным значениям, а значит, не дает оснований для гипогликемии. ГПП-1 также может контролировать скорость опорож-

нения желудка, подавление аппетита и участие в процессах регуляции пищевого поведения. Напрямую ГПП-1 использовать нельзя из-за короткого периода полужизни, поэтому были синтезированы миметики инкретинов – препараты, полученные, с одной стороны, для воспроизведения положительных эффектов ГПП-1, с другой – для преодоления фармакокинетических проблем нативного гормона. Успешная терапия СД 2 типа подразумевает не только улучшение функции бета-клеток, снижение инсулинорезистентности, но и сведение к минимуму риска развития гипогликемий. Этого в определенной мере позволяет добиться патогенетическая терапия миметиками инкретинов, направленная на восстановление естественных физиологических механизмов регуляции уровня глюкозы. Профессор А.М. Мкртумян отметил, что у больных на фоне введения эксенатида достигается метаболический контроль, увеличивается чувствительность к инсулину, уменьшается аппетит, снижается масса тела и уровень глюкагона. Среди побочных эффектов наблюдалась тошнота легкой и умеренной степени, которая со временем проходит и не вызывает существенного дискомфорта.

Об опыте клинического применения другого аналога человеческого ГПП-1 – лираглутида – рассказал в своем выступлении профессор Г.Р. ГАЛСТЯН (зав. отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗиСР РФ, д. м. н.). Результаты клинических наблюдений продемонстрировали, что на фоне терапии лираглутидом улучшаются показатели гликемии, без прибавки массы тела и развития гипогликемических

эндокринология



Доцент А.В. Зилов



К. м. н. В.В. Кулабухов



Научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром»



Профессор Т.Ю. Демидова

эпизодов, а также снижается САД. Бесспорно, гипогликемия является наиболее сложной проблемой для пациентов с СД 2 типа.

Для своего выступления, посвященного рассмотрению вариантов снижения гипогликемии, А.В. ЗИЛОВ (доцент кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗиСР РФ, к. м. н.) и В.В. КУЛАБУХОВ (руководитель отдела анестезиологии-реанимации ГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» РАМН, к. м. н.) выбрали формат дискуссии. Ведущие дис-



К. м. н. В.Н. Шишкова



Профессор Е.В. Бирюкова

куссии были единодушны в том, что гипогликемия связана со множеством побочных эффектов, которые становятся барьерами для достижения строгого гликемического контроля. Большинство же традиционных сахароснижающих режимов терапии повышают уровень инсулина независимо от уровня глюкозы крови, в частности, инсулиновые секретагоги, а также экзогенный инсулин. Доказано, что интенсивная терапия должна начинаться на как можно более ранних стадиях заболевания, для того чтобы получить так называемый эффект метаболической памяти. В ходе дискуссии ее участники представили данные, доказывающие способность ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина улучшать функцию альфа- и бета-клеток, повышать их чувствительность к уровню гликемии и гипогликемии, восстанавливая при этом секрецию глюкагона и инсулина и их взаимодействие.

Несколько выступлений было посвящено комбинированной терапии. Профессор Т.Ю. ДЕМИДОВА (кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО МЗиСР РФ, д. м. н.) в своем выступлении рассмотрела современные возможности фиксированных комбинаций в эффективном лечении СД 2 типа. Она отметила, что текущий год ознаменован изданием первых российских стандартов по управлению СД 2 типа, основанных на обобщении российского и международного опыта лечения СД и опирающихся на данные доказательной медицины. Определены критерии, когда следует назначать комбинированную терапию. Согласно рекомендациям РАЭ (Российская ассоциация эндокринологов), единственный критерий, который является основанием для перехода на комбинированную те-



Научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром»

рапию, – это уровень гликированного гемоглобина, который должен находиться в диапазоне 7,6–9,0%. Татьяна Юрьевна Демидова также подчеркнула, что применение для лечения СД 2 типа фиксированных комбинаций позволяет повысить эффективность лечения, минимизировать частоту побочных эффектов и повысить комплаентность.

О новых возможностях комбинированной терапии в ведении пациентов с СД 2 типа говорила и профессор Е.В. БИРЮКОВА (кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ МЗиСР РФ, д. м. н.). Она уточнила потенциальные преимущества раннего начала комбинированной терапии, к которым относятся более раннее достижение терапевтических целей, снижение риска развития побочных эффектов при комбинации препаратов в низких дозах по сравнению с повышением дозы одного препарата, возможность комбинировать пероральные сахароснижающие препараты с взаимодополняющими способами действия, возможность замедлить прогрессирование заболевания. Затрагивая такую важную проблему, как кардиометаболические нарушения у пациентов с СД

2 типа, В.Н. ШИШКОВА (старший научный сотрудник отдела патологии речи и нейрореабилитации ФГБУ «Московский НИИ психиатрии», врач-эндокринолог ГУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации», к. м. н.) отметила, что состояния, связанные с гипогликемией, можно подразделить на кардиальные (ишемия миокарда, инфаркт, аритмии, сердечная недостаточность) и неврологические (кома, судорожные состояния, парезы, проходящие нарушения мозгового кровообращения, ишемические нарушения, когнитивные расстройства). Опираясь на данные российских и зарубежных исследований, докладчик констатировала, что ранняя комбинированная терапия с помощью сочетания ингибитора ДПП-4 и метформина комплексно действует на все 3 основных звена патогенеза СД 2 типа.

Следует отметить, что в целом программа конференции была насыщенной и отличалась междисциплинарным подходом к рассмотрению вопросов, касающихся столь глобальных проблем, как метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа. 🌐

Подготовила С. Евстафьева

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- 🌀 Только **НОВИНКИ**
- 🌀 Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- 🌀 Ежедневное обновление
- 🌀 Без регистрации
- 🌀 **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- 🌀 Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- 🌀 Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

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



Ксеникал в лечении ожирения и профилактике СД 2 типа

На сегодняшний день ожирение считается крупнейшей в истории человечества неинфекционной пандемией. По данным ВОЗ, в мире у 1,6 млрд человек отмечается избыточная масса тела, из них 500 млн страдают ожирением. В России избыточная масса тела и ожирение встречаются у 47% мужчин и 52% женщин. В своем выступлении на Научно-практической конференции «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром» доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Татьяна Ивановна РОМАНЦОВА уделила много внимания патогенетическим факторам развития ожирения и возможностям его консервативного лечения с помощью лекарственной терапии.

Эпидемия ожирения: предполагаемые причины

Распространенность ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, в том числе и сахарного диабета (СД) 2 типа, достигла масштабов глобальной эпидемии [17]. Рост заболеваемости ожирением приводит к увеличению расходов на медицинскую помощь, сокращению продолжительности и ухудшению качества жизни людей. Ожирение все больше рассматривается как социально значимое заболевание [1]. Несмотря на то что нерациональное питание и недостаточная физическая активность считаются ведущими причинами эпидемии ожирения, существует множество других факторов, которые играют важную роль в развитии заболевания. К ним относятся особенности термогенеза, воздействие эндокринных разрушителей, нарушения кишечной микрофлоры, расстройства циркадианных ритмов, нарушение функции медиаторов энергообмена (на уровне ЦНС и периферических), а также социальные факторы. Безусловно, индивидуальная предрасположенность к избыточному накоплению жировой ткани предопределена генетически.

Роль генетических факторов

Уточнение функции генов, контролирующих пищевое поведение, дало возможность рассматривать ожирение как нейробиохимическое заболевание [25]. Дугообразным (аркуатным) ядрам гипоталамуса принадлежит приоритетная роль в интеграции сигналов, регулирующих аппетит. В дугообразных ядрах содержатся два дискретных пула нейронов. Один из них продуцирует нейропептид Y (NPY) и агутиподобный белок (АПБ), другой пул клеток – проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ) [22]. Учитывая, что именно эти

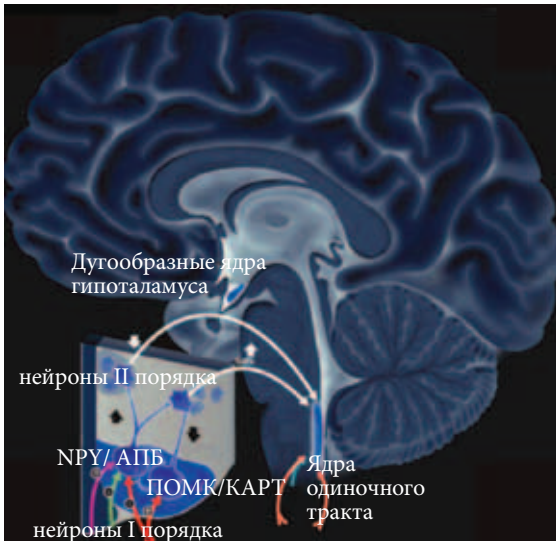


Профессор Т.И. Романова

группы клеток в первую очередь получают и преобразовывают поступающую с периферии информацию о состоянии энергетического баланса, их относят к нейронам первого порядка. В целом нейроны дугообразных ядер гипоталамуса, содержащих нейропептид Y и агутиподобный белок, стимулируют прием пищи, то есть оказывают анаболическое воздействие, в то время как другой пул клеток, содержащих проопиомеланокортин и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт, подавляет процессы потребления пищи, то есть обладает катаболическим эффектом. Обе группы нейронов связаны с паравентрикулярными ядрами, вентромедиальными ядрами, дорсомедиальной, латеральной и перифорникальной областью гипотала-



Научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром»



Нейроны I порядка – восприятие периферических сигналов (дугообразные ядра)
NPY/АПБ – анаболические эффекты (увеличивают потребление пищи, уменьшают расход энергии)
ПОМК/КАРТ – катаболические эффекты (снижают аппетит, повышают энергозатраты)
Нейроны II порядка – восприятие сигналов нейронов I порядка
Латеральная гипоталамическая зона, паравентрикулярные ядра, дорсомедиальные ядра, вентромедиальные ядра, свод, перифорникальные ядра

Рис. 1. Гипоталамические структуры, координирующие баланс энергии

муса, где содержатся нейроны второго порядка, также участвующие в регуляции питания и расхода энергии (рис. 1).

В дугообразных ядрах гипоталамуса инсулин и лептин ингибируют активность NPY/АПБ-содержащих нейронов и стимулируют ПОМК/КАРТ-нейроны, что приводит к подавлению аппетита и снижению массы тела [3, 9, 12]. Ожирение, обусловленное дефектом единственного гена, включает 2 группы нарушений: так называемые синдромальные, или менделевские, нарушения (патология наследуется в полном соответствии с законами Менделя), а также моногенные формы, обусловленные мутациями генов, играющих критическую роль в обеспечении регуляции аппетита. В обоих случаях выраженное, как правило, морбидное ожирение дебютирует в детском возрасте. По данным на 2005 г., установлено 50 синдромальных форм (аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных, Х-сцепленных) и 11 моногенных форм ожирения. При синдромальных формах ожирение – лишь одно из многочисленных проявлений заболевания, включающих аномалии строения различных органов, нарушения интеллекта, неврологические расстройства и др. Наиболее распространенными являются синдром Прадера – Вилли (частота 1:25000) и синдром Барде – Бидля (1:160000). При моногенных формах, обусловленных инактивацией контролирующих аппетит генов на уровне лептин-меланокортиновой системы, ожирение представляет собой доминирующий фенотипический признак. Необходимо отметить, что на долю моногенных и синдромальных форм приходится не более 1% от всех случаев ожирения. Ожирение, как и множество других хронических заболеваний (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, бронхиальная астма и др.), в подавляющем

большинстве случаев является мультифакторным, или комплексным, заболеванием. В развитии мультифакторных заболеваний участвует несколько генов предрасположенности, таким образом, эти заболевания носят полигенный характер. Гены, образующие полигенную систему, в отдельности дают слабый эффект, то есть применительно к ожирению лишь определяют тенденцию к избыточному накоплению жировой ткани, а степень проявления генных эффектов во многом зависит от факторов окружающей среды. Следовательно, в конечном итоге ожирение представляет собой результат сложных взаимоотношений генотипа и внешних факторов [25].

Роль эпигенетики и эндокринных разрушителей

В настоящее время под эпигенетическими нарушениями понимают преобразование генома без изменения первичной последовательности нуклеотидов в ДНК [2, 21]. Эти преобразования заключаются в ДНК-метилировании, ковалентной модификации гистонов (белков, способствующих укладке нити ДНК в ядре), модификации укладки хроматина и изменении активности некодирующей РНК. Несмотря на то что эпигенетические изменения не затрагивают генетический код непосредственно, они оставляют специфические маркеры на ДНК, которые определяют время, место и механизм экспрессии определенных генов. Совокупность эпигенетических маркеров в организме представляет собой эпигеном. В целом геном можно сравнить с аппаратным обеспечением компьютера, в то время как эпигеном – с его программным обеспечением [21]. Оказалось, что эпигенетические преобразования также влияют на фенотип, однако это происходит, прежде всего, благодаря изменению временных параметров активности и выраженности экспрессии

Эндокринология



Научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром»

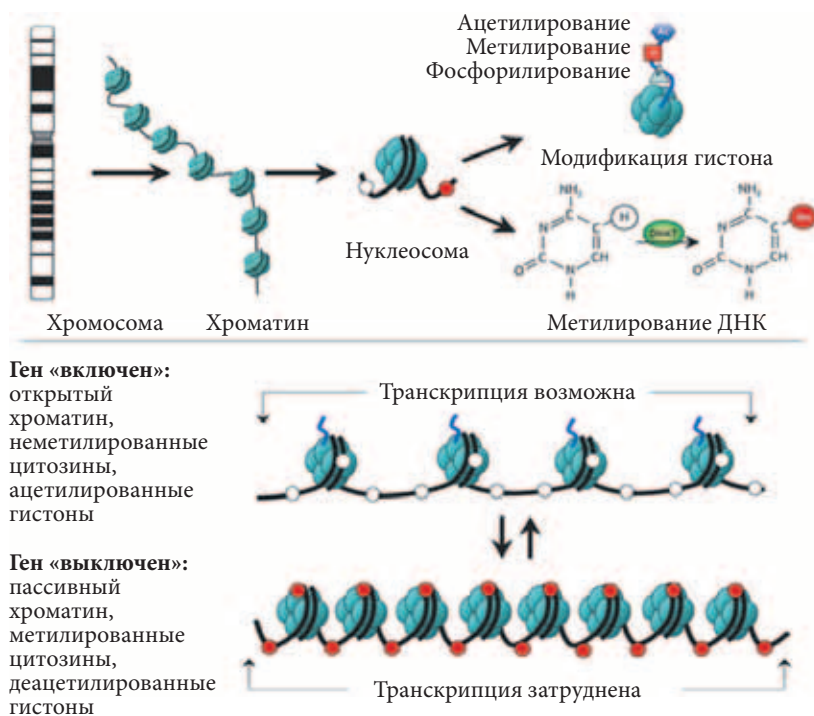


Рис. 2. Эпигенетические преобразования ДНК, хроматина, гистонов

генов. Эпигенетика играет важнейшую роль для нормального функционирования клеток, в том числе осуществляя контроль клеточной дифференциации путем активации экспрессии либо репрессии генов. Процесс специфической тканевой детерминации осуществляется преимущественно с помощью эпигенетического «включения» либо «выключения» определенных групп генов (рис. 2).

Важнейшим аспектом эпигенетических изменений является то, что они бывают продолжительными, имеют тенденцию к распространению и могут передаваться от поколения к поколению. Однако, в отличие от генетической информации, эпигенетические изменения могут воспроизводиться лишь в течение 3–4 поколений, а затем, при отсутствии индуцировавшего их стимула, исчезают. Как известно, монозиготные близнецы обладают общим генотипом. Тем не менее большинство монозиготных близнецовых пар не являются полностью идентичными. Они могут быть дискордантными по целому ряду фенотипических признаков, таких как предрасположенность к заболеваниям либо антропометрические параметры. При исследовании особенностей ДНК-метилирования и ацетилирования гистонов у 80 близнецов А. Fraga и соавт. (2005) отметили, что, несмотря на практически полное отсутствие различий эпигенома в ранние годы жизни, пожилые близнецы имели существенные эпигеномные и фенотипические отличия. Эта разница

усугублялась по мере увеличения возраста обследуемых и расстояния, разделявшего места их проживания [13]. К числу важнейших внешних факторов, влияющих на эпигеном, относятся особенности питания, токсины, стресс, ионизирующее излучение, вирусные инфекции, курение, уровень физической активности, гипоксия и др. Наиболее чувствительными к подобным воздействиям являются период внутриутробного развития и первые три месяца жизни человека. Во время раннего эмбриогенеза геном удаляет большую часть (но не все!) эпигенетических модификаций, полученных от предыдущих поколений, в последующем происходит постепенное метилирование de novo – репрограммирование [5, 15]. Таким образом, эпигеном каждой зрелой клеточной линии хранит запись ее истории развития. Дисбаланс между адаптационными возможностями организма и факторами окружающей среды приводит к целому ряду хронических заболеваний, включая ожирение [20].

Одной из важнейших причин эпидемии ожирения может быть воздействие эндокринных разрушителей. Эндокринные разрушители (ЭР) – экзогенные субстанции, которые вмешиваются в процессы синтеза, секреции, транспорта, метаболизма, связывания либо элиминации гормонов, регулирующих гомеостаз, репродукцию и развитие организма. Эндокринные разрушители представляют собой вещества естественно либо синтетического происхождения, которые при попадании в организм (либо воздействуя на внутриутробное развитие плода) нарушают его нормальные взаимоотношения с окружающей средой [10]. Они входят в состав пластиковых упаковок, присутствуют в строительных и отделочных материалах, выбросах промышленных предприятий и автотранспорта, моющих средствах, косметике, водопроводной воде. Большинство эндокринных разрушителей влияют на эпигеном человека и могут участвовать в трансгенеративном эпигенетическом наследовании. В экспериментальных работах неоднократно подтверждено, что применение бисфенола-А у грызунов в пренатальном либо перинатальном периодах сопровождается увеличением массы тела животных. Подобный эффект отмечен при введении трибутилина, ряда фитоэстрогенов, ДДТ, винказолина, диэтилстильбэстрола, перфлюорооктановой кислоты, гексахлорбензола и др. Наиболее вероятными мишенями для ЭР, способствующих увеличению массы тела, являются рецепторы PPAR-γ, рецепторы половых стероидов и тиреоидных гормонов (влияние на адипогенез), а также структуры головного мозга, регулирующие энергообмен [16, 20].

Роль кишечной микрофлоры

До недавнего времени представления о микрофлоре кишечника были существенно ограничены, поскольку большинство анаэробных микроорганизмов невозможно было идентифицировать при традиционной культивации на микробиологических средах. Ситуа-



Научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром»

ция радикально изменилась после разработки метода секвенирования генов 16S РНК, с помощью которого удалось установить, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) заселяют более 100 триллионов бактерий, а масса микрофлоры в норме составляет до 5% от массы тела человека. Микрофлора ЖКТ в целом включает более 1000 видов бактерий, их общий геном (метагеном) насчитывает порядка 600 тысяч генов, что в 100 раз больше генома человека. Общий геном человека и бактерий получил название метаболом, а методика изучения состава микрофлоры с помощью секвенирования генов 16S РНК – метагеномика. До 90% микробиоты ЖКТ приходится на грамположительные Firmicutes (лактобациллы, микоплазмы, бациллы и клостридии) и грамотрицательные Bacteroides [19]. Результаты наблюдения за линией мышей, имеющих стерильный кишечник (гнотобиоты), впервые позволили определить влияние микрофлоры на адипогенез. F. Backhed и соавт. (2004) обнаружили, что масса тела обычных мышей на 40% больше веса мышей-гнотобиотов при гораздо меньшем суточном рационе. Колонизация кишечника гнотобиотов микрофлорой обычных мышей привела к увеличению количества жировой ткани на 60% и развитию инсулинорезистентности у исходно стерильных животных в течение 2 недель без изменения суточного калоража [4]. Метагеном тучных мышей содержал множество генов ферментов, расщепляющих обычно не всасывающиеся полисахариды [24]. В другом исследовании у 12 пациентов с ожирением было выявлено сходное изменение соотношения Firmicutes и Bacteroides. Выполнение программы по снижению массы тела через год привело к увеличению содержания бактериоидов [18]. Ряд дальнейших исследований показал, что избыточный прием жирной пищи приводит к метаболической эндотоксемии: повышается всасывание короткоцепочечных жирных кислот, что приводит к активации липогенеза в печени, развивается дисбиоз, увеличивается количество грамотрицательных бактерий, нарушается барьерная функция энтероцитов, в кровотоке возрастает содержание липополисахаридов. Таким образом, кишечная флора при богатом жирами рационе может приводить к эндотоксемии и в конечном итоге – к ожирению и сахарному диабету 2 типа [6].

Роль циркадианных ритмов

Периоды сна/бодрствования, пищевое поведение, терморегуляция, функции эндокринной и репродуктивной систем человека подчиняются законам циркадианной ритмичности. Циркадианный характер секреции характерен для целого ряда гормонов: кортизола, гормона роста, альдостерона, гонадотропинов, половых стероидов и др. Центральным водителем циркадианных ритмов (пейсмейкером) являются супрахиазмальные ядра гипоталамуса. Исследования с помощью ДНК-микрочипов показали, что до 25% генов организма человека меняют свою экспрессию

в зависимости от времени дня, в том числе около 650 генов, присутствующих в белой, бурой жировой ткани и печени. Секреция многих адипокинов – лептина, резистина, адипонектина, висфатина, а также активность целого ряда участвующих в адипогенезе факторов (рецепторы PPAR-γ, липопротеиновая киназа) определяются циркадианными ритмами [14, 26]. Сменная работа, уменьшение продолжительности сна, быстрая смена часовых поясов при длительных перелетах, изменение режима питания могут являться мощными десинхронизаторами. Десинхронизация – нарушение работы центральных и периферических механизмов, обеспечивающих поддержание циркадианных ритмов, – может привести к ряду метаболических заболеваний (ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология) вследствие нарушения циклической экспрессии генов. Последние экспериментальные работы показали, что у гомозиготных мышей с мутациями CLOCK развивается ожирение, дислипидемия и гипергликемия [23].

Роль брачной ассортативности и социальных связей

Брачная ассортативность – это предпочтительность в выборе партнера по наличию или отсутствию какого-то определенного признака. Брачная ассортативность хорошо известна в отношении многих факторов, включая возраст, рост, религиозные убеждения, социальный статус. Подобный выбор может играть определенную роль и в развитии распространенности ожирения. Проспективные исследования по распределению индекса массы тела (ИМТ), проводившиеся в Великобритании и Канаде с 1994–1995 по 2004–2005 гг., показали, что в популяциях людей с высоким или низким ИМТ с течением времени прослеживалась отчетливая поляризация по обоим фенотипическим признакам – как по сниженному ИМТ, так и по ожирению [8].

Значимость социальных контактов в развитии ожирения была недавно продемонстрирована в одном из фрагментов Фрамингемского исследования. Данное исследование было начато в 1948 г. с целью определения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Исходно выборка составила около 5 тысяч человек, с 1971 г. в исследование были включены их дети, а с 2002 г. – внуки. Для того чтобы выяснить, является ли ожирение социально контагиозным заболеванием, N. Christakis и соавт. (2007) включили в выборку 5209 человек, мониторинг динамики ИМТ у друзей и членов семьи проводился в течение 32 лет (1971–2003). Было отмечено, что риск ожирения возрастает на 37% при наличии ожирения у супруга либо супруги, на 40% – при избытке веса у брата или сестры, на 57% – при ожирении у приятеля либо приятельницы (рис. 3). Территориальная близость (соседство) на риск развития ожирения влияния не оказывала [7]. Данные проведенного мониторинга позволили ученым сделать

эндокринология



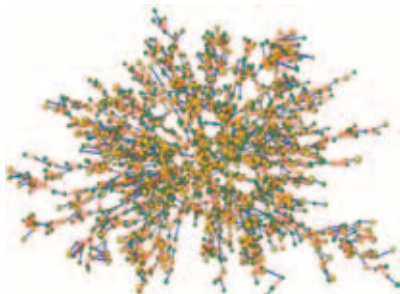
Научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром»

Каждый узел (круг) соответствует участнику исследования (красная кайма – женщина, синяя – мужчина)

Цвет узла: желтый – ожирение, зеленый – норма

Размер узла: выраженность ожирения

Линии: красные – семейные связи, синие – дружеские либо супружеские связи



Социальные связи более значимы для прогноза заболеваемости, чем наследственные факторы

Рис. 3. Ожирение: социально контагиозное заболевание?*

* Адаптировано по [7].

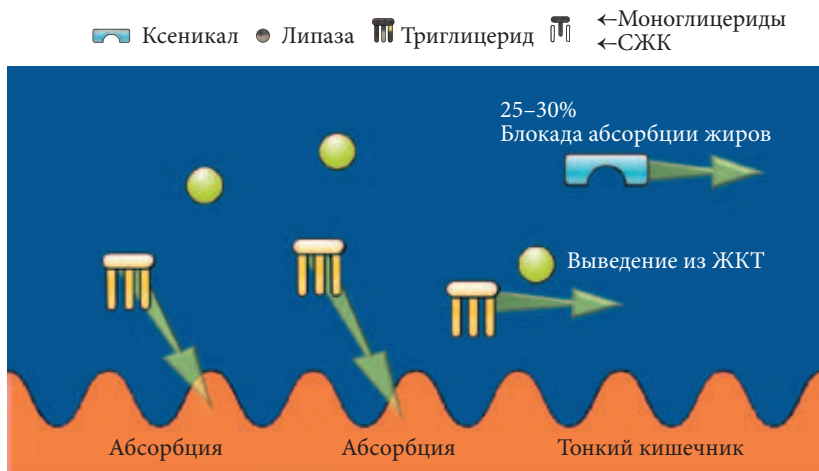


Рис. 4. Механизм действия Ксеникала (орлистата)

вывод, что социальные связи являются более значимыми для прогноза заболеваемости, чем наследственные факторы.

Перечень приведенных потенциальных причин эпидемии ожирения является далеко не полным. В качестве других возможных факторов исследователями обсуждаются потепление климата и снижение энергозатрат вследствие обогрева жилья, уменьшение курения, широкое распространение фармакологических препаратов, способствующих увеличению массы тела, и др. Тщательное изучение всех потенциальных механизмов патогенеза ожирения является залогом создания наиболее перспективных, индивидуальных методов его профилактики и лечения.

Медикаментозные возможности терапии ожирения

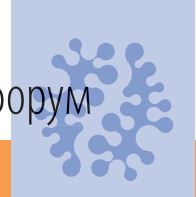
На сегодняшний день разработаны определенные алгоритмы ведения больных с ожирением в зависимости

от ИМТ. В лечении избыточной массы тела и ожирения используются такие методы, как рациональное питание, физические нагрузки, поведенческая терапия, фармакотерапия, хирургическое лечение. Однако при применении немедикаментозных способов не всегда удается достичь желаемых результатов. Около двух третей пациентов, снизивших вес с помощью диеты и физической нагрузки, вновь набирают его в течение года. В таких случаях в качестве дополнения к немедикаментозным методам лечения ожирения назначается фармакотерапия. Медикаментозная терапия показана пациентам с ИМТ > 30 кг/м², а также пациентам с ИМТ > 27 кг/м² при наличии связанных с ожирением патологических состояний и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Как показали многолетние исследования, наиболее безопасным и широко применяемым препаратом для снижения веса является орлистат (Ксеникал, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»). Это первый препарат периферического действия, используемый в клинической практике для лечения ожирения. Ксеникал оказывает ингибирующее действие на липазы желудочно-кишечного тракта, которые участвуют в гидролизе пищевых триглицеридов. Ингибируя липазы ЖКТ, препарат препятствует расщеплению и последующему всасыванию порядка 30% пищевых жиров (рис. 4). Ксеникал, уменьшая всасывание жиров, снижает поступление энергии, что при длительном приеме приводит к потере массы тела. Препарат назначают по 120 мг 3 раза в день во время или в течение часа после еды при условии наличия жиров в пище.

Четырехлетнее плацебоконтролируемое исследование XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) показало, что дополнительное уменьшение массы тела у больных с ожирением при лечении Ксеникалом приводит к снижению риска развития СД 2 типа на 37%. Таким образом, прием Ксеникала способствует профилактике диабета у тучных людей.

В Германии было проведено крупнейшее исследование в сети первичной медицинской помощи XXL (Xenical ExtraLarge), в которое было включено 15 549 тучных пациентов (средний возраст 48 лет) с рядом сопутствующих заболеваний (около половины пациентов имели 2–3, а треть пациентов – 3 и более коморбидных ожирению заболеваний). Цель исследования состояла не столько в оценке влияния Ксеникала на различные клинические показатели, сколько в оценке терапевтического результата лечения, проводимого в обычных условиях стандартной сети медицинской помощи. Артериальная гипертензия (АГ) имела место у 41%, дислипидемия – у 34% и СД 2 типа – у 16% пациентов. Большинство пациентов (15 201 человек) наблюдались в амбулаторных условиях терапевтами, 348 пациентов – врачами стационаров. Длительность терапии Ксеникалом составила в среднем 7,1 месяцев. Большинство пациентов ранее пытались снизить массу тела, однако только менее 10% из них



Научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром»

сумели достигнуть 5-процентного снижения массы тела и поддерживать вес в дальнейшем. В конце исследования среднее снижение массы тела составило 10,7%, индекс массы тела уменьшился на 3,76 кг/м². В ходе исследования 87% пациентов потеряли более 5%, а 51% пациентов – более 10% от исходной массы тела. Наряду со снижением массы тела, благоприятные эффекты Ксеникала отмечались у пациентов, имеющих патологические состояния, ассоциированные с ожирением. В первую очередь наблюдалась положительная динамика гемодинамических показателей. Так, снижение систолического и диастолического артериального давления (АД) в конце исследования составило 8,7 и 5,1 мм рт. ст. соответственно. У пациентов с АГ в среднем систолическое АД снизилось на 12,9 мм рт. ст., а диастолическое – на 7,6 мм рт. ст. [27]. Снижение массы тела сопровождалось улучшением метаболических показателей: к концу исследования у всех его участников гликемия натощак снизилась на 7,5%, а у пациентов с СД – на 15% (рис. 5).

Лечение Ксеникалом привело к улучшению показателей липидного обмена (снижение коэффициента ЛПНП/ЛПВП), положительная динамика наблюдалась и со стороны гемодинамических показателей – снижение систолического/диастолического АД составило 8,9/5,3 мм рт. ст. Данные 7 многоцентровых исследований, в которых приняли участие в общей сложности 2550 больных с ожирением и СД 2 типа, доказали, что Ксеникал в дозе 120 мг улучшает контроль гликемии у больных с СД 2 типа независимо от снижения массы тела [28].

Важным эффектом Ксеникала является уменьшение количества висцерального жира. Снижение всасывания пищевого жира под действием препарата может воздействовать на висцеральную жировую ткань в большей степени, чем на другие жировые отложения. Действительно, значительное уменьшение количества висцерального жира при лечении Ксеникалом наблюдали у женщин с ожирением (ИМТ 32,1 ± 0,4 кг/м²). В исследовании, разработанном с целью сравнения эффектов Ксеникала и плацебо, при равном снижении массы тела, препарат, как представляется, селективно снижал количество интраабдоминального жира, поскольку, в сравнении с плацебо, соотношение жира в брюшной полости и общего жира через 18–20 недель лечения значимо снижалось [29]. В другом исследовании пациенты с СД 2 и ожирением, получавшие Ксеникал, теряли больше висцерального жира, чем пациенты, принимавшие плацебо (16,9 в сравнении с 2,4%) [30]. Окружность талии – важный клинический маркер абдоминального ожирения. Клинические исследования свидетельствуют о том, что лечение Ксеникалом связано со значимо большим уменьшением окружности талии, чем лечение плацебо, у пациентов с СД 2, в том числе получающих инсулинотерапию [31]. Применение Ксеникала (орлистат 120 мг) одобрено в педиатрической практике (с 12 лет) Управлени-

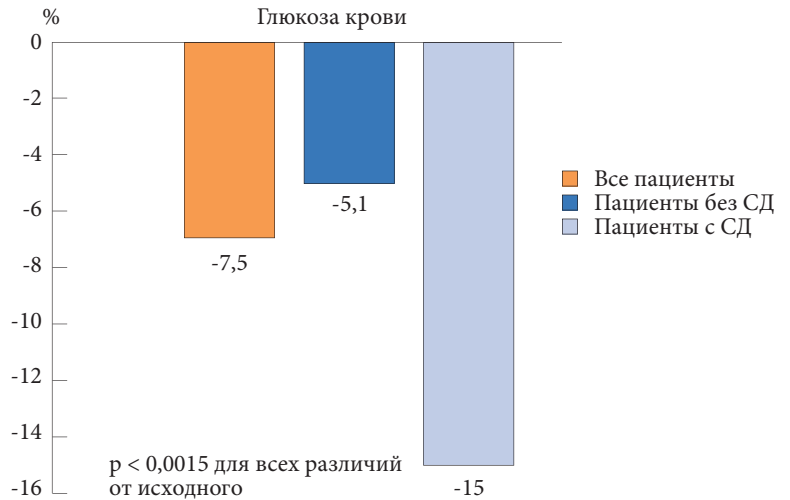


Рис. 5. XXL study: результаты исследования уровня глюкозы крови*

* Адаптировано по [32].

ем по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA, Food and drug administration) в декабре 2003 г., а Европейским медицинским сообществом (EMA, European Medicines Agency) – в мае 2005 г. С 2011 г. в России Ксеникал разрешен к применению у детей и подростков старше 12 лет (инструкция по медицинскому применению препарата Ксеникал, 30.03.2011). Таким образом, на сегодняшний день Ксеникал является препаратом выбора для эффективного и безопасного лечения пациентов с избыточной массой тела и ожирением, в том числе осложненным артериальной гипертензией, нарушением толерантности к глюкозе и СД 2 типа.

Заключение

Ожирение является широко распространенным хроническим заболеванием, ассоциированным с СД 2 типа, сердечно-сосудистой патологией и др. Патогенез ожирения сложен и до конца не изучен. Помимо основных причин его развития, таких как нерациональное питание и недостаточная физическая активность, существенную роль в развитии ожирения играет генетическая предрасположенность, особенности термогенеза, воздействие эндокринных разрушителей, нарушения кишечной микрофлоры, расстройства циркадианных ритмов и пр. Необходимо проведение дальнейших исследований по уточнению патогенеза ожирения. При лечении ожирения в качестве дополнения к немедикаментозным методам назначается фармакотерапия. Орлистат (Ксеникал) – широко применяемый препарат для лечения ожирения в клинической практике. Результаты многочисленных исследований показали, что Ксеникал является высокоэффективным препаратом для лечения больных ожирением, осложненным СД 2 типа и артериальной гипертензией. ☺

Литература
→ С. 60



Людмила ЗАРУЦКАЯ: «Наша основная задача – улучшение качества жизни больных с диабетом»



Количество эндокринной патологии, выявляемой среди различных групп населения, увеличивается из года в год. Эта тенденция носит общемировой характер. Первое место в структуре заболеваемости занимает сахарный диабет, который в последние годы приобрел характер эпидемии. Кроме того, регистрируются высокие показатели заболеваемости йододефицитными состояниями, которые выявляются практически повсеместно. В этом свете особую важность приобретает деятельность эндокринологической службы. О том, как работают волгоградские специалисты, беседуем с заведующей отделением эндокринологии МУЗ ГКБ № 25, главным внештатным эндокринологом департамента здравоохранения Администрации Волгограда Людмилой Петровной ЗАРУЦКОЙ.



Волгоград

– Сегодня консультацию и квалифицированную помощь врача-эндокринолога в Волгограде можно получить не только в поликлинике. Как происходило становление эндокринологической службы?

– До 1968 г. эндокринологическая служба Волгограда была представлена только в поликлиниках города. Первый эндокринологический кабинет был открыт в поликлинике № 12 Центрального района в 1950 г. Единственным в то время врачом-эндокринологом в Волгограде была Ольга Григорьевна Шабович. Затем, с 1960-х по 1970-е гг., были открыты специализированные кабинеты в других поликлиниках. Их было около дюжины.

Стационарная помощь оказывалась на базе 2-го терапевтического отделения МСЧ ВГТЗ, где было выделено 20 эндокринологических коек.

В 1968 г. число коек в стационаре увеличили в 2 раза, кроме того, в том же году открылось первое эндокринологическое отделение. Его возглавила к. м. н., первый главный внештатный эндокринолог города Зоя Андреевна Вовк. С 1970-х по 1980-е гг. эндокринологические кабинеты были открыты еще в пяти поликлиниках Волгограда.

Второе эндокринологическое отделение было создано в городской клинической больнице № 25 в 1978 г. Оно было одним из крупнейших – на 60 коек. Я была назначена заведующей отделением. Куратором являлась к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ВГМИ Прасковья Яковлевна Ильченко, которая в 1980 г. возглавила Областное научно-практическое общество врачей-эндокринологов, переименованное в настоящее время в Ассоциацию врачей-эндокринологов.

Кстати, 1 января 2011 г. в ВолГМУ появилась кафедра терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей. Точнее, она была открыта еще в 1995 г., но

носила название «кафедра терапии и семейной медицины ФУВ». Заведует кафедрой д. м. н., профессор Сергей Владимирович Недогода.

– Как складывается ситуация с эндокринологической службой в настоящее время?

– Могу сказать: относительно благополучно, однако нехватка специалистов все-таки ощущается. В настоящее время в Волгограде функционирует 30 эндокринологических кабинетов: 24 – взрослых, 6 – детских. На должность врача-эндокринолога установлена должность медицинской сестры. Эндокринная патология в Волгограде достаточно распространена. В связи с большим количеством диспансерных больных, особенно пациентов с сахарным диабетом, необходимо введение второй ставки врача-эндокринолога. Практически во всех районных поликлиниках города работают по 2 врача. Острая нехватка кадров ощущается лишь в южных районах – Кировском и Красноармейском. Здесь выходим из положения за счет врачей-совместителей и врачей-терапевтов.

Наши специалисты активно занимаются диспансеризацией больных сахарным диабетом и другой патологией эндокринной системы, проводят скрининг по выявлению у разных групп населения СД и его сосудистых осложнений: ретинопатии, нефропатии, нейропатии.

Стационарная помощь больным оказывается в специализированных эндокринологических и в терапевтических отделениях больниц города. На сегодняшний день в Волгограде развернуто 75 эндокринологических коек.

Все эти годы, несмотря на увеличение оборота до 23,5 и снижение среднего пребывания больного до 14 дней, койка работает с перегрузкой. Средний статистический показатель работы койки за 5 лет составляет 385,5.

Одним из главных наших достижений я считаю тот факт, что наши мамочки с сахарным диабетом нормально вынашивают и рожают. В минувшем году 20 женщин, больных сахарным диабетом, стали матерями. Это настоящий беби-бум. В мэрии даже чувствовали молодых мам, вручали глюкометры и тест-полоски.

– Чем можно объяснить такую интенсивность работы эндокринологической койки?

– Прежде всего, это связано с увеличением числа больных с впервые выявленным сахарным диабетом, требующих госпитализации; с лечением сосудистых осложнений сахарного диабета и переводом больных СД 2 типа на инсулинотерапию. Рост числа больных с патологией гипофиза и надпочечников также создает нагрузку на эндокринологическую койку. Такие пациенты в основном госпитализируются для уточнения диагноза и для того, чтобы решить вопрос о выборе наиболее оптимального и щадящего метода лечения – хирургического, лучевого или медикаментозного.

– В Волгоградской области действует Ассоциация врачей-эндокринологов, расскажите, пожалуйста, о ней подробнее.

– Ассоциация работает более 30 лет – с 1980 г., организована при Волгоградском филиале РАМН. Раньше ассоциация носила название «Научно-практическое общество врачей-эндокринологов». Председателем ассоциации с 1990 г. был врач-эндокринолог Евгений Васильевич Крапивин. Сейчас ее возглавляет к. м. н., доцент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ВолГМУ Ирина



Работа школы диабета

Николаевна Барыкина. Несколько раз в год проводятся конференции, семинары, посвященные актуальным вопросам эндокринологии, диабетологии, с участием ведущих эндокринологов, диабетологов страны, профессорско-преподавательского состава Волгоградского государственного медицинского университета.

– Что можно сказать о технической оснащённости эндокринологических отделений? Насколько она соответствует современному уровню?

– Могу отметить, что за последние несколько лет материально-техническая база эндокринологической службы значительно улучшилась и сейчас позволяет эффективно оказывать эндокринологическим больным самый широкий спектр помощи. Появились новая рентгенологическая, ультразвуковая аппаратура, компьютерный, магнитно-ядерный томограф, радионуклидная диагностика, широко проводится исследование гликированного гемоглобина, С-пептида, микроальбуминурии, исследуются все тропные гормоны гипофиза и периферических желез внутренней секреции. Введена и успешно применяется система CGSM – система постоянного мониторинга глюкозы. Ее можно установить пациенту на трое

суток и вести контроль уровня глюкозы в крови. В течение 24 часов производится до 800 измерений. Эта система позволяет лучше скомпенсировать больного СД. С 2007 г. занимаемся и помповой терапией. Этот метод является золотым стандартом инсулинотерапии. Но из-за высокой стоимости самой установки и расходных материалов ее могут себе позволить лишь небольшое число пациентов. В основном инсулиновые помпы внедряются в детском отделении областной больницы № 1, за счет спонсорской помощи.

– Каковы показатели эндокринной патологии в Волгограде? Какие группы больных преобладают?

– По последним данным, в Волгограде зарегистрированы 41 214 больных с эндокринной патологией, тогда как в 1985 г. их было 16 837 человек. За 26 лет этот показатель вырос почти на 60%.

Первое место занимает сахарный диабет – 23 518 больных, то есть 57% от общего числа эндокринных патологий. Причем сахарным диабетом 1 типа страдают 5% (1150 человек), а СД 2 типа отмечается у 95% (22 368 человек) пациентов с диабетом. Ежегодный прирост впервые выявленных больных составляет порядка 2,5 тысяч человек. Число заболевших сахарным диабетом неуклонно растет, и эта тенденция наблюдается по всему миру. СД выявляется во всех возрастных группах: от 1 года до 80 лет. Причем СД 2 типа встречается и у подростков, и у лиц наиболее трудоспособного возраста старше 35 лет.

На втором месте – заболевания щитовидной железы. Так, многоузловой эндемический зоб выявлен у 4048 человек, гипотиреоз диагностирован у 1518 больных, диффузный эндемический зоб – у 1315 пациентов, тиреотоксикозом больны 966 волгоградцев.

Хочу отметить, что заболеваемость тиреотоксикозом, диф-

фузно-токсическим зобом у нас остается на одном уровне, зато по первичному гипотиреозу показатели растут в основном за счет аутоиммунного хронического тиреоидита.

Третье место занимают заболевания гипоталамо-гипофизарной области. После того как в широкую практику вошло использование магнитно-резонансной томографии, эта патология стала выявляться значительно чаще. Нередко пациенты обращаются по поводу бесплодия, а при обследовании выявляются, например, микро- и макроаденомы, пролактиномы. В настоящее время эти заболевания достаточно успешно лечатся консервативным, а при необходимости – оперативным путем. Сейчас наблюдаются 36 пациентов с аденомами гипофиза.

Такая тяжелая патология гипофиза, как акромегалия, зарегистрирована у 34 пациентов. Все они находятся в состоянии ремиссии после успешно проведенной консервативной терапии.

На учете с метаболическим синдромом состоят 170 человек. Это те, кто обратился к врачу-эндокринологу со своей проблемой. Но, естественно, таких больных значительно больше.

Что касается осложнений сахарного диабета, здесь картина следующая. Ретинопатия выявлена у 9833 больных СД, нефропатия – у 2244 пациентов, нейропатия – у 11 387 человек, что составляет практически половину от общего числа больных сахарным диабетом.

– Есть ли динамика по числу ампутаций?

– Количество ампутаций уже многие годы остается на одном уровне: 8 ампутаций на 1000 больных. Это не выходит за рамки среднеевропейских показателей. В большинстве своем операции связаны с диабетическими макроангиопатиями. Между тем нам удалось снизить количество



гангрены, при которых ампутация является операцией выбора. В основном это пациенты с низким социальным статусом, которые не обращаются к врачу, не следят за уровнем сахара, а также не проходят специальную обработку стоп.

Следует отметить, что показатели смертности в первый год после ампутации составляют 11–40%, в течение трех лет – 20–50%, пяти лет – 30–48%.

На протяжении последних 10 лет первое место среди причин смерти больных с СД занимает диабетическая гангрена. Этот факт является основанием для совершенствования медицинской помощи данной группе пациентов в кабинете «Диабетическая стопа», где работают диабетолог, подиатр, а также проводят консультации хирург, ангиохирург и невролог.

– В МУЗ ГКБ № 25 успешно функционирует такой кабинет. Каковы результаты его работы?

– Кабинет работает с 2007 г. Он хорошо оборудован. Имеется все необходимое для первичного осмотра, проведения процедур и обработки неинфицированных ран. Как я уже сказала, основным показателем эффективности работы – снижение числа гангрены и ампутаций. Открытие кабинета «Диабетическая стопа» и выделение коек для превентивного лечения больных с диабетическими микро-, макроангиопатиями нижних конечностей, с дистальной полинейропатией решает многие вопросы в плане профилактики синдрома диабетической стопы. Современное лечение поражений стопы основано на междисциплинарном подходе, тесном взаимодействии и преемственности в работе эндокринолога, сосудистого хирурга, хирурга отделения гнойной хирургии, невролога, ортопеда.

– Школы диабета, открытые в рамках федеральной программы «Сахарный диабет», функцио-

нируют в Волгограде уже более 10 лет. Чего удалось достичь за это время?

– Школы по обучению пациентов самоконтролю действуют в нашем городе с 1998 г. – для больных сахарным диабетом 1 типа и с 2001 г. – для больных диабетом 2 типа. На базе отделения эндокринологии МУЗ ГКБ № 25 проводится обучение больных в стационарных условиях. Школу по обучению больных СД самоконтролю прошли все пациенты с диабетом 1 типа, а это порядка 1,5 тысяч человек. Они также проходят регулярное переобучение. За 2011 г. самоконтролю обучились 800 человек. Возраст больных – от 16 до 70 лет, 68% составляют женщины. Обычно врач формирует группу от 8 до 14 человек, приветствуется присутствие на занятиях родственников больных. Занятия проводятся ежедневно с 10 до 12 часов в оборудованном наглядными пособиями кабинете, с перерывом

в 15 минут на прием пищи, курсами по 2 недели. По завершении курса пациенты сдают экзамены. Проводится мониторинг результатов обучения. Работу в школе диабета ведут пять специалистов-эндокринологов. Они имеют сертификаты на право преподавания в школе. Обучение ведется по программе, разработанной в соответствии с рекомендациями ВОЗ, с использованием принципов структуризации материала, предложенных медицинской клиникой Дюссельдорфского университета.

Для нас школа диабета не санпросветработа, а совместный труд врача и пациента. Цель при этом одна – достижение и поддержание нормогликемии.

Основной результат нашей деятельности заключается в том, что нам удается предотвращать случаи острых осложнений среди больных, прошедших обучение. Почти 60% пациентов контролируют свое заболевание, что

Повседневная работа медперсонала





позволяет значительно снизить уровень гликированного гемоглобина в среднем за 6 месяцев на 1,5% от исходного. Больные СД 1 типа редко поступают в стационар по поводу декомпенсации. Обучение больных СД 2 типа позволило снизить дозы сахароснижающих препаратов. У 30% больных обучение оказало положительный эффект в плане стабилизации артериального давления. Амбулаторные школы по обучению больных СД 2 типа открыты практически во всех поликлиниках города. Создана хорошая база, есть много наглядных пособий и специальной литературы. У нас практически нет диабетических ком, нет фатальных осложнений диабета, приводящих к смерти. Я считаю это значительным достижением.

– Межотраслевые связи помогают вашей работе?

– За последние годы появилась возможность оказания высококвалифицированной помощи больным с диабетической ретинопатией в МНТК микрохирургии глаза Волгограда. С открытием Областного уро-нефрологического центра больным с диабетической нефропатией на стадии ХПН проводится перитонеальный диализ. Волгоградские сосудистые хирурги

проводят операции по протезированию сосудов нижних конечностей у больных с СД.

– Какие прогрессивные методы диагностики и лечения эндокринных патологий применяются?

– В Волгограде проводится практически весь спектр обследований пациентов с заболеваниями эндокринной системы. Давно применяем компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, ультразвуковую диагностику органов и сосудов, доплеровское исследование сосудов нижних конечностей. В клиниках города проводятся анализы практически всего спектра гормонов. О системе мониторингования глюкозы CGSM я уже упоминала. В городе есть все необходимое и для диагностики такого заболевания, как гиперпаратиреоз. Мы можем делать сканирование с технетрилом для выявления аденомы паращитовидных желез, определить парагормон в сыворотке крови. Кстати, в Волгограде зарегистрировано небольшое количество больных гиперпаратиреозом, всего двое. Что касается лечения, стараемся следить за основными мировыми тенденциями. Применяем новые инсулины для больных сахарным диабетом. Новой вехой стало широкое использование препаратов инкретинов

– гормонов ЖКТ, участвующих в метаболизме глюкозы.

С получением нового операционного оборудования волгоградские хирурги начали проводить операции при аденоме гипофиза интраназальным методом.

– Как складывается ситуация с лекарственным обеспечением эндокринологических больных?

– Сейчас у нас ситуация более-менее стабильная. Самое пристальное внимание уделяется, прежде всего, лекарственному обеспечению больных сахарным диабетом. Все пациенты получают только высококачественные генно-инженерные инсулины, обеспечены шприц-ручками. Тест-полосками полностью обеспечены дети и беременные женщины. К сожалению, другие пациенты с СД получают полоски не так регулярно, как хотелось бы. Ведется централизованная закупка препаратов. Заявку мы подаем каждый год, и, несмотря на финансовый дефицит, на нужды больных СД в городе только в минувшем году было выделено более 80 миллионов рублей.

Кроме того, бесплатное лечение и лекарственное обеспечение по Федеральной программе обеспечивается и больным акромегалией.

– Эндокринные патологии негативно сказываются на репродуктивном здоровье женщин. Какая работа ведется в этом направлении?

– В основном пациенток к нам направляют из женских консультаций по поводу бесплодия. Проводим обследования на эндокринные патологии и соответствующую коррекцию. Широкая практика применения МРТ позволила чаще диагностировать пролактиному, которая является причиной бесплодия. Эта опухоль успешно лечится медикаментозным путем. У беременных женщин проводится обследование на выявление сахарного диа-

Эндокринология

Основной результат работы школы диабета в том, что нам удается предотвращать случаи острых осложнений. Почти 60% пациентов с СД 1 типа контролируют свое заболевание. Больные СД 1 типа редко поступают в стационар по поводу декомпенсации. Обучение больных СД 2 типа позволило снизить дозы сахароснижающих препаратов. У 30% больных обучение оказало положительный эффект в плане стабилизации артериального давления.



бета. Скрининг сахара проходят все будущие мамы во второй половине беременности, а при угрозе развития сахарного диабета проводится параллельный тест с нагрузкой. Всем беременным женщинам при отсутствии противопоказаний назначается йодная профилактика.

Кстати, одним из главных наших достижений я считаю тот факт, что наши мамочки с сахарным диабетом нормально вынашивают и рожают. Большая заслуга в этом принадлежит школам диабета. Беременность больных СД – уже не редкость. Мы самым серьезным образом следим за их здоровьем, во время беременности будущие мамы обязательно 3 раза госпитализируются. Они все находятся в стадии компенсации и благополучно самостоятельно рожают.

В минувшем году 20 женщин, больных сахарным диабетом, стали матерями. Это настоящий беби-бум. В мэрии даже чествовали молодых мам, вручали глюкометры и тест-полоски.

– Ожирением страдает все большее и большее число людей, и Волгоград эта проблема не обошла стороной.

– К сожалению, малая доля больных ожирением обращаются к врачу-эндокринологу. Основная масса не считает это патологией. В Волгограде на учет состоят лишь 170 человек с метаболическим синдромом – это «капля в море». Много случаев ожирения отмечается среди подростков, в основном среди мальчиков. К нам они попадают по направлению из военкоматов. Между тем высокий индекс массы тела увеличивает риск развития сахарного диабета, атеросклероза, гипертонии, подагры, уменьшается продолжительность жизни. Лечение ожирения должно быть длительным, поэтапным, индивидуальным. Основные причины ожирения, на мой взгляд, – гиподинамия и неправильное пита-



Врач-эндокринолог Анна Армаисовна Бекулова проводит индивидуальную консультацию пациента с СД по дневнику самоконтроля

ние. Истина стара как мир: прежде всего, нужно менять образ жизни.

Наших больных мы стараемся мотивировать, рассказываем о правильном сбалансированном питании. В каждом районе при поликлиниках организованы школы здоровья. В них ведется основная часть работы по профилактике и лечению ожирения. К сожалению, больные слабо мотивированы вести здоровый образ жизни.

– Волгоград входит в число зон, неблагоприятных по йододефициту. Какая профилактика проводится?

– Йододефицит в Волгограде наблюдается, правда, в легкой степени. В исследовании, которое проводили сотрудники ФГУ «Эндокринологический научный центр», выявляемость эндемического зоба составила 10%, показатель йодурии – 78 мкг/л. Наши специалисты рекомендуют проведение массовой йодной профилактики среди населения. Например, употребление в пищу йодированной соли. В группах повышенного риска, куда входят

беременные и кормящие женщины, детям и подросткам проводится групповая профилактика препаратами йода.

– Как Вы считаете, каковы задачи эндокринологической службы в наши дни?

– Так как основную массу пациентов врача-эндокринолога составляют больные сахарным диабетом, нашей основной задачей является улучшение их качества жизни. Наши усилия направлены на обеспечение необходимого уровня оказания медицинской помощи, обучение приемам самоконтроля, чтобы пациенты с СД могли сохранить активную жизненную позицию, ощущать минимальный дискомфорт, связанный с заболеванием, создавать семьи, рожать детей. Ведь сахарный диабет приобретает в последние годы характер настоящей эпидемии. В наших силах помочь людям не ощущать себя больными. Вообще, каждый врач, не только эндокринолог, должен просто делать свою работу – по максимуму, на совесть. ❁

Беседовала Л. Колесниченко



Литература

В.Э. ВАНУШКО, Д.Г. БЕЛЬЦЕВИЧ, Н.С. КУЗНЕЦОВ, В.В. ФАДЕЕВ **Послеоперационная профилактика рецидива узлового эутиреоидного зоба**

1. Hintze G., Emrich D., Köbberling J. Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial // *Eur. J. Clin. Invest.* 1989. Vol. 19. № 6. P. 527–534.
2. Gärtner R., Greil W., Demharter R., Horn K. Involvement of cyclic AMP, iodide and metabolites of arachidonic acid in the regulation of cell proliferation of isolated porcine thyroid follicles // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1985. Vol. 42. № 2. P. 145–155.
3. Laurberg P., Nøhr S.B., Pedersen K.M., Hreidarsson A.B., Andersen S., Bülow Pedersen I., Knudsen N., Perrild H., Jørgensen T., Ovesen L. Thyroid disorders in mild iodine deficiency // *Thyroid.* 2000. Vol. 10. № 11. P. 951–963.
4. Carella C., Mazziotti G., Rotondi M., Del Buono A., Zito G., Sorvillo F., Manganella G., Santini L., Amato G. Iodized salt improves the effectiveness of l-thyroxine therapy after surgery for nontoxic goitre: a prospective and randomized study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2002. Vol. 57. № 4. P. 507–513.
5. Feldkamp J., Seppel T., Becker A., Klisch A., Schlaghecke R., Goretzki P.E., Röher H.D. Iodide or L-thyroxine to prevent recurrent goiter in an iodine-deficient area: prospective sonographic study // *World J. Surg.* 1997. Vol. 21. № 1. P. 10–14.
6. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. М.: Видар-М, 2005. 240 с.
7. Rotondi M., Amato G., Del Buono A., Mazziotti G., Manganella G., Biondi B., Sinisi A.M., Santini L., Bellastella A., Carella C. Postintervention serum TSH levels may be useful to differentiate patients who should undergo levothyroxine suppressive therapy after thyroid surgery for multinodular goiter in a region with moderate iodine deficiency // *Thyroid.* 2000. Vol. 10. № 12. P. 1081–1085.
8. Schumm-Draeger P.M., Encke A., Usadel K.H. Optimal recurrence prevention of iodine deficiency related goiter after thyroid gland operation. A prospective clinical study // *Internist (Berl.)*. 2003. Vol. 44. P. 420–426, 429–432.

И.В. МИСНИКОВА **Важность ранней инициации инсулинотерапии. Выбор оптимального инсулина на старте**

1. Gore M.O., McGuire D.K. The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2009. Vol. 6. № 1. P. 53–55.
2. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D., Zieve F.J., Marks J., Davis S.N., Hayward R., Warren S.R., Goldman S., McCarren M., Vitek M.E., Henderson W.G., Huang G.D.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
3. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R.H. Jr., Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedewald W.T.; Action to

Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.

4. Wysham C. When does tight glycemic control affect CVD risk? // Posted March 25, 2011. www.betacellsindiabetes.org/expertblog.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа» // *Сахарный диабет.* 2011. Т. 50. № 1. С. 95–105.
6. Grant R.W., Buse J.B., Meigs J.B.; University HealthSystem Consortium (UHC) Diabetes Benchmarking Project Team. Quality of diabetes care in U.S. academic medical centers: low rates of medical regimen change // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. № 2. P. 337–442.
7. Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation, 2005 // www.idf.org.
8. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.
9. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A., Einhorn D., Garber A.J., Grunberger G., Handelsman Y., Horton E.S., Lebovitz H., Levy P., Moghissi E.S., Schwartz S.S. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control // *Endocr. Pract.* 2009. Vol. 15. № 6. P. 540–559.
10. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association, 2008 // www.diabetes.ca.
11. Type 2 diabetes: newer agents. Royal College of Physicians, 2009 // www.nice.org.uk.
12. Vaag A., Lund S.S. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: Treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal versus premixed insulin analogues // *Eur. J. Endocrinol.* 2011. Sep. 19. [Epub. ahead of print].
13. Дедов И.И., Шестакова М.В. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при СД 2 типа (клинические рекомендации) // *Сахарный диабет.* Спецвыпуск. 2010. С. 9–16.
14. Monami M., Marchionni N., Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008. Vol. 81. № 2. P. 184–189.
15. Davidson J.A., Liebl A., Christiansen J.S., Fulcher G., Ligthelm R.J., Brown P., Gylvin T., Kawamori R. Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // *Clin. Ther.* 2009. Vol. 31. № 8. P. 1641–1651.
16. Gordon J., Pockett R.D., Tetlow A.P., McEwan P., Home P.D. A comparison of intermediate and long-acting insulins in people with type 2 diabetes starting insulin: an observational database study // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. Vol. 64. № 12. P. 1609–1618.
17. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J.; *Insulin Glargine 4002 Study Investigators.* The treat-to-target trial: randomized addition of



Литература

- glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 11. P. 3080–3086.
18. *Yki-Järvinen H., Dressler A., Ziemer M.; HOE 901/300s Study Group*. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. № 8. P. 1130–1136.
 19. *Rosenstock J., Dailey G., Massi-Benedetti M., Fritsche A., Lin Z., Salzman A.* Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 4. P. 950–955.
 20. *Mullins P., Sharplin P., Yki-Jarvinen H., Riddle M.C., Haring H.U.* Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus // *Clin. Ther.* 2007. Vol. 29. № 8. P. 1607–1619.
 21. *Pfützner A., Lorra B., Abdollahnia M.R., Kann P.H., Mathieu D., Pehnert C., Oligschleger C., Kaiser M., Forst T.* The switch from sulfonylurea to preprandial short-acting insulin analog substitution has an immediate and comprehensive beta-cell protective effect in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Technol. Ther.* 2006. Vol. 8. № 3. P. 375–384.
 22. *Pfützner A., Kunt T., Hohberg C., Mondok A., Pahler S., Konrad T., Lübken G., Forst T.* Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 3. P. 682–687.
 23. *Kirchhoff K., Machicao F., Haupt A., Schäfer S.A., Tschritter O., Staiger H., Stefan N., Häring H.U., Fritsche A.* Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51. № 4. P. 597–601.
 24. *Fritsche A., Madaou A., Stefan N., Tschritter O., Maerker E., Teigeler A., Häring H., Stumvoll M.* Relationships among age, proinsulin conversion, and beta-cell function in nondiabetic humans // *Diabetes*. 2002. Vol. 51. Suppl. 1. P. S234–S239.
 25. *Haffner S.M., D'Agostino R., Mykkänen L., Hales C.N., Savage P.J., Bergman R.N., O'Leary D., Rewers M., Selby J., Tracy R., Saad M.F.* Proinsulin and insulin concentrations in relation to carotid wall thickness: Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *Stroke*. 1998. Vol. 29. № 8. P. 1498–1503.
 26. *Forst T., Larbig M., Hohberg C., Forst S., Diessel S., Borchert M., Roth W., Pfützner A.* Adding insulin glargine vs NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial beta-cell protection in individuals with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 5. P. 437–441.
 3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й выпуск / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2011.
 4. *Kimmel B., Inzucchi E.M.* Oral agents for type 2 diabetes. An update // *Clin. Diabetes*. 2005. Vol. 23. № 2. P. 64–76.
 5. *Nyenwe E.A., Jerkins T.W., Umpierrez G.E., Kitabchi A.E.* Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes // *Metabolism*. 2011. Vol. 60. № 1. P. 1–23.
 6. *Schmitz O., Lund S., Andersen P.H., Jønler M., Pørksen N.* Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study with repaglinide // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. № 2. P. 342–346.
 7. *Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–412.
 8. *Ruigómez A., García Rodríguez L.A.* Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor // *Eur. J. Epidemiol.* 1998. Vol. 14. № 5. P. 439–445.
 9. *Liebl A., Neiss A., Spannheimer A., Reitberger U., Wieseler B., Stammer H., Goertz A.* Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany – results from the CODE-2 study // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2002. Vol. 110. № 1. P. 10–16.
 10. *Shimpi R.D., Patil P.H., Kuchake V.G., Ingle P.V., Surana S.J., Dighore P.N.* Comparison of effect of metformin in combination with glimepiride and glibenclamide on glycaemic control in patient with type 2 diabetes mellitus // *Inter. J. Pharm. Tech. Res.* 2009. Vol. 1. № 1. P. 50–61.
 11. *Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J., Kang E.S., Ahn C.W., Lim S.K., Lee H.C., Cha B.S.* Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 155. № 4. P. 615–622.
 12. *Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R.* Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *JAMA*. 1999. Vol. 281. № 21. P. 2005–2012.
 13. *González-Ortiz M., Guerrero-Romero J.F., Violante-Ortiz R., Wachter-Rodarte N., Martínez-Abundis E., Aguilar-Salinas C., Islas-Andrade S., Arechavaleta-Granell R., González-Canudas J., Rodríguez-Morán M., Zavala-Suárez E., Ramos-Zavala M.G., Metha R., Revilla-Monsalve C., Beltrán-Jaramillo T.J.* Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus // *J. Diabetes Complications*. 2009. Vol. 23. № 6. P. 376–379.
 14. *Kahn S.E.* The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2003. Vol. 46. № 1. P. 3–19.
 15. *Rodbard H.W., Blonde L., Braithwaite S.S., Brett E.M., Cobin R.H., Handelsman Y., Hellman R., Jellinger P.S., Jovanovic L.G., Levy P., Mechanick J.I., Zangeneh F.; AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force.* American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus // *Endocr. Pract.* 2007. Vol. 13. Suppl. 1. P. 1–68.
 1. *Adeghate E., Schatiner P., Dunn E.* An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006. Vol. 1084. P. 1–29.
 2. *Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 5. P. 1047–1053.

Е.В. БИРЮКОВА

Амарил® М: возможность эффективного и надежного контроля гликемии



Литература

16. *Scarpello J.H.* Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2001. Vol. 1. № 28–36.
17. *Campbell R.K.* Glimepiride: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Ann. Pharmacother.* 1998. Vol. 32. № 10. P. 1044–1052.
18. *Del Prato S., Pulizzi N.* The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus // *Metabolism.* 2006. Vol. 55. № 5. Suppl. 1. P. S20–S27.
19. *Aguilar-Bryan L., Nichols C.G., Wechsler S.W., Clement J.P. 4th, Boyd A.E. 3rd, González G., Herrera-Sosa H., Nguy K., Bryan J., Nelson D.A.* Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion // *Science.* 1995. Vol. 268. № 5209. P. 423–426.
20. *Siconolfi-Baez L., Banerji M.A., Lebovitz H.E.* Characterization and significance of sulfonylurea receptors // *Diabetes Care.* 1990. Vol. 13. Suppl. 3. P. 2–8.
21. *Seino S., Miki T.* Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2003. Vol. 81. № 2. P. 133–176.
22. *Kramer W., Müller G., Geisen K.* Characterization of the molecular mode of action of the sulfonylurea, glimepiride, at beta-cells // *Horm. Metab. Res.* 1996. Vol. 28. № 9. P. 464–468.
23. *Tentolouris N., Matsugura M., Psallas M., Chatzizacharias A., Fotia M., Arvanitis M., Katsilambros N.* Relationship between antidiabetic treatment with QT dispersion during acute coronary syndromes in type 2 diabetes: comparison between patients receiving sulfonylureas and insulin // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2005. Vol. 113. № 5. P. 298–301.
24. *Ho P.M., Rumsfeld J.S., Masoudi F.A., McClure D.L., Plomondon M.E., Steiner J.F., Magid D.J.* Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus // *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166. № 17. P. 1836–1841.
25. *Grant R.W., Devita N.G., Singer D.E., Meigs J.B.* Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 5. P. 1408–1412.
26. *Melikian C., White T.J., Vanderplas A., Dezii C.M., Chang E.* Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy // *Clin. Ther.* 2002. Vol. 24. № 3. P. 460–467.
3. *Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Heine R.J., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 8. P. 1963–1972.
4. *Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M., Alessi D.R., Morris A.D.* Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // *BMJ.* 2005. Vol. 330. № 7503. P. 1304–1305.
5. *Donahue S.R., Turner K.C., Patel S.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide/metformin tablets (Glucovance) versus equivalent doses of glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes // *Clin. Pharmacokinet.* 2002. Vol. 41. № 15. P. 1301–1309.
6. *Howlett H., Porte F., Allavoine T., Kuhn T., Nicholson G.* The development of an oral antidiabetic combination tablet: design, evaluation and clinical benefits for patients with type 2 diabetes // *Curr. Med. Res. Opin.* 2003. Vol. 19. № 3. P. 218–225.
7. *Blonde L., Rosenstock J., Mooradian A.D., Piper B.A., Henry D.* Glyburide/metformin combination product is safe and efficacious in patients with type 2 diabetes failing sulfonylurea therapy // *Diabetes Obes. Metab.* 2002. Vol. 4. № 6. P. 368–375.
8. *Garber A.J., Donovan D.S. Jr., Dandona P., Bruce S., Park J.S.* Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 8. P. 3598–3604.
9. *Garber A.J., Larsen J., Schneider S.H., Piper B.A., Henry D.; Glyburide/Metformin Initial Therapy Study Group.* Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2002. Vol. 4. № 3. P. 201–208.
10. *Marre M., Howlett H., Lehert P., Allavoine T.* Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance) in type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin // *Diabet. Med.* 2002. Vol. 19. № 8. P. 673–680.
11. *Blonde L., Rosenstock I., Piper B.A., Henry D.* Durable antidiabetic effect of glyburide/metformin tablets as second-line therapy for type 2 diabetes // *Diabetes.* Vol. 50. Suppl. 2. P. A106.
12. *Duckworth W., Marcelli M., Padden M., Kellick K., Duhancik T., Wilhardt M., Colgan K., Romie A.* Improvements in glycemic control in type 2 diabetes patients switched from sulfonylurea coadministered with metformin to glyburide-metformin tablets // *J. Manag. Care Pharm.* 2003. Vol. 9. № 3. P. 256–262.

Т.В. НИКОНОВА

Глюкованс – препарат выбора в комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа

1. *Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ.* 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–412.
2. *Beck-Nielsen H., Groop L.C.* Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 94. № 5. P. 1714–1721.

А.М. МКРТУМЯН, А. БЫЧКОВ

Остеопороз как важнейшая проблема современного здравоохранения. Стронция ранелат (Бивалос) – инновационный препарат для лечения постменопаузального остеопороза и остеопороза у мужчин

1. *Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Д.* Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. М.: Бином, 2000.
2. *Шварц Г.Я.* Фармакотерапия остеопороза. М.: МИА, 2002.



Литература

- Amin S., Felson D.T. Osteoporosis in men // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2001. Vol. 27. № 1. P. 19–47
- Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Новые перспективы успешной терапии постменопаузального остеопороза // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология.* 2007. № 4. С. 20–26.
- Meunier P.J., Roux C., Seeman E., Ortolani S., Badurski J.E., Spector T.D., Cannata J., Balogh A., Lemmel E.M., Pors-Nielsen S., Rizzoli R., Genant H.K., Reginster J.Y. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 5. P. 459–468.
- Reginster J.Y., Seeman E., De Vernejoul M.C., Adami S., Compston J., Phenekos C., Devogelaer J.P., Curiel M.D., Sawicki A., Goemaere S., Sorensen O.H., Felsenberg D., Meunier P.J. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 5. P. 2816–2822.
- Reginster J.Y., Felsenberg D., Boonen S., Diez-Perez A., Rizzoli R., Brandi M.L., Spector T.D., Brixen K., Goemaere S., Cormier C., Balogh A., Delmas P.D., Meunier P.J. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 58. № 6. P. 1687–1695.
- Reginster J.Y., Bruyère O., Sawicki A., Roces-Varela A., Fardellone P., Roberts A., Devogelaer J.P. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years // *Bone.* 2009. Vol. 45. № 6. P. 1059–1064.
- Reginster J.Y., Kaufman J.M., Goemaere S. et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporotic women with strontium ranelate: results at 10 years // *Osteoporos Int.* 2010. Vol. 21. Suppl. 5. P. S655–S666. Abstract 0C4.
- Sorensen O.H., Crawford G.M., Mulder H., Hosking D.J., Gennari C., Mellstrom D., Pack S., Wenderoth D., Cooper C., Reginster J.Y. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience // *Bone.* 2003. Vol. 32. № 2. P. 120–126.
- Mellström D.D., Sörensen O.H., Goemaere S., Roux C., Johnson T.D., Chines A.A. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.* 2004. Vol. 75. № 6. P. 462–468.
- Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Cauley J.A., Levis S., Quandt S.A., Satterfield S., Wallace R.B., Bauer D.C., Palermo L., Wehren L.E., Lombardi A., Santora A.C., Cummings S.R.; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial // *JAMA.* 2006. Vol. 296. № 24. P. 2927–2938.
- Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P., Tucci J.R., Emkey R.D., Tonino R.P., Rodriguez-Portales J.A., Downs R.W., Gupta J., Santora A.C., Liberman U.A.; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 12. P. 1189–1199.
- Siris E.S., Harris S.T., Eastell R., Zanchetta J.R., Goemaere S., Diez-Perez A., Stock J.L., Song J., Qu Y., Kulkarni P.M., Siddhanti S.R., Wong M., Cummings S.R.; Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study // *J. Bone Miner. Res.* 2005. Vol. 20. № 9. P. 1514–1524.
- Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E., Applegate W.B., Barrett-Connor E., Musliner T.A., Palermo L., Prineas R., Rubin S.M., Scott J.C., Vogt T., Wallace R., Yates A.J., LaCroix A.Z. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial // *JAMA.* 1998. Vol. 280. № 24. P. 2077–2082.
- Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R., Siris E.S., Eastell R., Reid I.R., Delmas P., Zoog H.B., Austin M., Wang A., Kutilek S., Adami S., Zanchetta J., Libanati C., Siddhanti S., Christiansen C.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. № 8. P. 756–765.
- Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K., McKeever C.D., Hangartner T., Keller M., Chesnut C.H. 3rd, Brown J., Eriksen E.F., Hoesly M.S., Axelrod D.W., Miller P.D. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group // *JAMA.* 1999. Vol. 282. № 14. P. 1344–1352.
- McClung M.R., Geusens P., Miller P.D., Zippel H., Bensen W.G., Roux C., Adami S., Fogelman I., Diamond T., Eastell R., Meunier P.J., Reginster J.Y.; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 5. P. 333–340.
- Reginster J., Minne H.W., Sorensen O.H., Hooper M., Roux C., Brandi M.L., Lund B., Ethgen D., Pack S., Roumagnac I., Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group // *Osteoporos. Int.* 2000. Vol. 11. № 1. P. 83–91.
- Chesnut III C.H., Christiansen C., Recker R., Stakkestad J.A., Hoiseth A., Felsenberg D., Huss H., Gilbride J., Schimmer R.C., Delmas P.D.; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* 2004. Vol. 19. № 8. P. 1241–1249.
- Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A., Cosman F., Lakatos P., Leung P.C., Man Z., Mautalen C., Mesenbrink P., Hu H., Caminis J., Tong K., Rosario-Jansen T., Krasnow J., Hue T.F., Sellmeyer D., Eriksen E.F., Cummings S.R.; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 18. P. 1809–1822.
- Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R., Prince R., Gaich G.A., Reginster J.Y., Hodsmann A.B., Eriksen E.F., Ish-Shalom S., Genant H.K., Wang O., Mitlak B.H. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 19. P. 1434–1441.
- Replegle W.H., Johnson W.D. Interpretation of absolute measures of disease risk in comparative research // *Fam. Med.* 2007. Vol. 39. № 6. P. 432–435.
- Ringe J.D., Doherty J.G. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat // *Rheumatol. Int.* 2010. Vol. 30. № 7. P. 863–869.
- Reginster J.Y. Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis // *Drugs.* 2011. Vol. 71. № 1. P. 65–78.



Литература

26. Siris E.S., Brenneman S.K., Barrett-Connor E., Miller P.D., Sajjan S., Berger M.L., Chen Y.T. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) // *Osteoporos. Int.* 2006. Vol. 17. № 4. P. 565–574.
27. Seeman E., Boonen S., Borgström F., Vellas B., Aquino J.P., Semler J., Benhamou C.L., Kaufman J.M., Reginster J.Y. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age // *Bone.* 2010. Vol. 46. № 4. P. 1038–1042.
28. Rizzoli R., Bruyere O., Cannata-Andia J.B., Devogelaer J.P., Lyritis G., Ringe J.D., Vellas B., Reginster J.Y. Management of osteoporosis in the elderly // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. № 10. P. 2373–2387.
29. Rolland Y., Abellan Van Kan G., Gillette-Guyonnet S., Roux C., Boonen S., Vellas B. Strontium ranelate and risk of vertebral fractures in frail osteoporotic women // *Bone.* 2011. Vol. 48. № 2. P. 332–338.
30. Roux C., Reginster J.Y., Fechtenbaum J., Kolta S., Sawicki A., Tulassay Z., Luisetto G., Padrino J.M., Doyle D., Prince R., Fardellone P., Sorensen O.H., Meunier P.J. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors // *J. Bone Miner. Res.* 2006. Vol. 21. № 4. P. 536–542.
31. Kanis J.A., Johansson H., Oden A., McCloskey E.V. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX(®) // *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22. № 8. P. 2347–2355.
32. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., Delmas P.D., Reginster J.Y., Borgstrom F., Rizzoli R.; *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)*. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 4. P. 399–428.
33. Reginster J.Y., Hilgsmann M., Bruyere O. Strontium ranelate: long-term efficacy against vertebral, nonvertebral and hip fractures in patients with postmenopausal osteoporosis // *Ther. Adv. Musculoskel. Dis.* 2010. Vol. 2. № 3. P. 133–143.
34. Marie P.J., Ammann P., Boivin G., Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone // *Calcif. Tissue Int.* 2001. Vol. 69. № 3. P. 121–129.
35. Chavassieux P., Brixen K., Zerbini C. *et al.* Bone formation is significantly greater in women on strontium ranelate than in those on alendronate after 6 and 12 months of treatment: histomorphometric analysis from a large randomized controlled trial // *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22. Suppl. 1. P. S97–S117.
36. Busse B., Jobke B., Hahn M., Priemel M., Niecke M., Seitz S., Zustin J., Semler J., Amling M. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure // *Acta Biomater.* 2010. Vol. 6. № 12. P. 4513–4521.
37. Rizzoli R., Laroche M., Krieg M.A., Frieling I., Thomas T., Delmas P., Felsenberg D. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis // *Rheumatol. Int.* 2010. Vol. 30. № 10. P. 1341–1348.
38. Rizzoli R., Laroche M., Krieg M.A. *et al.* Beneficial effects of strontium ranelate compared to alendronate on bone microstructure – a 2-year study // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21. Suppl. 1. P. S28–S29.
39. Arlot M.E., Jiang Y., Genant H.K., Zhao J., Burt-Pichat B., Roux J.P., Delmas P.D., Meunier P.J. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate // *J. Bone Miner. Res.* 2008. Vol. 23. № 2. P. 215–222.
40. Ammann P., Shen V., Robin B., Mauras Y., Bonjour J.P., Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats // *J. Bone Miner. Res.* 2004. Vol. 19. № 12. P. 2012–2020.
41. Geusens P.P., Roux C.H., Reid D.M., Lems W.F., Adami S., Adachi J.D., Sambrook P.N., Saag K.G., Lane N.E., Hochberg M.C. Drug Insight: choosing a drug treatment strategy for women with osteoporosis – an evidence-based clinical perspective // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008. Vol. 4. № 5. P. 240–248.
42. Bouxsein M. IOF advanced training course of osteoporosis. France, 2008.
43. Turner C.H. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality // *Osteoporos. Int.* 2002. Vol. 13. № 2. P. 97–104.
44. Holzer G., von Skrbensky G., Holzer L.A., Pichl W. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength // *J. Bone Miner. Res.* 2009. Vol. 24. № 3. P. 468–474.
45. Briet M. Effect of strontium ranelate on hip structural geometry // *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20. Suppl. 1. P. S119–S120.
46. Boutroy S., Rizzoli R., Chapurlat R.D. Beneficial effects of strontium ranelate compared to alendronate on bone biomechanical properties assessed by finite element analysis // *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22. Suppl. 1. P. S285.
47. Reginster J.Y., Kaufman J.M., Goemaere S. *et al.* Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of male osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22. Suppl. 5. P. S665–S666.
48. Bruyere O., Roux C., Detilleux J., Slosman D.O., Spector T.D., Fardellone P., Brixen K., Devogelaer J.P., Diaz-Curiel M., Albanese C., Kaufman J.M., Pors-Nielsen S., Reginster J.Y. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 8. P. 3076–3081.
49. Legeros R.Z., Lin S., Legeros J.P. *et al.* Strontium ranelate treatment preserves bone crystal characteristics and bone mineral reactivity // *Osteoporos. Int.* 2004. Vol. 15. Suppl. 1. P. S116–S117.
50. Boivin G., Farlay D., Khebbab M.T., Jaurand X., Delmas P.D., Meunier P.J. In osteoporotic women treated with strontium ranelate, strontium is located in bone formed during treatment with a maintained degree of mineralization // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21. № 4. P. 667–677.
51. Osborne V., Layton D., Perrio M., Wilton L., Shakir S.A. Incidence of venous thromboembolism in users of strontium ranelate: an analysis of data from a prescription-event monitoring study in England // *Drug Saf.* 2010. Vol. 33. № 7. P. 579–591.
52. Richards J.B., Cherkas L.F., Spector T.D. An analysis of which anti-osteoporosis therapeutic regimen would improve compliance in a population of elderly adults // *Curr. Med. Res. Opin.* 2007. Vol. 23. № 2. P. 293–299.
53. Bréart G., Jacob F.J., Palacios S., Audran M., Brandi M.L., Brill J., Hamdy N.A., McCloskey E.V. New interim analysis of a prospective observational cohort study of patients (n = 13069) treated with strontium ranelate // *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22. Suppl. 1. P. 401.

21-я Международная
специализированная
выставка

**XIII Международный
медицинский форум**

**10-12 апреля
2012 ГОДА**

МЕДИЦИНА+



НАШ АДРЕС:

Россия, Нижний Новгород,
Всероссийское ЗАО "Нижегородская ярмарка"
ул. Совнаркомовская, 13, офис 225
директор форума - Антонова Лидия Ивановна
☎ (831) 277-55-83
факс (831) 277-51-93
E-mail: Lia@yarmarka.ru, <http://www.yarmarka.ru>





Т.И. РОМАНЦОВА

Ксеникал в лечении ожирения и профилактике СД 2 типа

1. Дедов И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию // Ожирение и метаболизм. 2006. № 1. С. 2–4.
2. Никитенко А.С. Нарушение эпигенетической регуляции активности генов и болезни человека // Вестник Российской академии медицинских наук. 2001. № 10. С. 43–48.
3. Романцова Т.И. Патогенетический подход к лечению ожирения и сахарного диабета 2 типа // Ожирение и метаболизм. 2008. № 4. С. 2–10.
4. Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., Semenkovich C.F., Gordon J.I. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2004. Vol. 101. № 44. P. 15718–15723.
5. Campión J., Milagro F.I., Martínez J.A. Individuality and epigenetics in obesity // *Obes. Rev.* 2009. Vol. 10. № 4. P. 383–392.
6. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A.M., Fava F., Tuohy K.M., Chabo C., Waget A., Delmée E., Cousin B., Sulpice T., Chamontin B., Ferrières J., Tanti J.F., Gibson G.R., Casteilla L., Delzenne N.M., Alessi M.C., Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes*. 2007. Vol. 56. № 7. P. 1761–1772.
7. Christakis N.A., Fowler J.H. The spread of obesity in a large social network over 32 years // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 4. P. 370–379.
8. Contoyannis P., Wildman J. Using relative distributions to investigate the body mass index in England and Canada // *Health Econ.* 2007. Vol. 16. № 9. P. 924–944.
9. Cummings D.E., Schwartz M.W. Genetics and pathophysiology of human obesity // *Ann. Rev. Med.* 2003. Vol. 54. P. 453–471.
10. Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.P., Giudice L.C., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M., Zoeller R.T., Gore A.C. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement // *Endocr. Rev.* 2009. Vol. 30. № 4. P. 293–342.
11. Duhl D.M., Vrieling H., Miller K.A., Wolff G.L., Barsh G.S. Neomorphic agouti mutations in obese yellow mice // *Nat. Genet.* 1994. Vol. 8. № 1. P. 59–65.
12. Farooqi S., O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans // *Endocr. Rev.* 2006. Vol. 27. № 7. P. 710–718.
13. Fraga M.F., Ballestar E., Paz M.F., Ropero S., Setien F., Ballestar M.L., Heine-Suñer D., Cigudosa J.C., Urioste M., Benitez J., Boix-Chornet M., Sanchez-Aguilera A., Ling C., Carlsson E., Poulsen P., Vaag A., Stephan Z., Spector T.D., Wu Y.Z., Plass C., Esteller M. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005. Vol. 102. № 30. P. 10605–10609.
14. Garaulet M. Chronobiology and obesity: the orchestra out of tune // *Clin. Lipidology*. 2010. Vol. 5. № 2. P. 181–188.
15. Gluckman P.D., Hanson M.A., Buklijas T., Low F.M., Beedle A.S. Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009. Vol. 5. № 7. P. 401–408.
16. Grün F., Blumberg B. Endocrine disruptors as obesogens // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2009. Vol. 304. № 1–2. P. 19–29.
17. James W.P. Epidemiology of obesity // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1992. Vol. 16. Suppl. 2. P. S23–S26.
18. Ley R.E., Bäckhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I. Obesity alters gut microbial ecology // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005. Vol. 102. № 31. P. 11070–11075.
19. Manco M., Putignani L., Bottazzo G.F. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk // *Endocr. Rev.* 2010. Vol. 31. № 6. P. 817–844.
20. Newbold R.R. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity // *Hormones (Athens)*. 2010. Vol. 9. № 3. P. 206–217.
21. Rothstein M.A., Cai Y., Marchant G.E. The ghost in our genes: legal and ethical implications of epigenetics // *Health Matrix Clevel.* 2009. Vol. 19. № 1. P. 1–62.
22. Speakman J.R., Djafarian K., Stewart J., Jackson D.M. Assortative mating for obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 86. № 2. P. 316–323.
23. Turek F.W., Joshu C., Kohsaka A., Lin E., Ivanova G., McDearmon E., Laposky A., Losee-Olson S., Easton A., Jensen D.R., Eckel R.H., Takahashi J.S., Bass J. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice // *Science*. 2005. Vol. 308. № 5724. P. 1043–1045.
24. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature*. 2006. Vol. 444. № 7122. P. 1027–1031.
25. Walley A.J., Asher J.E., Froguel P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity // *Nat. Rev. Genet.* 2009. Vol. 10. № 7. P. 431–442.
26. Zvonic S., Ptitsyn A.A., Conrad S.A., Scott L.K., Floyd Z.E., Kilroy G., Wu X., Goh B.C., Mynatt R.L., Gimble J.M. Characterization of peripheral circadian clocks in adipose tissues // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. № 4. P. 962–970.
27. Richelsen B., Tonstad S., Rössner S., Toubro S., Niskanen L., Madsbad S., Mustajoki P., Rissanen A. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30. № 1. P. 27–32.
28. Jacob S., Rabbia M., Meier M.K., Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss // *Diabetes Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. № 4. P. 361–371.
29. Santomauro A.T., Boden G., Silva M.E., Rocha D.M., Santos R.F., Ursich M.J., Strassmann P.G., Wajchenberg B.L. Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects // *Diabetes*. 1999. Vol. 48. № 9. P. 1836–1841.
30. Mendoza-Guadarrama L.G., Lopez-Alvarenga J.C., Castillo-Martinez L., Gallegos J., Portocarrero L., Garcia-Carcia R., Roiz-Simancas M., Gonzalez-Barranco J. Orlistat reduces visceral fat independent of weight changes in obese diabetics type 2 // *Int. J. Obes.* 2000. Vol. 24. Suppl. 1. P. S167.
31. Kelley D.E., Bray G.A., Pi-Sunyer F.X., Klein S., Hill J., Miles J., Hollander P. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. № 6. P. 1033–1041.
32. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2005. Vol. 7. № 1. P. 21–27.



ДИТЯ И МАМА
с а м а р а



18-20 апреля 2012
г. Самара, МВК им. П. Алабина

7-й региональный научный форум

ДИТЯ И МАМА САМАРА 2012

Организаторы



Москва Тел.: +7 (495) 921 44 07 | E-mail: md@rte-expo.ru
Самара Тел.: +7 (846) 270 41 00 | E-mail: md@rte-samara.ru

www.md.rte-expo.ru

Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7723809029	КПП 772301001	Сч. №	40702810700000000536
Получатель ООО «Медфорум-Альфа»		БИК	044525555
Банк получателя ОАО «Промсвязьбанк» Москва		Сч. №	30101810400000000555

СЧЕТ № 10/П от «__» _____ 2012 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакология. Эндокринология»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС):					-
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия
Главный бухгалтер



Романенко А.Е.
Макарова О.М.

Для физических лиц

Кассир	Извещение	<p style="text-align: right;">Форма №ПД-4</p> <p>ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555</p> <p>Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Эндокринология» (6 номеров) (наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп.</p> <p>Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____</p>
	Кассир	
Кассир	Извещение	<p style="text-align: right;">Форма №ПД-4</p> <p>ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555</p> <p>Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Эндокринология» (6 номеров) (наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп.</p> <p>Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____</p>
	Кассир	

БИВАЛОС®

Стронция ранелат

- ▶ Единственный препарат, который одновременно стимулирует образование и уменьшает резорбцию кости¹

ИННОВАЦИЯ
в лечении
постменопаузального
остеопороза

“Восстанавливает и нормализует физиологический обмен в костной ткани”²

- ▶ Снижает риск переломов позвонков и шейки бедра³⁻⁴



Состав: Одно саше содержит: действующее вещество: Стронция ранелат 2 г. Вспомогательные вещества: аспартам (E951), мальтодекстрин, маннитол. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Рекомендуемая доза составляет 2 г (содержимое одного саше) в сутки. Рекомендуется принимать препарат БИВАЛОС® перед приемом пищи. **Показания к применению:** Лечение остеопороза у женщин в периоде постменопаузы с целью снижения риска переломов позвонков и шейки бедра. **Свойства:** БИВАЛОС® является негормональным лекарственным препаратом для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Стимулирует формирование и ингибирует резорбцию костной ткани, нормализует структуру кости, значительно уменьшает риск переломов позвонков и шейки бедра. **Противопоказания:** Известная повышенная чувствительность к стронция ранелату и любому из вспомогательных веществ препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Молоко и молочные продукты, а также лекарственные средства, содержащие кальций, могут уменьшать биодоступность стронция ранелата примерно на 60-70%. В этой связи, прием препарата БИВАЛОС® и указанных веществ должен разделяться промежутком времени не менее 2 часов. Прием антацидных препаратов через 2 часа после приема стронция ранелата. При назначении антибиотиков из группы тетрациклинового или хинолонового ряда лечение препаратом БИВАЛОС® следует приостановить. **Побочное действие:** общие: тошнота, диарея, головная боль и раздражение кожи. Данные эффекты выражены слабо, носят кратковременный характер и обычно не требуют прекращения приема препарата. **Предосторожность в применении:** В связи с отсутствием данных по безопасности применения стронция ранелата у больных с тяжелой почечной недостаточностью, препарат не рекомендуется назначать больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. БИВАЛОС® должен с осторожностью применяться у больных с высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ), в том числе, у больных с эпизодами ВТЭ в анамнезе. Наличие у БИВАЛОС® вспомогательного вещества аспартам может вызвать нежелательную реакцию у больных фенилкетонурией.



1 пакетик (саше) в день

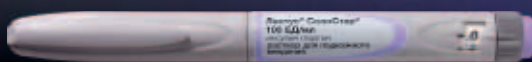
Правильный выбор

эффективного инсулина на старте



Шаг навстречу пациенту

RU.GLA.11.09.02



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

ЛАНТУС  **СОЛОСТАР**
инсулин гларгин

Действует 24 часа. День за днем.

SANOFI DIABETES 

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

 **ОПТИЛАЙН**
8 800 2006570

Перед назначением препарата, пожалуйста, внимательно ознакомьтесь с инструкцией по применению