

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я **Ф**армакотерапия В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

№4

август 2010

Периферическая
и автономная нейропатия

Специализированное медицинское питание
в управлении сахарным диабетом

Центральный
несахарный диабет

Тема номера:

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КАЖДЫЙ ДЕНЬ – ЭТО ВАШ ДЕНЬ!



**НОРМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ
ГЛИКИРОВАННОГО
ГЕМОГЛОБИНА
В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

НИЖЕ 7%

**СДЕЛАЙТЕ АНАЛИЗ КРОВИ НА ГЛИКИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН (HbA1c)
И УЗНАЙТЕ, ЧТО ВЫ МОЖЕТЕ СЕБЕ ПОЗВОЛИТЬ**

RU04A09.09.11

8-800-200-65-70
звонки из всех городов России – бесплатно

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

sanofi aventis
Главное – здоровье

Научно-практическая конференция с международным участием

«ВЗГЛЯД ВРАЧЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ НА ПРОФИЛАКТИКУ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА»

11-12 ноября 2010 года • Москва



НАУЧНАЯ ПРОГРАММА

- Качество медицинской помощи и уровень знаний населения и врачей по остеопорозу в Московской области
- Обучение врачей общей практики проблеме остеопороза
- Остеопороз и остеопоротические переломы в России: распространенность, медико-социальное значение, факторы риска; оценка абсолютного риска переломов FRAX
- Выявление, диагностика и ведение пациентов с остеопорозом семейным врачом в США
- Контрацепция и остеопороз
- Синдром «спортсменки» – понимание взаимосвязи между низким энергетическим потенциалом, менструальной дисфункцией и остеопорозом
- Рентгенологическая диагностика остеопороза
- Профилактика остеопенического синдрома у детей, подростков и беременных
- Школа здоровья для больных остеопорозом
- Дозы кальция и витамина D3 в профилактике и лечении остеопороза с позиции доказательной медицины
- Плеотропные эффекты кальция
- Остеопороз при ревматических заболеваниях
- Глюкокортикоидный остеопороз

В работе конференции примут участие ведущие российские специалисты в области проблем остеопороза – врачи общей практики, ревматологи, гинекологи, травматологи, эндокринологи, а также специалисты семейной и профилактической медицины Университета штата Юты (США) и Медицинского комплекса «Джей-Пи-Эс Хелт Нетуорк», штат Техас (США). Участники конференции смогут получить из первых рук самые новые данные по диагностике, профилактике и лечению остеопороза, самым последним фармацевтическим разработкам в этой области.

Участие для врачей бесплатное, каждый участник получает регистрационный бейдж, пакет информационных материалов, сертификат участника конференции.

Зарегистрироваться и получить дополнительную информацию Вы можете у координатора мероприятия по телефону: +7 (495) 234-07-34 и электронной почте: moskonf@webmed.ru.

Место проведения конференции: Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, корпус 15, станция метро «Проспект мира» (радиальная)

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



Здравоохранение сегодня

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

Фармакоэкономика

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

Доказательная медицина

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

Непрерывное образование

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

Форум

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

Компании и их продукция

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

Основные рубрики журнала ЭФ

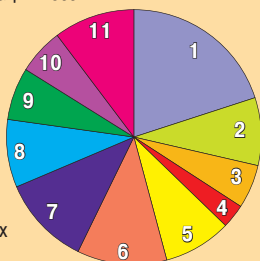
Здравоохранение сегодня	Непрерывное образование врачей
Фармакоэкономика	Наука
Эффективная фармакотерапия	Компании и их продукция
Доказательная медицина	Социальная ответственность бизнеса
Качественная клиническая практика	Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (17 500 экз.)

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

Структура распространения журнала

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



Актуальные проблемы профилактики и лечения в эндокринологии

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



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

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

№4 август 2010

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционный совет

А.М. Мкртумян,
научный редактор журнала (Москва)
М.Б. Анциферов (Москва)
И.А. Бондарь (Новосибирск)
Г. Р. Галстян (Москва)
С.В. Догадин (Красноярск)
В.С. Задионченко (Москва)
О.М. Лесняк (Екатеринбург)
Е.Л. Насонов (Москва)
А.А. Нелаева (Тюмень)
В.А. Петеркова (Москва)
Н.А. Петунина (Москва)
О.М. Смирнова (Москва)
В.П. Сметник (Москва)
В.А. Терещенко (Москва)
М.В. Шестакова (Москва)
Ю.Ш. Халимов (Санкт-Петербург)

Редакция журнала

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)
ведущий редактор **В. Павлова**
выпускающий редактор **Я. Соловьева**
арт-директор **Д. Илли**
дизайнер **Г. Шингарев**
корректор **В. Монакова**
набор **Е. Виноградова**
подписка и распространение **Т. Кудрешова**
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

Контактная информация

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

Тираж 17 500 экз.
Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции
Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

Медицинские новости **4**

тема номера: заболевания щитовидной железы

Н.А. Петунина, Л.В. Трухина
Течение беременности у пациенток с гипофункцией щитовидной железы **6**

осложнения сахарного диабета

А.М. Мкртумян
Роль гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых
осложнений сахарного диабета типа 2 **10**

несахарный диабет

Е.В. Бирюкова
Центральный несахарный диабет: современный взгляд на старую проблему **16**

лекции для врачей

А.М. Мкртумян
Эффективная моно- и комбинированная терапия сахарного диабета типа 2
с помощью вилдаглиптина **24**

форум (конференции, выставки, семинары)

Эффективное управление сахарным диабетом 2 типа:
когда практика и наука тождественны **30**

Роль и место специализированного медицинского питания
в управлении сахарным диабетом **36**

Периферическая и автономная нейропатия: алгоритмы для практической работы **44**

Индивидуальный подход к лечению больных сахарным диабетом 2 типа
(международная программа GOLD) **52**

опыт регионов

«Первая кафедра эндокринологии в СССР появилась в Казани»
*Интервью с главным эндокринологом
Министерства Здравоохранения Республики Татарстан Э.Н. Хасановым* **62**

Солнце – один из важнейших факторов профилактики диабета у взрослых

Правда, при одном условии – у человека не должно быть лишнего веса. Доклады о вредном воздействии солнца на кожу в последнее время часто появляются на страницах научно-популярных журналов. Однако совместное исследование ученых Каролинской университетской больницы в Стокгольме и их коллег из города Лунд, напротив, говорит о положительном эффекте солнечных лучей. В эксперименте участвовало 40 тыс. женщин в возрасте от 25 до 64 лет. Медики проводили анкетирование и следили за их привычками на протяжении 11 лет. Результаты исследования говорят о том, что у любительниц загара риск получить диабет второго типа был на 30% меньше, чем

у тех, кто избегал солнца. Одним из объяснений подобного заключения медиков является потребность человеческого организма в солнечных лучах для пополнения резервов витамина Д. Это особенно важно для жителей Скандинавии, которых погода не балует безоблачными днями. Известно, что нехватка витамина Д ухудшает обмен сахара в крови. Поэтому ученые советуют быть на солнце побольше, но при этом беречься от ожогов. «Вместе с физическими нагрузками и поддержанием веса в норме, солнце – один из важнейших факторов профилактики диабета у взрослых», – считает доцент Каролинского института и один из авторов исследования Пелле Линдквист.

Источник: *Ami-tass.ru*

Цитрусовые помогут победить метаболический синдром

Согласно открытию специалистов Университета Западного Онтарио, биоактивные молекулы флавоноида под названием нарингенин эффективно способны бороться с метаболическими расстройствами. В лабораторных условиях ученые кормили мышей продуктами с высоким содержанием жира, чтобы вызвать симптомы метаболического синдрома. Затем грызунам давали нарингенин. После анализа было доказано, что вещество скорректировало уровни триглицеридов и холестерина, препятствовало сопротивлению инсулина и полностью нормализовало метаболизм глюкозы. Кроме того, нарингенин привел к генетическому перепрограммированию работы печени, чтобы орган сжигал ненужный жир, а не хранил его. Положительные эффекты сохранялись независимо от потребления калорий, а это означает, что мыши не сидели на диете и продолжали есть то же количество жирной пищи. Нарингенин не вызывал подавления или снижения аппетита, как другие вещества, применяемые против последствий нарушений метаболизма. Канадские врачи полагают, что с помощью активного компонента, найденного в цитрусовых, удастся вылечить не только ожирение, но главным образом метаболические проблемы, которые в свою очередь ответственные за серьезные хронические диагнозы, такие как диабет и сердечные болезни. Согласно сделанным учеными выводам, нарингенин обладает инсулино-подобными свойствами, благодаря которым устраняет многие из нарушений процессов метаболизма, связанных с сопротивлением инсулина, и представляет многообещающий терапевтический подход для лечения метаболического синдрома.

Источник: *Ami-tass.ru*

«Гормон голода» грелин повышает склонность к приему алкоголя

Открытый в 1999 году грелин вырабатывается в желудке, поджелудочной железе и гипоталамусе. Предыдущие исследования показали, что он принимает участие в формировании чувства голода, участвуя в развитии таких заболеваний как ожирение и нейрогенная анорексия. Кроме того, грелин стимулирует выработку гипофизом соматотропина («гормона роста»), улучшает процессы обучения и запоминания (поэтому, как известно, учиться лучше на голодный желудок), снижает продолжительность сна, а также стимулирует развитие легких у плода. Исследователи из Гетеборгского университета вводили мышам грелин, после чего предлагали им на выбор алкогольный напиток или питьевую воду. В большинстве случаев животные предпочли спиртное. Когда перед таким же выбором ставили мышей, лишенных рецепторов к грелину или принявших блокатор этих рецепторов, они, напротив, алкоголем не интересовались. По мнению обозревателя научного интернет-ресурса Faculty of 1000 Biology Кента Берриджа из Мичиганского университета, работа шведских ученых может послужить толчком к разработке новых стратегий лечения алкоголизма.

Источник: *Medportal.ru*

Западный рацион питания провоцирует детскую гиперактивность

Педиатры рассмотрели рацион питания 1800 подростков и обнаружили, что продукты, представляющие западный стиль питания, более чем вдвое повышают риск гиперактивности в возрасте до 14 лет. В данном исследовании 115 детей получили такой диагноз. Здоровое питание характеризуется высоким содержанием свежих фруктов и овощей, цельного зерна и рыбы, высокими показателями жирной кислоты омега-3, фолиевой кислоты и клетчатки, говорят медики. Западное питание обогащено кондитерскими изделиями, переработанной, жареной и рафинированной пищей, содержащей много насыщенных жиров, сахара и соли. Доказано, что обилие переработанных мясных продуктов, красного мяса, молочных продуктов с высоким процентом жира и кондитерских изделий в детском питании намного повышает

риск расстройства внимания и гиперактивности. По мнению австралийских неврологов, западное питание имеет менее оптимальный профиль жирных кислот, в то время как высокие показатели жирной кислоты омега-3 в диете дают явные преимущества для психического здоровья и оптимального функционирования мозга с детства. Кроме того, западная диета не обеспечивает развивающийся организм достаточным количеством питательных микроэлементов, необходимых для работы мозга, в частности для развития навыков внимания и концентрации. Также «продвинутые» продукты содержат больше красителей, ароматизаторов и искусственных добавок, провоцирующих симптомы расстройств поведения.

Источник: *Ami-tass.ru*

Пациенты с воспалением десен имеют значительный риск диабета 2 типа

«В свете наших результатов посещение зубного врача может быть полезной возможностью для проведения начального скрининга на диабет – важного первого шага в идентификации тех пациентов, которые нуждаются в последующем обследовании для диагностики заболевания», – предполагает доктор Шейла Страус (New York University College of Nursing in the USA).

Предыдущие исследования продемонстрировали связь между периодонтитом и диабетом. В проведенном исследовании ученые использовали данные «National Health and Nutrition Examination Survey» 2003–2004 гг. чтобы оценить, следует ли рекомендовать большему количеству людей с воспалением десен проводить скрининг на диабет, согласно рекомендациям Американской Ассоциации Диабета.

Исследователи собрали данные по 2923 пациентам в возрасте 20 лет и старше. Участники не имели предшествующего диабета, им был проведен осмотр периодонта, и они имели доступные данные индекса массы тела. Как сообщается в «Journal of Public Health Dentistry», у 62,9% участников не было

периодонтита, и 93,4% из пациентов с заболеванием периодонта соответствовали критериям АДА для скрининга на диабет.

Ученые отмечают, что 33,9%, 50,0%, и 60,4% индивидуумов из группы высокого риска с воспалением десен посетили дантиста за предшествующие 6 месяцев в прошлом году или предшествующие 2 года соответственно.

«Поскольку почти всем людям с периодонтитом был рекомендован скрининг на диабет, и многие пациенты с высоким риском и заболеванием периодонта недавно посетили дантиста, наши данные предполагают, что посещение зубного врача является важным потенциальным местом проведения данного скрининга», – заключают авторы.

Исследователи добавляют, что этот скрининг может включать оценку пациентов зубного врача в отношении таких факторов, как избыточный вес, принадлежность к рискованной этнической группе, дислипидемию и семейную историю диабета.

Источник: Solvay-pharma.ru

Белый рис повышает риск развития сахарного диабета 2 типа

Исследователи из Гарвардского университета выяснили, как белый рис может повлиять на работу всего организма. Оказалось, что этот продукт способен значительно повысить риск развития серьезной болезни.

Было проведено исследование с участием 200 000 человек. Эксперты провели анализ их рациона питания и сделали вывод, что те, кто употребляет более пяти порций белого риса в неделю (всего около 750 граммов), на 17% больше подвержены риску развития диабета 2 типа.

При замене белого риса коричневым вероятность возникновения этого недуга, наоборот, уменьшалась на 11%.

В ходе того же исследования было доказано, что замена рафинированных продуктов изделиями из необработанного зерна сокращает риск возникновения диабета на 30%.

Источник: MIGnews.com

Пробиотики помогут против детского ожирения

По результатам исследования, опубликованным в British Journal of Nutrition, будущие мамы, употребляющие пищу, богатую пробиотиками во время беременности, могут снизить риск ожирения у своих детей, когда те повзрослеют.

Пробиотики содержатся в йогуртах, кашах, некоторых соевых продуктах, кроме того, их можно принимать в виде пищевых добавок. Как показали исследования, у беременных, в чей рацион в течение первого триместра входят пробиотики, реже развивается гестационный сахарный диабет, который может приводить к тому, что ребенок уже с рождения будет иметь лишний вес.

По данным Американской Диабетической Ассоциации (АДА), дети, появившиеся на свет с лишним весом, часто имеют избыток инсулина и входят в группу риска по развитию в будущем ожирения и сахарного диабета 2 типа.

Источник: Abbottgrowth.ru

Стволовые клетки для регенерации парашитовидной железы

Ученым из Университета Мичигана удалось получить из человеческих эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) клетки парашитовидной железы, гормоны которой регулируют обмен кальция и необходимы для сохранения нормальной плотности костной ткани. В будущем это может позволить разработать новые методы лечения заболеваний этого органа.

Ятрогенный гипопаратиреоидизм – одно из самых распространенных осложнений при хирургических операциях в области шеи, особенно на щитовидной железе. Существующие в настоящее время методы лечения не позволяют добиться хороших результатов.

Целью исследований было установить последовательность молекулярных событий в развитии эндокринной ткани парашитовидных желез. В случае успеха это даст возможность выращивать такую ткань в культуре для использования в заместительной клеточной терапии. ЭСК использовали для построения модели регенерации парашитовидной железы *in vitro*.

Для направленной дифференцировки клеток ученые использовали в своей работе Activin A. В результате была получена культура дифференцированных клеток, экспрессирующих как общие маркеры эндодермальной ткани, так и характерные маркеры коммитированных паратиреоидных предшественников, в том числе паратгормон. Клеточная культура продолжала синтезировать паратгормон на протяжении еще 2 недель выращивания.

Следующим этапом работы должны стать эксперименты на животных с целью определить функциональность полученных клеток *in vivo*.

Отработав методику дифференцировки клеток парашитовидной железы из ЭСК, ученые планируют получать эти клетки из собственных стволовых клеток пациентов, что позволит избежать риска отторжения. Возможно, при этом придется использовать генетическую модификацию клеток.

В случае успеха запланированных научных работ можно ожидать появления нового метода лечения в течение ближайших 10 лет.

Источник: stemcells.ru

Н.А. ПЕТУНИНА,
Л.В. ТРУХИНА

ММА им. И.М. Сеченова,
кафедра эндокринологии
ФППОВ

Течение беременности у пациенток с гипофункцией щитовидной железы

Патология щитовидной железы (ЩЖ) нередко встречается у женщин детородного возраста, что при несвоевременных диагностике и лечении приводит к снижению фертильности, патологическому течению беременности и родов. Беременность и роды у женщин с патологией ЩЖ характеризуются высокой частотой осложнений: ранних токсикозов, гестоза (54,5%), хронической внутриутробной гипоксией плода (22,7%), угрозой прерывания беременности, увеличением риска преждевременных родов (10,2%). Отмечено, что при заболеваниях ЩЖ у матери, 68,2% новорожденных имеют перинатальную энцефалопатию; также часто выявляют поражение центральной нервной и эндокринной систем (с частотой 18-25%). Нередко именно период беременности выступает в роли провоцирующего фактора развития целого ряда заболеваний щитовидной железы.

Известно, что гестационные процессы оказывают влияние на щитовидную железу как у здоровых женщин, так и у пациенток с ее заболеваниями. Существует мнение, что в начале беременности повышается клубочковая фильтрация, что ведет к повышению экскреции йодидов и, соответственно, повышению потребности в йоде. В регионах с достаточным потреблением йода повышенная экскреция йодидов не приводит к дефициту

йода, так как йод в течение жизни депонировался в фолликулах и этих запасов достаточно для всего периода беременности. У беременных женщин с дефицитом йода повышение экскреции йодидов приводит к усугублению йоддефицита. В то же время результаты исследований последних лет противоречивы и не подтверждают мнение о повышении экскреции йода в период беременности.

Повышение функциональной активности щитовидной железы у беременной женщины обусловлено действием хорионического гонадотропина (ХГ). ХГ является пептидным гормоном, состоящим из двух субъединиц – α и β . Структурное сходство между α субъединицей ХГ и ТТГ объясняет ее стимулирующее действие на щитовидную железу. В течение нормальной беременности стимулирующий эффект ХГ на щитовидную железу приводит к небольшому и кратковременному повышению свободного тироксина (св. Т4) в конце первого триместра и вследствие этого к снижению уровня ТТГ. Стимуляция щитовидной железы хорионическим гонадотропином является физиологическим состоянием при беременности, развитие транзиторного гестационного тиреотоксикоза происходит у 1 из 5 женщин.

Под влиянием эстрогенов повышается синтез тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), что приводит к повышению общего

тироксина и снижению свободной фракции гормона в сыворотке крови. Известно также, что в период беременности повышается объем циркулирующей плазмы. Тогда как повышение ТСГ наиболее значительно в первом триместре беременности, повышенный объем циркулирующей плазмы сохраняется до родов. Возможно, повышение потребности в тиреоидных гормонах связано и с ускоренным метаболизмом тироксина и его трансплацентарным переносом. Таким образом синтез и секреция Т4 должны повышаться для поддержания нормального содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Ранее считали, что уровень тиреоидных гормонов у беременных практически не отличается от небеременных женщин. Но более поздние работы показали, что продукция Т4 во время беременности увеличивается. Свидетельством сказанного является влияние беременности на дозу левотироксина у женщин с первичным гипотиреозом. У женщин с первичным гипотиреозом, которые получали постоянную дозу левотироксина, уровень ТТГ во время беременности повышался, что требовало повышения дозы препарата для достижения эутиреоза. Это доказывает, что потребность в тиреоидных гормонах повышается с раннего периода беременности и продолжается до родов. Продукция тиреоидных гормонов во время физиологической бе-

ременности повышается на 30-50%.

Предполагается, что ЩЖ матери и плода регулируются автономно, однако доказан по крайней мере частичный перенос через плаценту гормонов материнской ЩЖ. Плацента содержит высокую концентрацию дейодазы 3 типа (D3). D3 катализирует дейодирование внутреннего кольца Т4 с образованием реверсивного трийодтиронина (Т3), вследствие чего в амниотической жидкости определяется высокая концентрация реверсивного Т3. D3 способствует дейодированию йодтиронинов матери, таким образом плод обеспечивается йодом.

Гормоны ЩЖ матери играют важную роль на протяжении всего гестационного периода (так, например, они стимулируют функцию желтого тела, что важно для поддержания беременности на ранних сроках). Особенно важен нормальный уровень тиреоидных гормонов матери и фетоплацентарный их перенос на ранних стадиях эмбриогенеза. Именно дисбаланс тиреоидных гормонов матери во время беременности отводится ведущая роль в нарушении психоневрологического развития детей.

Как отдельный орган ЩЖ у плода начинает функционировать с 12 недель внутриутробного развития. Гормоны ЩЖ оказывают влияние на рост и дифференцировку тканей, процессы оксификации, на формирование центральной нервной системы плода.

В регионах с недостаточным потреблением йода, к которым относится подавляющее большинство областей России, всем беременным женщинам для индивидуальной профилактики, а также для лечения диффузного нетоксического зоба рекомендуют прием йода из расчета 200 мкг в сутки. С этой целью можно ежедневно принимать калия йодид по 200 мкг (Йодбаланс 200). По

мнению американской тиреодологической ассоциации, суточная потребность в йоде женщин детородного возраста составляет 150 мкг в сутки, возрастающая во время беременности и грудного вскармливания до 250 мкг.

В труднодоступных регионах малоразвитых стран чаще всего используют инъекции йодированного масла, 1 мл которого содержит около 0,5 мг йода. Однако назначение йода в столь высокой дозе может приводить к развитию осложнений (развитие транзиторного гипотиреоза новорожденных по эффекту Вольфа-Чайкова путем ингибирования секреции тиреоидных гормонов плода, при невыявленной ранее тиреоидной автономии возможно развитие йодиндуцированного тиреотоксикоза, при генетической предрасположенности возможна манифестация аутоиммунных заболеваний ЩЖ). В связи с возможными осложнениями в настоящее время групповую йодную профилактику в период беременности рекомендуют осуществлять путем приема препаратов, содержащих суточную потребность в йоде.

Многочисленные исследования показали, что йодная профилактика в период беременности предотвращает развитие зоба и нормализует функцию ЩЖ.

При наличии зоба больших размеров показана комбинированная терапия препаратами йода в комплексе с тиреоидными гормонами – 100 мкг левотироксина (Эутирокс 100) и 100 мкг калия йодида (Йодбаланс 100) или комбинированные препараты (Йодтирокс).

Эутирокс является синтетическим левовращающим изомером тироксина. Оказывает действие после частичного превращения в трийодтиронин. Терапия Эутироксом может и должна продолжаться в период беременности и грудного вскармливания. При беременности доза препарата должна увеличиваться на 30-

50%. Содержание Эутирокса в грудном молоке, даже при лечении высокими дозами препарата, не вызывает каких-либо нарушений у ребенка. Наличие 6 дозировок препарата позволяет в каждом конкретном случае эффективно и удобно для пациента осуществлять подбор необходимой дозы.

Своевременно назначенная в адекватной дозе терапия левотироксином (Эутироксом) у беременной женщины с исходно существующим или впервые выявленным гипотиреозом позволяет избежать осложнений течения беременности и патологии плода.

Первичный гипотиреоз у женщин – одна из причин нарушения репродуктивной функции и при отсутствии лечения вероятность беременности мала. При гипотиреозе легкой степени или при его медикаментозной компенсации наступление беременности возможно, и (за исключением регионов с явной нехваткой йода) дети рождаются здоровыми. Американская тиреодологическая ассоциация рекомендует при наличии гипотиреоза у женщины, планирующей беременность, изменить дозу левотироксина так, чтобы уровень ТТГ был менее 2,5 мЕд/л.

Наиболее часто первичный гипотиреоз у беременных представляет собой его послеоперационные формы либо исход аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Женщины с АИТ подвержены риску развития гипотиреоза уже на ранних сроках беременности даже при нормальной функции ЩЖ. Перенос ТТГ-блокирующих АТ может вызывать фетальный и неонатальный гипотиреоз. Фетальный гипотиреоз сопро-

Эутирокс является синтетическим левовращающим изомером тироксина. Оказывает действие после частичного превращения в трийодтиронин. Терапия Эутироксом может и должна продолжаться в период беременности и грудного вскармливания. При беременности доза препарата должна увеличиваться на 30-50%. Содержание Эутирокса в грудном молоке, даже при лечении высокими дозами препарата, не вызывает каких-либо нарушений у ребенка. Наличие 6 дозировок препарата позволяет в каждом конкретном случае эффективно и удобно для пациента осуществлять подбор необходимой дозы.


вождается внутриутробным замедлением роста, брадикардией, запоздалым развитием ядер окостенения.

Длительность неонатального гипотиреоза обусловлена периодом выведения материнских АТ из крови ребенка и обычно составляет 1-3 мес. К наиболее значительным клиническим признакам относят: переносившую беременность, длительно не проходящую желтуху новорожденных, большой вес при рождении. Неонатальный скрининг всех новорожденных на врожденный гипотиреоз по уровню ТТГ позволяет своевременно поставить диагноз и начать лечение.

В группах риска (женщины с нарушениями функции ЩЖ, послеродовым тиреоидитом и операциями на ЩЖ в анамнезе, женщины с семейным анамнезом заболеваний ЩЖ, женщины с зобом, женщины с АТ к ЩЖ, женщины с симптомами или клиническими проявлениями тиреотоксикоза

и гипотиреоза, женщины с сахарным диабетом 1 типа, женщины с аутоиммунными заболеваниями, женщины с предшествующим облучением головы и шеи) обследование для выявления нарушения функции ЩЖ рекомендовано на первом визите к врачу. Для диагностики гипотиреоза у женщин в период беременности наиболее информативно определение в сыворотке крови уровня св. Т4 и ТТГ. Рекомендации по скринингу содержат указание на определение АТ к ТПО. С целью подтверждения диагноза показано проведение ультразвукового исследования ЩЖ (при АИТ определяется неоднородность структуры ЩЖ, чередование зон пониженной и повышенной эхогенности). Даже легкие формы гипотиреоза могут представлять угрозу для беременной (аборт, токсикоз, преэклампсия, отслойка плаценты, анемия, слабость родовой деятельности, послеродовые кровотечения) и ребенка (нару-

шение развития мозга и скелета), поэтому необходимость безотлагательного начала терапии при его диагностике не вызывает сомнений. Подбор адекватной дозы левотироксина проводится из расчета 2,2 мкг/кг (обычно 100-200мкг/сут.) под контролем уровней св.Т4 и ТТГ. Женщинам, получающим заместительную терапию по поводу гипотиреоза, дозу левотироксина постепенно увеличивают на 30-50%. Функцию ЩЖ необходимо оценивать через 30-40 дней. Согласно рекомендациям американской тиреодологической ассоциации, нормальным считается уровень ТТГ менее 2,5 мЕд/л в I и 3,0 мЕд/л – во II и III триместрах. Субклинический гипотиреоз (повышение уровня ТТГ при нормальных значениях св. Т4) ассоциирован с неблагоприятными последствиями как для матери, так и для плода. Тем не менее, несмотря на то, что эффективность заместительной терапии в плане предотвращения этих последствий не доказана, но в связи с тем, что потенциальная эффективность превышает риск, эксперты американской тиреодологической ассоциации рекомендуют в этой ситуации заместительную терапию левотиоксином.

Таким образом, своевременно назначенная в адекватной дозе терапия левотиоксином (Эутироксом) у беременной женщины с исходно существующим или впервые выявленным гипотиреозом позволяет избежать осложнений течения беременности и патологии плода. 

Литература

- Casey B.M., Dashe J.S., Wells C.E. et al. Sub-clinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2006. Feb. 107 (2 Pt 1): 337-41.
- Endocrine Society: American Association of Clinical Endocrinologist; Asia and Oceania Thyroid Association; American Thyroid Association; European Thyroid Association; Latin American Thyroid Association. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Thyroid.* 2007. Nov. 17 (11): 1159-67.
- Glinoe D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol. Metab.* 1998. Dec. 9 (10): 403-11.
- Glinoe D. Thyroid regulation and dysfunction during pregnancy. In: DeGroot L., ed. *Thyroid disease manager (update 2003).*
- Lazarus J.H. Treatment of hyper- and hypothyroidism in pregnancy. *J. Endocrinol. Invest.* 1993. May. 16 (5): 391-6.
- Lazarus J.N. Thyroxine excess and pregnancy. *Act Med Austriaca.* 1994. 21 (2): 53-6.
- Lazarus J.N. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol.* 2005. 4 (1): 31-41.
- Lewis E. Braverman, Robert D. Utiger. *The Thyroid. A Fundamental and Text.* Ninth Edition. 2005. by Lippincott Williams and Wilkins. Part IX. Thyroid disease during pregnancy. 1086-1108.
- Lowe T.W., Cunningham F.G. Pregnancy and thyroid disease. *Clin Obstet Gynecol.* 1991. Mar. 34 (1): 72-81.
- Mandel S.J., Larsen P.R., Seely E.W., Brent G.A. Increased need for thyroxin during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 1990. Jul. 12. 323 (2): 91-6.
- Smallridge R.C., Glinoe D., Hollowell J.G. Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know. *Thyroid.* 2005. Jan. 15 (1): 54-9.

ЭУТИРОКС®

левотироксин

Просто дозировать, легко компенсировать



Гибкий подбор дозировки – залог успеха терапии

25 мкг • 50 мкг • 75 мкг • 100 мкг • 125 мкг • 150 мкг



ЭУТИРОКС®

- Точность подбора дозы
- Индивидуальный подход к лечению
- Высокая биодоступность
- Отличная переносимость
- Удобство для врача и пациентов

NYCOMED

ООО «Никомед»
Дистрибьюшн Сентэз
119049, Москва,
ул. Шаболовка, 10, корп. 2,
тел.: (495) 933 5511,
факс: (495) 502 1625,
www.thyronet.ru,
www.nycomed.ru.

А.М. МКРТУМЯН
МГМСУ, Москва

Роль гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2

Целое поколение врачей хорошо помнит то недалекое время, когда лечение сахарного диабета типа 2 сводилось к смягчению клинических симптомов (сухость, жажда, полиурия, зуд) и предупреждению грозного метаболического осложнения – комы. В течение последних десятилетий, когда опасность острых осложнений сахарного диабета была преодолена, акценты сместились в сторону предупреждения поздних осложнений, включая сосудистые и невропатию. Естественно, что возрос интерес к пониманию механизмов развития сосудистых осложнений СД типа 2. Сердечно-сосудистые осложнения на сегодня являются основной причиной смерти пациентов СД типа 2.

Уместно отметить, что поражаются как крупные артерии, так и капилляры, чьи rareфикации и снижение тканевой перфузии приводят к нарушению микроциркуляции. Ограничение коронарного кровотока может быть обусловлено атеросклеротической бляшкой, стенозирующей просвет артерии. Если диаметр коронарной артерии сужен более чем на 50%, развивается ишемия, которая приводит

к ощущению либо напряжения, либо боли (стенокардия) за грудной (рисунок 1).

Однако боль не всегда сопровождает ишемию миокарда (немая ишемия). Разрыв и эрозия коронарной бляшки приводят к формированию тромба в коронарной артерии и развитию инфаркта миокарда. В зависимости от величины или области поражения миокарда может нарушаться частота и ритм сердечной деятельности, в результате которой развивается застойная сердечная недостаточность или внезапная смерть. По сообщению ВОЗ, ежегодно сердечно-сосудистая патология становится причиной 16,6 млн смертей (1). А каждый пятый с клинически подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС) страдает сахарным диабетом и практически те же 20% от всех больных, подвергающихся хирургическим вмешательствам на коронарных сосудах сердца, – лица с диабетом (2, 3). Риск возникновения острого инфаркта миокарда, а также острого нарушения мозгового кровообращения в 3-5 раз выше при сахарном диабете типа 2, чем у людей такого же возраста без диабета. Риск смертности от ИБС

у больного СД типа 2 соответствует риску больного без диабета, уже перенесшего инфаркт миокарда. Для диабета характерно системное поражение сосудов. Сахарный диабет типа 2 – одна из основных причин конечной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). Один из трех пациентов на постоянном гемодиализе – это больной с СД. Естественно, напрашивается вопрос: «Что вызывает столь серьезные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы больных СД типа 2?». Исследование DECODE (4) однозначно называет фактором риска макроваскулярных осложнений нарушение углеводного обмена с периода нарушения толерантности к углеводам (НТГ) (рисунок 2).

Ставшее хрестоматийным исследование UKPDS выявило тесную корреляцию между уровнем HbA1c и микро- и макрососудистыми осложнениями (5) при СД типа 2 (рисунок 3).

Цепь событий, которые начинаются с действия такого фактора риска, как сахарный диабет, сопровождается нарушением функции эндотелия, что всегда приводит к развитию атеросклероза с последующим формированием клинических проявлений ИБС. Этому способствуют и такие, ассоциированные с нарушением углеводного обмена факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия. Этот процесс или прерывается внезапной смертью, или неизбежно приводит к необратимым изменениям миокарда,

Результаты исследования ADVANCE демонстрируют благоприятное соотношение пользы и риска при лечении Диабетом MB, а также прокладывают путь для нового прагматического подхода к ведению пациентов с СД 2 типа, направленного на снижение риска тяжелых осложнений у этой сложной категории пациентов.

формированию хронической сердечной недостаточности и терминальному поражению сердца (рисунок 4). Распространенность нарушений углеводного обмена в период острого инфаркта миокарда (ОИМ) очень высокая и составляет 66% (6). При этом доля НТГ среди этих лиц составляет 35%. Через 3 месяца ОИМ ситуация мало в чем изменяется. Общее число лиц с нарушением углеводного обмена остается прежним, лишь доля НТГ возрастает до 40%. Из этого вытекает дерзкая мысль о том, что самой частой причиной развития инфаркта миокарда, видимо, является нарушение углеводного обмена, часто протекающее латентно.

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА СОСУДЫ ВЕСЬМА МНОГОГРАННО

1. Подавляет регенерацию эндотелиальных клеток и замедляет восстановление эндотелия после повреждения. (Эксперимент А. Ceriello (7) по изучению степени повреждения клеток эндотелия в условиях гипергликемии при концентрации 5,0 ммоль/л, 20,0 ммоль/л и 5-20 ммоль/л в течение 14 дней). Из трех экспериментальных режимов (*in vitro*) наиболее повреждающее воздействие на стенку сосудов оказывал режим прерывистой гликемии, то есть чередование нормального и резко повышенного уровней глюкозы (от 5 до 20 ммоль/л). Данный режим максимально соответствует реальности *in vivo*.

2. Повышает продукцию эндотелина – возможного маркера атеросклеротического поражения.

3. Гликирует белки, в том числе апопротеин В-100, входящий в состав липопротеинов низкой плотности (гликированные ЛНП легко окисляются и, имея большое сродство к рецепторам макрофагов, приводят к образованию «пенистых» клеток внутри артериальной стенки).

4. Нарушает систему гемостаза (повышение агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена и факто-

ров V, VII и VIII, нарушение фибринолиза).

5. Активизирует полиоловый путь утилизации глюкозы.

Таким образом, глюкозозависимые механизмы (инсулинорезистентность, активация полиолового пути утилизации глюкозы, неферментативное гликирование белков) лежат в основе сосудистой патологии при СД типа 2, ибо они изменяют осмотический, энергетический и электролитный статус в клетках, а также нарушают окислительный процесс, тем самым, изменяя структуру и функцию магистральных сосудов. На фоне хронической гипергликемии происходит снижение природных антиоксидантов организма и накопление свободных радикалов, повреждающих сосудистую стенку. Природные антиоксиданты организма распределены как во внеклеточной жидкости, так и в цитоплазме и в клеточной мембране. К ним относятся α -токоферол, убихиноны, α -липовая кислота, витамин С, супероксиддисмутаза, трансферрин, лактоферрин, глутатион, пероксиддисмутаза и др. Окислительный стресс индуцируется хронической гипергликемией и в свою очередь способствует развитию так называемого «активированного эндотелия». Активированный эндотелий продуцирует провоспалительные цитокины (IL-1, TNF- α), хемокины (моноцитарный хемосвязывающий фактор-МСР-1, IL-8), факторы роста (ф-р роста тромбоцитов-PDGF, ф-р роста фибробластов-FGF), являющиеся молекулами клеточной адгезии. Они стимулируют клеточную пролиферацию и тромбообразование, вызывают адгезию моноцитов и Т-лимфоцитов с эндотелиальными клетками (8). Все это приводит к снижению биодоступности оксида азота (NO), в связи с чем снижается вазорелаксация и повышается вазоконстрикция.

Существует ли гликемический порог для сердечно-сосудистых заболеваний? Этот вопрос не только гликемического порога, но и причинно-следственных взаимоотношений. На рисунке 5 представ-

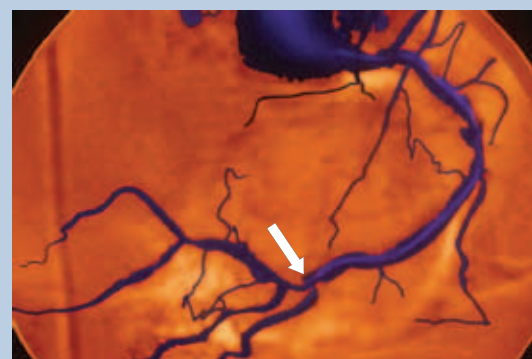


Рисунок 1. Стеноз правой коронарной артерии у больного сахарным диабетом типа 2 на коронарной ангиограмме

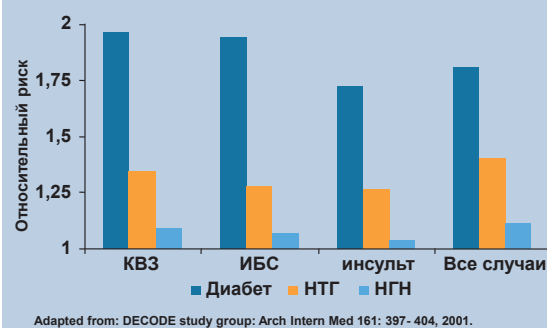


Рисунок 2. Роль нарушений углеводного обмена в развитии сердечно-сосудистых осложнений

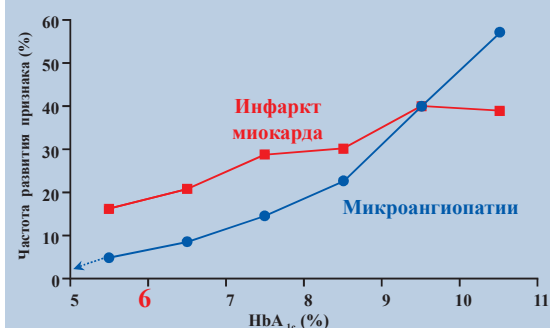


Рисунок 3. Уровень гликированного гемоглобина и сосудистые осложнения при СД типа 2

лен гликемический порог макро- и микрососудистого риска, как натощак, так и через 2 часа после еды.

Таким образом, значительная доля заболеваемости и смертности среди пациентов сахарным диабетом типа 2 связана не с прямыми последствиями этого заболевания, а с развитием сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений. В эпидемиологических и обсервационных исследованиях были



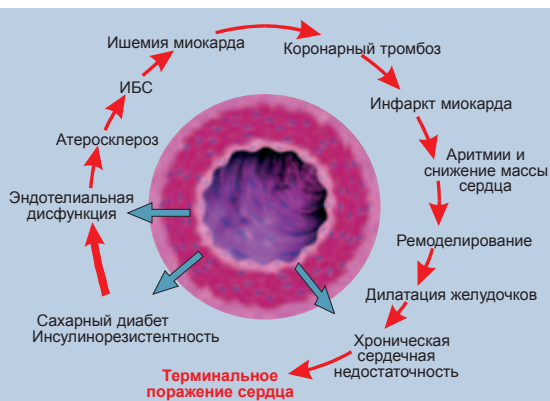


Рисунок 4. Основные этапы развития ССЗ у больных СД типа 2

Сан-Франциско и Европейской Ассоциации по изучению диабета (EASD) в Риме (2008) были представлены результаты исследования ADVANCE (9), крупнейшего исследования в области изучения сахарного диабета типа 2.

Осенью 2009 года на Конгрессе Международной Федерации Диабета (IDF) в Монреале обнародованы новые важные данные, касающиеся результатов сахароснижающей ветви проекта (10).

Результаты сахароснижающей ветви исследования ADVANCE, касающиеся применения интенсивной стратегии гликемического контроля, основанной на Диабетоне МВ, по сравнению со стандартной терапией, были получены в наиболее активный период публикаций данных других крупных исследований заболеваемости и смертности у пациентов СД типа 2. Итоги исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) поставили под сомнение пользу интенсификации контроля гликемии. Данное исследование было преждевременно остановлено в связи с обнаружением более высоких уровней смертности в группе интенсивного контроля гликемии по сравнению со стандартной группой: произошло увеличение относительного риска общей и сердечно-сосудистой смертности в группе интенсивного контроля на 22% и 35% соответственно.

В отличие от исследования ACCORD, результаты ADVANCE не подтвердили повышения смертности, а наоборот, они указывают на обнадеживающую тенденцию к снижению сердечно-сосудистой смертности в группе более строгого контроля гликемии.

При этом в исследовании ACCORD и ADVANCE снижение среднего уровня HbA1c было примерно одинаковым. Кроме того, при сравнении этих исследований не было установлено значимых различий по характеристикам включенных пациентов, в том числе и среднему уровню HbA1c на исходном этапе. Эти исследования существенно различались по стратегиям лечения, что позволяет объяснить расхождения в результатах, особенно по уровням сердечно-сосудистой смертности. В исследовании ACCORD использовали значительно более агрессивную стратегию гипогликемической терапии, которая приводила не только к более быстрому снижению уровней HbA1c, но и намного более высокой частоте развития эпизодов гипогликемии и прибавки массы тела.

Кроме того, имелись существенные различия и по применяемым сахароснижающим препаратам: в исследовании ACCORD намного больше пациентов получали тиазолидиндионы (глитазоны) или комбинацию инсулина и производного сульфонилмочевины (глимепирид).

С другой стороны, в ADVANCE была применена стратегия контроля гликемии, характерная для повседневной практики и основанная на применении гликлазида модифицированного высвобождения (Диабетон МВ), с целью достижения постепенной нормализации уровней гликемии, что привело к значительному улучшению первичных показателей. Таким образом, благодаря эффективности, простоте и безопасности, эта стратегия позволяет практикующим врачам наилучшим образом решить вопрос о тактике ведения пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Интенсивный контроль гликемии, по сравнению со стандартным контролем, ассоциировался со снижением относительного риска

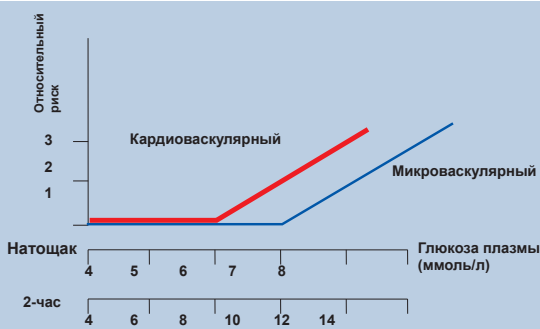


Рисунок 5. Гликемический порог макро- и микрососудистого риска

получены многочисленные доказательства наличия корреляции между хронически повышенными уровнями глюкозы крови и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Достижение нормогликемии – необходимое условие профилактики и лечения сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2.

На конгрессе Американской диабетической ассоциации (ADA) в

В исследовании ADVANCE была применена стратегия контроля гликемии, характерная для повседневной практики и основанная на применении гликлазида модифицированного высвобождения (Диабетон МВ), с целью достижения постепенной нормализации уровней гликемии, что привело к значительному улучшению первичных показателей. Таким образом, благодаря эффективности, простоте и безопасности, эта стратегия позволяет практикующим врачам наилучшим образом решить вопрос о тактике ведения пациентов с сахарным диабетом типа 2.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ, КОТОРОЙ ВЫ МОЖЕТЕ ДОВЕРЯТЬ

ДИАБЕТОН® МВ

**Препарат сульфонилмочевины новой генерации
с однократным суточным приемом,
созданный на основе
гидрофильного матрикса**

- ✓ **Высокая
β-клеточная
селективность**
- ✓ **Эффективный
метаболический
контроль**
- ✓ **Дополнительные
гемоваскулярные
свойства**

**Всестороннее метаболическое и сосудистое
лечение сахарного диабета 2 типа**

Рег. номер № 011940/01 от 29.12.2006



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

2-4 таблетки*

во время завтрака

* для большинства пациентов

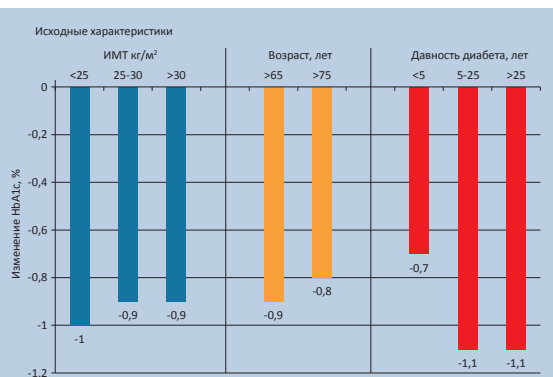


Рисунок 6. Снижение уровней гликемии в группе Диабетона МВ в зависимости от индекса массы тела, возраста пациента и давности диабета

комбинированной конечной точки, включавшей макро- и микрососудистые осложнения, на 10% ($p = 0,01$). Кроме того, интенсивный контроль гликемии улучшал почечные исходы: он приводил к достоверному снижению риска развития и прогрессирования нефропатии на 21% ($p = 0,006$), а также появления макроальбуминурии на 30% ($p < 0,001$), которая, как было убедительно показано, является маркером высокого сердечно-сосудистого риска. И, конечно, в исследовании была продемонстрирована положительная тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности на 12% ($p = 0,12$).

Эти эффекты проявлялись независимо от характеристик пациентов и были очевидными даже у лиц пожилого возраста (старше 70 лет) и пациентов с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин). Эти выдающиеся характеристики безопасности можно объяснить обратимым связыванием Диабетона МВ с рецептором на β -клетках,

которое позволяет избежать развития гипогликемии и прибавки массы тела.

Исследование ADVANCE подтверждает целесообразность и возможность достижения целевого уровня HbA1c 6,5% в сочетании с низким уровнем побочных эффектов у пациентов с СД 2 типа, в том числе при наличии высокого сердечно-сосудистого риска, включая пожилой возраст, стаж заболевания, исходный уровень гликированного гемоглобина и индекс массы тела (рисунок 6).

Несмотря на то, что снижение риска макрососудистых осложнений, а также общей и сердечно-сосудистой смертности не достигало уровня статистической значимости, отмечалось четкое расхождение кривых выживаемости, начиная с 5-го года терапии и далее, которое указывало на пользу интенсивного снижения гликемии. Данное наблюдение позволяет предполагать, что интенсивный контроль гликемии связан с отложенными, отдаленными благоприятными эффектами, обуславливающими пользу лечения даже спустя многие годы после прекращения лечения, и объясняет, почему в группе интенсивного контроля гликемии благоприятные эффекты лечения на риск макрососудистых осложнений и смертности могут проявляться спустя несколько лет лечения.

В рамках дискуссии о том, почему в исследовании ADVANCE позднее расхождение кривых Каплан-Мейера для основных сердечно-сосудистых событий и общей смертности не было достоверным в течение периода

основного исследования, можно использовать результаты проспективного исследования UKPDS, демонстрирующие снижение риска фатальных и нефатальных макрососудистых осложнений. Учитывая длительный период наблюдения в этом исследовании, позднее расхождение кривых выживаемости свидетельствует о том, что на отдаленных этапах наблюдения влияние лечения на риски неблагоприятных событий может становиться статистически значимым. В этой связи, как и в исследовании UKPDS, было решено продолжить наблюдение пациентов из исследования ADVANCE в течение дополнительной обсервационной фазы – исследования ADVANCE ON. В эту фазу включены все пациенты, рандомизированные в исследование ADVANCE и наблюдавшиеся в течение 5 лет после их завершающего визита. Цель исследования ADVANCE ON с участием 11140 пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском (популяция исследования ADVANCE) заключается в изучении отдаленных эффектов интенсивного снижения гликемии с помощью стратегии, основанной на Диабетоне МВ.

Таким образом, результаты исследования ADVANCE демонстрируют благоприятное соотношение пользы и риска при лечении Диабетом МВ, а также прокладывают путь для нового прагматического подхода к ведению пациентов с СД 2 типа, направленного на снижение риска тяжелых осложнений у этой сложной категории пациентов.

Литература

1. Cardiovascular diseases – Prevention and Control. WHO CVD strategy. 2001-2002.
2. Nolan J., Andrews R., Brooksby P. et al. Relationship between heart rate variability and mode of death in chronic heart failure: results of the UK-HEART study // Eur. Heart J. 1997. 18 (Suppl.): 577.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998. 352: 854-865 (Erratum. Lancet. 1998. 352: 1558).
4. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet. 1999. 354: 617-621.
5. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). BMJ. 2000. 321: 405-412.
6. Norhammar A., Tenerz A., Nilsson G. et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. Lancet. 2002. 359: 2140-2144.
7. Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation. Metabolism 2000. 49: 27-9.
8. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation // Eur. Heart J. 1999. Vol. 1 (Suppl. T). P. 19-26.
9. The ADVANCE Collaborative Group. Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicon MR Controlled Evaluation. N Engl J Med. 2008. 358: 2560-2572.
10. The ADVANCE Collaborative Group. Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicon MR Controlled Evaluation. IDF Annual Meeting. 2009. Abstract.



Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российское научное медицинское общество терапевтов
Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи
Всероссийское научное общество кардиологов
Всероссийское общество неврологов
Научное общество гастроэнтерологов России
Российское общество клинических исследователей
Российский государственный медицинский университет
Институт повышения квалификации Федерального
медико-биологического агентства России

24–26 ноября 2010 года

Москва, проспект Вернадского, 84

Национальный конгресс терапевтов

115 лет со дня рождения Е. М. Тареева

Секретариат Конгресса:

117420, Москва, а/я 1
НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 518-26-70
электронная почта congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Выставка:

НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 786-25-57
электронная почта congress@nc-i.ru
Дмитрий Смирнов,
Дмитрий Альперович

В рамках Конгресса:

11-й ежегодный форум
Скорая помощь  **2010**

Основные вопросы программы:

- Современные диагностические технологии в практике врача-терапевта.
- Нефрологическая патология в практике терапевта.
- Актуальные вопросы современной кардиологии.
- Профилактическая кардиология.
- Инфекционные эндокардиты, миокардиты и кардиомиопатии.
- Ревматические заболевания в клинике внутренних болезней.
- Диагностика, профилактика и лечение артериальных и венозных тромбозов.
- Патология желудочно-кишечного тракта в практике врача-терапевта.
- Отдельные аспекты гепатологии.
- Современные тенденции антибактериальной терапии в общеклинической практике.
- Внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения основных терапевтических заболеваний, стандартизация терапевтической помощи.

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ ВРАЧ
ВЕСТИК

Информационные спонсоры:



Е.В. БИРЮКОВА
МГМСУ, Москва

Центральный несахарный диабет: современный взгляд на старую проблему

В клинической практике врачи нередко сталкиваются с синдромом полиурии-полидипсии, одной из причин которого может быть центральный несахарный диабет (ЦНД). Заболевание встречается редко: распространенность в популяции составляет 0,004-0,01%; но вместе с тем это тяжелая патология гипоталамо-гипофизарной системы, несущая в себе потенциальную опасность для жизни. Поэтому необходимо знать его клинику, принципы диагностики и методы лечения (2, 8, 23).

Центральный несахарный диабет вызывается недостаточностью антидиуретического гормона (АДГ), в результате чего снижается реабсорбция воды в почках и экскретуруется большое количество мочи с низким удельным весом, компенсаторно потребляется большое количество жидкости.

Антидиуретический гормон – наонапептид, состоящий из 6-ти аминокислот, замкнутых в кольцо дисульфидным мостиком с боковой цепью из 3-х аминокислот (4). Его синтез происходит в крупных нейросекреторных клетках супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса (17). По аксонам из гипоталамуса в заднюю долю вместе с нейрофизином АДГ мигрирует в виде нейросекреторных гранул вниз к терминальным расширениям аксонов задней доли гипофиза. Гранулы, содержащие АДГ и нейрофизин, накапливаются в контактирующих с капиллярами

окончаниях аксонов. Именно от них, под влиянием ряда стимулов, поступающих в переднюю область гипоталамуса, а затем в нейрогипофиз, АДГ выделяется в системный кровоток (4, 7, 16).

Супраоптические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса влияют на изменения осмолярности и объема циркулирующей жидкости путем повышения или снижения секреции АДГ. АДГ, вместе с другими гормонами (предсердный натрийуретический гормон, альдостерон, ангиотензин II), а также нейрогуморальными воздействиями, контролируют экскрецию или задержку соли и воды почками (3, 18, 19). Однако АДГ является самым важным регулятором задержки и выделения воды (20).

В норме концентрация вазопрессина в крови зависит от времени суток. В ночное время она выше, чем днем, поэтому ночью выделяется меньший объем мочи с более высокой осмолярностью (4, 20). Период полужизни АДГ короткий и составляет всего 5-10 минут, метаболизм гормона осуществляется в почках и печени. Наибольшую роль в метаболизме играют почки (7, 16).

Действие вазопрессина осуществляется через V-рецепторы. Связывание пептида с гладкими мышцами сосудов опосредовано V1a-рецепторами, что приводит к сосудосуживающему эффекту. В свою очередь связывание вазопрессина с клетками почечных канальцев опосредовано 2-м типом рецепторов вазопрессина (V2-

рецепторы) и обеспечивает антидиуретический эффект (1, 16).

Наиболее важным физиологическим эффектом ВП является сохранение воды в организме путем снижения выделения мочи (4, 18). Молекулы вазопрессина взаимодействуют с V2-рецепторами на базолатеральной мембране собирательных канальцев и активируют вазопрессинчувствительную аденилатциклазу и впоследствии продукцию циклического АМФ. Он активирует протеинкиназу, приводя к встраиванию водных каналов в апикальную мембрану, увеличению проницаемости люминальной мембраны по отношению к воде, что обеспечивает ее пассивную реабсорбцию в гипертоническое мозговое вещество почек (3, 16). В отсутствие АДГ число водных каналов невелико и эпителий практически непроницаем для воды, и из организма выводится большое количество гипотонической мочи (14). В результате образуется концентрированная моча с высокой осмолярностью, уменьшается диурез (7, 20). Иначе говоря, чем выше концентрация вазопрессина в крови, тем и выше концентрация образующейся мочи; чем ниже его концентрация, тем более разбавленной становится моча.

Помимо традиционного АДГ гидроосмотического эффекта выполняет и физиологические функции, включая регуляцию системной гемодинамики (прессорное действие), гемостаз, высвобождение ренина, синтез простагландинов в почках и, наконец, способ-

ность к обучению и поведение (1, 4, 7). Роль АДГ в поддержании осмотического гомеостаза и системной гемодинамике наиболее изучена. В норме секрецию пептида регулируют главным образом расположенные в гипоталамусе осморецепторы, реагирующие на колебания эффективной осмоляльности плазмы крови (ОПК). При повышении осмоляльности плазмы наблюдается положительная корреляция между ее уровнем и концентрацией АДГ в плазме. Изменяя объем осморецепторных клеток и электрическую активность нейронов, увеличение ОПК всего на 1-2% вызывает заметные изменения секреции гормона. В норме начальная точка секреции АДГ (у взрослых) расположена между 280 и 290 мОсм/кг (3, 16, 18). Этот пороговый уровень может меняться при ряде физиологических и патологических состояний. Например, беременность, недостаточное питание, острый психоз, онкологические заболевания могут сопровождаться смещением этой точки к более низким значениям (4, 8, 16). Секреция АДГ тормозится, когда ОПК становится ниже указанного порогового уровня, что приводит к выведению большого объема максимальной разведенной мочи. Повышенное выведение воды предотвращает дальнейшее снижение ОПК, даже при значительном потреблении воды (19, 20).

Секреция АДГ значимо усиливается в случае повышения ОПК (гиперосмия): при ее значениях 295 мОсм/кг концентрация гормона становится достаточной для обеспечения максимального антидиуретического эффекта (объем мочи 2 л/сут.; осмоляльность мочи более 800 мОсм/кг) (4, 7). Одновременно активизируется и механизм утоления жажды, что приводит к увеличению потребления воды и препятствует дегидратации организма (3, 20).

В нормальных условиях между секрецией ВП и активностью центра жажды существует тесная взаимосвязь, причем и та, и другая

регулируется небольшими изменениями ОПК. Жажда контролируют осморецепторы сосудистого сплетения передней части гипоталамуса. Повышение осмотического давления стимулирует жажду при пороговом значении 5 мОсм/кг, что выше, чем для секреции АДГ. Чувство жажды возникает, как правило, при возрастании осмоляльности выше 292 мОсм/кг (3, 20). При высвобождении АДГ уменьшение объема циркулирующей жидкости и последующее воздействие на афферентные барорецепторы повышает жажду. При нарушении секреции АДГ потеря воды обуславливает гипернатриемию. Последняя усиливает жажду и потребление жидкости в степени, достаточной для восстановления и сохранения ОПК. Однако утрата чувства жажды (адипсия) сопровождается некорректируемыми потерями жидкости и гипернатриемией, несмотря на возрастание секреции АДГ и выделение максимально концентрированной мочи (4, 16).

Известно, что на осмотическую регуляцию секреции АДГ может влиять ряд других факторов. Так, уменьшение внутрисосудистого объема крови на 10-15% существенно изменяет секрецию гормона, при этом снижается осмотический порог секреции АДГ, но сохраняется линейная связь между ОПК и концентрацией пептида. Старение значительно усиливает реакцию гормона на воздействия, повышающие ОПК (3, 4). Данный механизм реализуется посредством растяжения волюморецепторов легочных вен, нервные импульсы от которых через *n. vagus* и ретикулярную формацию головного мозга достаточно эффективно влияют на секрецию АДГ гипоталамическими ядрами (16).

На секрецию АДГ влияет также изменение объема и давления крови (7). Такие изменения могут наблюдаться во время сна. У здоровых людей в ночные часы отмечается увеличение секреции гормона, что сопровождается уменьшением выделения мочи (20).

Эти гемодинамические влияния опосредуются афферентными волокнами, идущими от каротидных и аортальных барорецепторов. Секреция АДГ регулируется также барорецепторами легочных артерий (барорецепторами системы низкого давления). Барорецепторная система регуляции несколько менее чувствительна, чем осморецепторный механизм регуляции: для стимуляции секреции АДГ необходимо изменение объема крови или давления крови на 5-10%. Однако максимальная барорецепторная стимуляция обуславливает гораздо более высокую концентрацию пептида в крови, нежели осмотический стимул любой интенсивности (4, 16). Иначе говоря, резкое снижение объема циркулирующей жидкости и артериальная гипотензия опережают гипоосмотическое подавление секреции АДГ.

Тошнота, боль и стресс, которые возникают в послеоперационном периоде, являются очень мощными стимуляторами высвобождения АДГ и, если в организм поступает избыточное количество свободной воды, может сформироваться угрожающая жизни гипонатриемия. Стимуляция АДГ происходит при болевых раздражениях, которые могут привести к рефлекторной анурии при эмоциональных возбуждениях (3, 4, 7).

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

Выделяют несколько типов несахарного диабета, в основе которых лежат разные патофизиологические механизмы, что влечет за собой необходимость использования различных диагностических и фармакологических подходов при ведении пациентов при этой патологии. В большинстве случаев недостаточность синтеза или секреции АДГ – это дефицит нейросекреторных клеток, формирующих нейрогипофиз, т.е. ЦНД. В зависимости от анатомической локализации повреждения ЦНД может быть транзиторным или



постоянным (10, 11). Так, в случае локализации повреждения над срединным возвышением с вовлечением вазопрессинсинтезируемых клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер, их функция необратимо утрачивается. Напротив, при локализации патологического процесса ниже указанной структуры заболевание нередко оказывается транзиторным (13, 23). Конкретные причины нейрогенного ЦНД весьма разнообразны. Кроме того, ЦНД может быть генетическим и приобретенным (2).

Ведущим фактором в возникновении органической формы заболевания является инфекция. Среди острых инфекций следует отметить грипп, ветряную оспу, эпидемический паротит, менингит, коклюш, а среди хронических – тонзиллит и другие очаговые инфекции носоглотки. В большинстве остальных случаев причинами служат новообразования, травмы черепа, медикаментозные вмешательства (10, 11, 23).

Почти у половины детей и трети взрослых больных развитие ЦНД связано с наличием первичной или метастатической опухоли в гипоталамо-гипофизарной области. Среди известных причин – дисгерминома, пинеалома, менигиомы, опухоли области хиазмы зрительных нервов, воронки, третьего желудочка и особенно часто краниофарингиомы. Метастазирует в гипофиз чаще рак молочной и щитовидной желез, бронхов. Аденомы гипофиза, сопровождающиеся развитием ЦНД, как правило, имеют значительный супраселлярный рост (2, 11).

Заболевание возникает и в ре-

зультате хирургического или лучевого вмешательства по поводу опухолей в гипоталамо-гипофизарной области; другая частая причина заболевания у взрослых (17% случаев) – травма ЦНС (травма головы, глазницы, переломы костей черепа) (2, 13). ЦНД может проявляться в остром постхирургическом, посттравматическом периоде. Указанные причины могут вызывать отек вокруг аксонов, вазопрессинсодержащих нейронов, приводя к транзиторному или стойкому ЦНД. Около половины пациентов с переломами турецкого седла приобретают стойкий ЦНД, как правило, с отсроченным началом развития (обычно через месяц после травмы). В течение этого срока большинство нейронов супраоптических ядер подвергаются ретроградной дегенерации, т.е. в этом случае в первую очередь страдает наиболее дистальная часть аксона, в которой начинаются процессы дегенерации, в последующем постепенно распространяющиеся в проксимальном направлении (13). Причиной ЦНД у детей может быть родовая травма; определенное значение имеет психическая травма (23).

Лимфоцитарный инфундибуло-нейрогипофизит может объяснить ЦНД у более чем половины пациентов с идиопатической формой заболевания, при этом возможна его ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями (10, 23). Магнитно-резонансная томография выявляет увеличенный в размерах гипофиз и утолщение гипофизарной ножки (21). Среди более редких причин ЦНД необходимо отметить системные инфильтративные заболевания

(саркоидоз, гистиоцитоз, туберкулез), гемобластозы (лейкоз, лимфогранулематоз и др.). Известны случаи ЦНД, вызванные сосудистой патологией – центральные аневризмы, тромбоз или кровоизлияние, послеродовой некроз гипофиза. Синдром пустого турецкого седла в исходе нераспознанного инфаркта гипофиза также может быть ассоциирован с ЦНД (2).

В последнее время была выявлена и новая причина ЦНД центрального генеза, в основе которой лежит аутоиммунный процесс (наличие антител к нейронам гипоталамуса, синтезирующим АДГ, реже – к самому пептиду) (15, 23). Иногда причиной ЦНД могут быть генетические дефекты, существование которых подтверждается наличием семейных форм этого заболевания. Около 5% случаев заболевания приходится на эти формы (10, 23). Например, синдром Вольфрама – сочетание сахарного и несахарного диабетов, нейросенсорной тугоухости и атрофии зрительного нерва. Считается, что в основе дефицита АДГ лежит аплазия нейросекреторных клеток (23).

В зависимости от степени поражения ЦНД может осложниться другими проявлениями гипоталамо-гипофизарных нарушений, равно как последние могут включать на определенном этапе их развития понижение секреции вазопрессина. ЦНД возникает у больных с синдромом Шихана, акромегалией (2, 10).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Стало известно, что клиническая манифестация заболевания возникает при значительном снижении секреторной активности нейрогипофиза (на 80-90%). ЦНД часто начинается в детстве или в раннем зрелом возрасте (2, 23). Начало заболевания обычно острое, внезапное, гораздо реже его симптомы появляются постепенно и нарастают по мере интенсивности. ЦНД, возникающий

Пресайнекс обеспечивает точную дозировку. При впрыскивании в нос распределяется по передней поверхности слизистой носовой полости и хорошо фиксируется на ней, что обеспечивает более длительную концентрацию препарата в крови. У Пресайнекса (десмопрессин спрей назальный дозированный) биодоступность выше, чем у десмопрессина в форме таблеток (соответственно 10% и 5%).

в результате инфекции, травмы, обычно проявляется непосредственно вслед за воздействием патогенного фактора или спустя 2-4 недели. В свою очередь, хронические инфекционные заболевания вызывают ЦНД, как правило, спустя 1-2 года (10, 11).

Основными, наиболее беспокоящими пациентов, клиническими проявлениями являются патологически повышенное выделение разведенной мочи – гипотоническая полиурия – и выраженная жажда – полидипсия (превышающая 2 л/м²/сут). Однако вскоре после приема жидкости жажда не прекращается в ночные часы. Чаще объем мочи увеличивается не столь значительно (до 5-6 л), хотя нередко достигает 10-12 л (2, 10). В отдельных случаях объем выделяемой за сутки мочи, судя по литературным данным, становится огромным (до 20 л и более), что требует и днем, и ночью мочеиспускания, практически каждый час. При этом осмоляльность мочи (ОМ) (менее 290 мОсмоль/кг) ниже, чем сыворотки крови, а ее цвет почти не отличается от воды (23). У большинства детей первым симптомом заболевания обычно является ночное недержание мочи. Гиперосмоляльность плазмы, обусловленная выраженной полиурией, стимулирует жажду: больные выпивают большие количества жидкости от 5 до 15 л, предпочитая охлажденные напитки.

Количество выделяемой мочи и выпиваемой жидкости обычно соотносятся друг с другом. Нередко наблюдается уменьшение пото- и слюноотделения. Примечательно, что потливости не бывает даже тогда, когда потеря воды с мочой полностью компенсируется обильным приемом жидкости. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем патологических изменений, как правило, нет. Из-за систематического употребления больших количеств жидкости могут наблюдаться патологические изменения со стороны ЖКТ: растяжение и опущение же-

Таблица 1. Интерпретация результатов дегидратационного теста		
Осмоляльность мочи (мОсм/кг)		
После дегидратации	После введения десмопрессина	Диагноз
< 300	> 750	ЦНД
< 300	< 300	ННД
300-750	< 750	Частичный ЦНД Частичный ННД Первичная полидипсия
> 750	> 750	Норма Первичная полидипсия

лудка, нередко запоры. Часто снижена секреторная деятельность и аппетит. Характерны психические и эмоциональные нарушения – головные боли, бессонница, эмоциональная неуравновешенность, вплоть до психозов, снижение умственной активности. В связи с полиурией и полидипсией появляется бессонница, чему сопутствуют физическая и психическая астенизация.

Без адекватного восполнения выделяемой жидкости при почти неснижающемся большом диурезе дегидратация становится выраженной (10, 23). Это приводит к слабости, лихорадке, психическим нарушениям, в отдельных случаях – к повышению температуры тела. Появляется головная боль, сухость слизистых и кожи, тахикардия, снижается артериальное давление. При тяжелой дегидратации развивается коллапс и понижается фильтрационная способность почек. Быстро падает масса тела пациента, наступает сгущение крови.

Для выбора тактики лечения должны быть правильная постановка диагноза, основанная на анализе патогенетических механизмов и, несомненно, индивидуальный подход к фармакотерапии в каждом конкретном случае. В типичных случаях диагноз не представляет трудностей. Его подтверждением служит выявление полиурии, полидипсии, гиперосмоляльности плазмы (более 290 мОсм/кг), гипернатриемии и гипоосмоляльности мочи (100-200 мОсм/кг) с низким удельным весом (2, 10, 23). Одновременное определение ОПК и осмоляльности мочи

дает надежную информацию о состоянии водного гомеостаза. Так, если ОПК менее 270 мОсм/кг или ОМ более 60 мОсм/кг, то диагноз ЦНД сомнителен (11).

В клинической практике наиболее успешно используется дифференциально-диагностический тест с сухоедением (или концентрационный тест), который позволяет дифференцировать центральный несахарный диабет от первичной полидипсии, когда нет изменений секреции АДГ и чувствительности к нему (2, 10). Проведение теста при наличии гипернатриемии противопоказано. Он заключается в том, что больные под обязательным постоянным наблюдением (во избежание приема жидкости тайком) лишаются любой жидкости на 6-14 ч. До и в ходе теста (каждый 1-2 часа) измеряются масса тела, осмоляльность крови и мочи, объем мочи, содержание натрия в плазме. Рекомендуется прекращение пробы с сухоедением в случае потери более 5% массы тела; невыносимой жажды; нарастании содержания натрия; повышении ОПК выше границ нормы и осмоляльности мочи более 650 мОсм/кг (23).

Результаты пробы свидетельствуют об отсутствии стимуляции эндогенного АДГ, если за время ее проведения больной потерял более 3% массы тела, осмотическое давление плазмы превысило 300 мОсм/кг, ОМ не увеличивается более чем на 30 мОсм/кг на протяжении 3 последующих часов, а ее объем существенно не уменьшается (таблица 1). При центральном или нефрогенном НД в ходе дегидратации осмоляльность мочи

остается ниже ОПК. Чувствительность и специфичность дегидратационного теста при правильном его проведении составляет около 95% (10).

Тест с десмопрессином проводится для дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного несахарного диабета: пациенту вводят п/к, в/в или в/м 2 мкг десмопрессина или интраназально 10 мкг или 0,1 мг перорально этого же препарата, через 2 и 4 часа определяют объем и ОМ. Результаты пробы свидетельствуют о ЦНД, если после введения десмопрессина осмоляльность мочи увеличивается более чем на 50%, если же эффект препарата отсутствует (т.е. прирост менее 50%) – имеет место нефрогенный несахарный диабет (ННД) (10, 23).

Тяжесть ЦНД зависит от степени недостаточности секреции АДГ и на практике точная диагностика полиуритического состояния не всегда столь проста и ясна (2, 10). Так, при неполном дефиците клиническая симптоматика может быть не столь отчетлива, и именно эти формы требуют тщательной диагностики. В ряде случаев результатов пробы с сухоедением недостаточно для дифференциации ЦНД и первичной полидипсии. Известно, что у пациентов с частичными формами ЦНД сохраняется некоторая остаточная способность повышать секрецию АДГ в ответ на гипертоническую дегидратацию (10, 23). При этом у пациентов с первичной поли-

дипсией концентрационный градиент в почках снижен, что препятствует появлению антидиуретической реакции на нормальное повышение содержания АДГ, так как степень осмоляльности мочи, достигаемая в конце пробы, при обоих заболеваниях может быть сходной. Для преодоления этой диагностической сложности предложено назначение низких доз десмопрессина (2, 10). Эти два состояния в большинстве случаев легко разграничить путем определения осмоляльности крови и мочи, суточного диуреза до и после диагностической фармакотерапии в течение 5-7 дней: десмопрессин интраназально 10 мкг 1-2 раза в сутки или перорально 0,1 мг 2-3 раза в сутки. Также необходимо оценивать общее самочувствие пациента. У больных с ЦНД наблюдается исчезновение симптомов; в отличие от этого у пациентов с первичной полидипсией состояние в целом не меняется. Напомним, что в норме ОПК составляет 280-300 мОсм/кг; она выше в ночной, т.е. максимально концентрированной порции мочи – 600-1200 мОсм/кг (18, 20).

С целью выявления и последующего специализированного лечения патологии, являющейся причиной ЦНД, используются и инструментальные методы. Проведение МРТ головного мозга, имеющей ряд преимуществ по сравнению с другими методами визуализации, необходимо для исключения орга-

нической природы заболевания, составляющей примерно 40% случаев ЦНД (10, 11). Метод позволяет распознать структурные особенности области sellaрной и параселлярной области. Известно, что в норме на T1-взвешенных изображениях нейросекреторные гранулы генерируют высокоинтенсивное яркое пятно нейрогипофиза. Отличительная особенность при несахарном диабете центрального генеза – отсутствие изображения нейрогипофиза или визуализация более тусклого свечения вследствие сниженного синтеза АДГ при центральной форме заболевания (10, 21).

ЛЕЧЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

При всех формах заболевания с недостаточностью продукции АДГ необходима заместительная терапия. К настоящему времени путем незначительных изменений молекулы нативного вазопрессина синтезированы синтетические аналоги, открывшие новые возможности лечения ЦНД (2, 23). Наибольшей антидиуретической активностью обладает 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин (десмопрессин).

Первичным фармакологическим эффектом препарата является взаимодействие со специфическими рецепторами V_2 -рецепторами почечных канальцев. В отличие от природного АДГ, десмопрессин действует только на V_2 -рецепторы, не влияя на V_1 -рецепторы гладкой мускулатуры кровеносных сосудов и внутренних органов (9, 11). Особенности химической структуры придают пептиду наряду с устойчивостью молекулы к разрушению ряд важных клинических преимуществ по сравнению с природным гормоном. Замещение L-аргинина в положении 8 D-аргинином дает пониженную сосудосуживающую активность (отношение антидиуретической активности к прессорной составляет примерно 2000 : 1 против 1 : 1 у природного пептида) (11, 22). Дополнительное дезаменирова-

Консервант в составе десмопрессина (Пресайнекс) представлен хлорбутанолом. Это вещество не вызывает повреждения и атрофии слизистой оболочки носа, не нарушает мукоцилиарный клиренс. Флакон с конусообразным наконечником и оригинальным механизмом подачи фармакологического средства позволяет вводить стандартную дозу при любых условиях. Пресайнекс не имеет сложностей в применении, легко дозируется (в одной дозе – 10 мкг действующего вещества). Препарат широко применяется у пациентов после нейрохирургических вмешательств в области гипофиза и при острой черепно-мозговой травме (ЧМТ).



Синтетический аналог природного антидиуретического гормона

ПРЕСАЙНЕКС

Десмопрессин

Спрей назальный дозированный
10 мкг/доза, 6 мл (60 доз)

Высокая точность дозирования

Удобная форма выпуска

Безопасный и эффективный способ применения

Не вызывает атрофии слизистой оболочки носа

- Снижает осмолярность плазмы
- Повышает концентрацию мочи
- Уменьшает число мочеиспусканий
- Обеспечивает контроль ночного энуреза
- Не оказывает сосудосуживающего эффекта

Показания к применению

- Несахарный диабет центрального генеза
- Первичный ночной энурез
- Диагностика концентрационной способности почек



Эксклюзивный дистрибьютор: ЗАО «АПФ-трейдинг»

125212, г. Москва, Головинское ш., д.8, корп. 2а

Тел. /факс: (495) 786-21-17

E-mail: apf@mail.ru, www.pharmapf.ru

Консультация специалиста: 8-905-590-21-81

ние цистеина в 1 положении еще больше повышает отношение антидиуретической активности пептида к прессорной и увеличивает продолжительность его действия. Кроме того, способность десмопрессина активировать V_2 -рецепторы в 1,6 раза выше, чем у вазопрессина (10, 22).

Итак, по сравнению с природным АДГ антидиуретическое действие десмопрессина выражено в наибольшей степени, как по силе, так и по продолжительности, также препарат практически лишен прессорной активности. Существуют различные лекарственные формы десмопрессина. Особенно удобна форма в виде интраназального спрея (Пресайнекс) (2, 5).

Пресайнекс обеспечивает точную дозировку. При впрыскивании в нос распределяется по передней поверхности слизистой носовой полости и хорошо фиксируется на ней, что обеспечивает более длительную концентрацию препарата в крови. У Пресайнекса (десмопрессин спрей назальный дозированный) биодоступность выше, чем у десмопрессина в форме таблеток (соответственно 10% и 5%) (6, 23). Консервант в составе десмопрессина (Пресайнекс) представлен хлорбутанолом. Это веще-

ство не вызывает повреждения и атрофии слизистой оболочки носа, не нарушает мукоцилиарный клиренс. Флакон с конусообразным наконечником и оригинальным механизмом подачи фармакологического средства позволяет вводить стандартную дозу при любых условиях. Пресайнекс не имеет сложностей в применении, легко дозируется (в одной дозе – 10 мкг действующего вещества). Препарат широко применяется у пациентов после нейрохирургических вмешательств в области гипофиза и при острой черепно-мозговой травме (ЧМТ) (13, 23).

Учитывая свойства препарата, Пресайнекс применяется у пациентов с ЦНД и сопутствующей патологией органов пищеварения, у больных с неотложными состояниями, а также в клинических ситуациях, когда необходимо более точно подобрать и контролировать дозу.


Десмопрессин (Пресайнекс) применяется независимо от приема пищи. Антидиуретический эффект начинается через 15 минут после интраназального введения. В крови клинически значимая концентрация действующего вещества регистрируется через 1 час, максимальная через 4 часа. Остается высокой в течение 8 часов после введения дозы. Минимальная доза

составляет от 10 мкг и больше. Потребность в препарате варьирует от 10 до 40 мкг/сут. в один или несколько приемов. Контроль эффективности лечения осуществляется по объему и удельному весу мочи, ОПК.

Практика показывает, что титрование таблетированной формы препарата десмопрессина не всегда легко. Необходимо принимать десмопрессин в форме таблеток за 30-40 минут до еды или через два часа после еды (5, 6). Одновременный прием пищи может снижать степень всасывания из ЖКТ на 40%. С увеличением дозы степень адсорбции препарата уменьшается.

При переводе пациентов с таблетированной формы на спрей рекомендуется следующая схема пересчета дозы: 0,2 мг (десмопрессин таблетированный) = 10 мкг (десмопрессин спрей назальный дозированный).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат Пресайнекс (десмопрессин спрей назальный дозированный) имеет свое обоснованное место в фармакотерапии центрального несахарного диабета. Удобен для длительного применения и обеспечивает точную дозировку. 

Литература

- Aoyagi T., Koshimizu T.A., Tanoue A. Vasopressin regulation of blood pressure and volume: findings from V1a receptor-deficient mice. *Kidney Int.* 2009. 76 (10): 1035-9.
- Baylis P.H., Cheetham T. Diabetes insipidus. *Arch. Dis. Child.* 1998. 79: 84-9.
- Baylis P.H., Thompson C.J. Osmoregulation of vasopressin secretion and thirst in health and disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988. 29 (5): 549-76.
- Ball S.G. Vasopressin and disorders of water balance: the physiology and pathophysiology. *Ann Clin Biochem.* 2007. 44: 417-31.
- Callreus T., Lundahl J., Hoglund P., Bengtsson P. Changes in gastrointestinal motility influence the absorption of desmopressin. *Eur. J Clin Pharmacol.* 1999. 55 (4): 305-9.
- Carraro A., Fano M., Porcella E., Bernareggi V., Giusti M. Treatment of central diabetes insipidus using oral DDAVP. Comparison with intranasal treatment. // *Minerva Endocrinol.* 1991. 16 (3): 141-5.
- Clements J.A., Funder J.W. Arginine Vasopressin (AVP) and AVP-like immunoreactivity in peripheral tissues. *Endocr. Rev.* 1986. 7: 449-60.
- Durr J.A. Diabetes insipidus in pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 1987. 9: 276-83.
- Kim R.J., Malattia C., Allen M. et al. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004. 2 Suppl 1: 115-23.
- Laczi F. Diabetes insipidus: etiology, diagnosis and therapy. *Orv Hetil.* 2002. 17. 143 (46): 2579-85.
- Maghnie M. Diabetes insipidus. *Horm. Res.* 2003. 59 Suppl: 142-54.
- Mendoza M.F., Cordenas T.H., Montero G.P., Bravo R.L. Desmopressin tablets in treatment of patients with central diabetes insipidus. *Cir Ciruj.* 2002. 70 (2): 93-7.
- Nemergut E.C. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg.* 2005. 103: 448-54.
- Nielsen S., Frokiaer J., Marples D. et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev.* 2002. 82: 205-44.
- Pivonello R., De Bellis A., Faggiano A. et al. Central diabetes insipidus and autoimmunity: relationship between the occurrence of antibodies to arginine vasopressin-secreting cells and clinical, immunological, and radiological features in a large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003. 88 (4): 1629-36.
- Prager-Khoutorsky M., Bourque C.W. Osmosensation in vasopressin neurons: changing actin density to optimize function. *Trends Neurosci.* 2010. 33 (2): 76-83.
- Robinson A.G., Verbalis J.G. The posterior pituitary. In *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia. 2003: WB Saunders. 281-329.
- Robertson G.L., Shelton R.L., Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int.* 1976. 10 (1): 25-37.
- Robertson G.L. Thirst and vasopressin function in normal and disordered states of water balance. *J Lab Clin Med.* 1983. 101: 351-71.
- Sands J.M., Layton H.E. The physiology of urinary concentration: an update. *Semin Nephrol.* 2009. 29 (3): 178-95.
- Tien R. MR imaging of the brain in patients with diabetes insipidus. *Am J Neuroradiol.* 1991. 12: 533-42.
- Vande Walle J., Stockner M., Raes A., Norgaard J.P. Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review. *Curr Drug Saf.* 2007. 2 (3): 232-8.
- Verbalis J.G. Diabetes insipidus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003. 4: 177-85.

Всемирная Ассоциация Репродуктивной Медицины (WARM)
Клиника экстракорпорального оплодотворения
(ЭКО) «Альтравита», г. Москва, Россия



5-й Международный Конгресс Всемирной Ассоциации Репродуктивной Медицины WARM-2010

Центр Международной Торговли
10-13 октября 2010

www.warm2010.ru

Тел./Факс: +7 (495) 726-5135

E-mail: warm2010@onlinereg.ru



А.М. МРКТУМЯН

д.м.н., профессор
МГМСУ, Москва

Эффективная моно- и комбинированная терапия сахарного диабета типа 2 с помощью вилдаглиптина

Диабет, по определению ООН, представляет угрозу жизни человечеству, а в мире число лиц, страдающих от этого недуга, достигло 285 млн человек, что позволяет отнести заболевание к «неинфекционной эпидемии». Медико-социальная значимость СД определяется его тяжелыми сосудистыми и неврологическими осложнениями, которые приводят к ранней инвалидизации и высокой смертности, сокращением продолжительности жизни и ухудшением качества жизни (4, 19, 23). У больных СД типа 2 риск возникновения инсульта повышен в 2-3 раза, хронической почечной недостаточности в 15-20 раз, слепоты в 10-20 раз (8, 12, 14), а риск развития хронической сердечной недостаточности у больных СД типа 2 в 2,5 раза выше, чем у лиц без диабета (17). Наличие СД типа 2 увеличивает в 2-5 раз риск развития ишемической болезни сердца и в 3 раза риск сердечно-сосудистой смертности относительно общей популяции (15, 18, 20). Почти 40% операций по коронарной реваскуляризации производится лицам с нарушением углеводного обмена той или иной степени, требующих больших затрат здравоохранения.

Основные патогенетические нарушения при СД 2 включают отсутствие первой фазы секреции инсулина при внутривенном либо пероральном введении глюкозы. Кроме того, у больных СД 2 наблюдается снижение реакции β -клеток в ответ на другие секретогоги (аргинин, секретин и т.д.), подавление пульсирующего характера секреции инсулина, уменьшение максимальных секреторных резервов, гиперпродукция проинсулина. По сути, при сахарном диабете типа 2 секреция инсулина недостаточна по отношению к нарастающей гипергликемии. Наибольшая диспропорция между секрецией инсулина и потребностью в нем возникает после приема пищи (выпадение ранней фазы секреции инсулина). На сегодняшний день уточнены далеко не все механизмы указанных

нарушений. Предположительно, главенствующую роль в развитии функциональных и структурных изменений β -клеток играют возрастные факторы, наследственная предрасположенность, инсулинорезистентность, липо-, глюкозотоксичность, накопление амилоида, влияние провоспалительных цитокинов, нарушение эффектов инкретиннов (1, 7, 10, 22, 24). Физиологическая реакция печени на гиперинсулинемию заключается в снижении продукции глюкозы. Инсулинорезистентность печени сопровождается снижением синтеза гликогена, активизацией гликогенолиза и глюконеогенеза. Длительное время инсулинорезистентность компенсируется нефизиологической гиперинсулинемией, пока не произойдет истощение желез, приводящее к гипергликемии натощак. При СД

типа 2 наблюдается повышенная продукция эндогенной глюкозы печенью, обусловленная, с одной стороны, инсулинорезистентностью, а с другой – парадоксальным повышением секреции глюкагона, несмотря на пищевую нагрузку. Именно этим обусловлена утренняя гипергликемия натощак, а не погрешностями в диете. Отражением несоблюдения диетического режима является постпрандиальная гипергликемия, имеющая тесную корреляцию с сердечно-сосудистой смертностью.

Традиционный подход к лечению СД типа 2 включает низкокалорийное питание, физические нагрузки, поведенческую и фармакотерапию, обучение больных, а также профилактику и лечение осложнений (4, 8, 21). Большим препятствием к достижению компенсации углеводного обмена является избыточная масса тела или ожирение, наблюдающееся практически у всех больных сахарным диабетом типа 2. Те же 12-15% лиц с нормальной массой тела, но при установлении диагноза с клиникой СД 2, на самом деле представляют собой LADA (медленно прогрессирующий СД типа 1 у взрослых), что было блестяще доказано в исследовании UKPDS на основании выявления антител к глютаматдекарбоксилазе (GAD).

Современные рекомендации по лечению СД типа 2 построены на принципах низкокалорийного питания с исключением легкоусвояемых углеводов, снижении потребления холестерина (менее

300 мг в день), регулярных физических нагрузок. Четко установлена способность регулярных физических упражнений снижать риск осложнений сахарного диабета путем повышения чувствительности к инсулину (5). Однако нефармакологические методы лечения СД типа 2 обеспечивают достижение и поддержание целевых показателей гликемии, в течение 1 года после установления диагноза, не более чем у 5-10% пациентов (8, 19). Фармакотерапия СД 2 должна воздействовать на основные патофизиологические нарушения, присущие СД 2: дисфункция β -клеток и инсулинорезистентность (12, 16). Традиционные препараты, применяемые в терапии СД типа 2, связаны с определенными барьерами и побочными явлениями, которые осложняют и ограничивают возможности достижения контроля и комплаентность терапии. К ним относятся повышенный риск гипогликемии, увеличение массы тела, диспепсия, отеки, неудовлетворительный контроль постпрандиальных показателей гликемии. С учетом этого, большие надежды у клиницистов возлагаются на разработанные в последние годы принципиально новые сахароснижающие средства, механизм действия которых тесно связан с эффектами инкретинов.

Инкретины относятся к семейству гормонов, стимулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи. До 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей обусловлено именно эффектом инкретин, который значительно снижен у больных СД типа 2 и НТГ (рисунок 1).

Двумя самыми важными гормонами-инкретинами являются:

- глюкозозависимый инсулино-тропный полипептид (ГИП), прежде известный как желудочный ингибиторный полипептид;
- глюкагон подобный пептид (ГПП-1).

Инсулино-тропный эффект ГИП, циркулирующего в несниженных концентрациях, значительно сни-

жается; в частности, часто наблюдается полная утрата нормального индуцированного ГИП потенцирования секреции инсулина второй фазы. Бета-клетки у пациентов с СД 2 типа крайне нечувствительны к ГИП. Экспрессия ГИП рецептора, по-видимому, остается нормальной, и дефект, по всей вероятности, заключается во внутриклеточных сигнальных путях, идущих от рецептора. И наоборот, введение экзогенного ГПП-1 восстанавливает нормальный инсулиновый ответ на глюкозу у пациентов с СД 2 типа.

Физиологические эффекты ГПП-1 реализуются после его взаимодействия с ГПП-1 рецепторами, которые экспрессируются во многих органах и тканях, включающих поджелудочную железу, желудок, тонкий кишечник, мозг, гипофиз, легкие, почки, сердце. Их функции во многих из этих тканей остаются до конца неизученными. Основным органом-мишенью для ГПП-1 являются островки Лангерганса. Инсулино-тропная активность ГПП-1, которая четко зависит от уровня гликемии, реализуется путем взаимодействия ГПП-1 со специфическими рецепторами, расположенными на мембране β -клетки. Необходимо отметить, что ГПП-1 активирует ген глюкокиназы и ген, кодирующий транспортер глюкозы GLUT 2, которые ответственны за внутриклеточный механизм секреции инсулина.

Показано, что инфузия ГПП-1 вызывает снижение концентрации глюкозы крови до уровня гликемии натощак. Как только уровень гликемии снижается и приближается к нормальным значениям, влияние ГПП-1 на секрецию инсулина прекращается.

Таким образом, клинически важным следствием зависимости эффектов ГПП-1 от уровня глюкозы крови является то, что ГПП-1 не может вызывать развития выраженной гипогликемии. Действие ГПП-1 способствует адекватному секреторному ответу β -клеток в ответ на глюкозу. Это важное свойство ГПП-1 может улучшить спо-

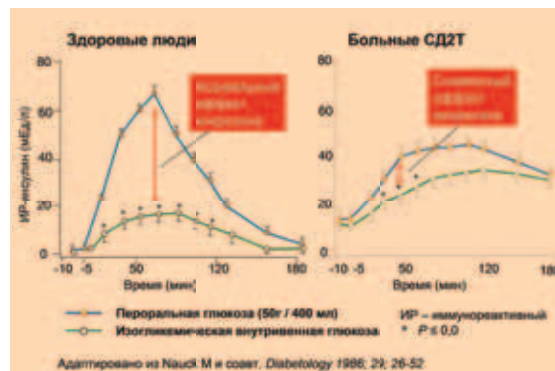


Рисунок 1. Снижение эффекта инкретина у пациентов с СД типа 2

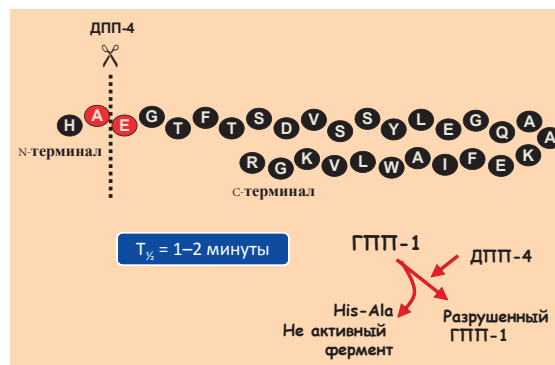


Рисунок 2. Разрушение ГПП-1 через 1-2 минуты дипептидилпептидазой 4

собность β -клеток к восприятию глюкозы и их секреторный ответ на глюкозу у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Существует обратная зависимость между пищевой секрецией ГПП-1 и ростом инсулинорезистентности.

Другим важным физиологическим эффектом ГПП-1 является его влияние на секрецию глюкагона. ГПП-1 глюкозозависимым механизмом подавляет секрецию глюкагона панкреатическими α -клетками.

Таким образом, ГПП-1 регулирует концентрацию глюкозы плазмы, модулируя секрецию, как инсулина, так и глюкагона в период постпрандиальной секреции инсулина. ГПП-1 имеет короткий период полужизни, который составляет около 60-90 секунд. Элиминация ГПП-1 из циркуляции осуществляется тремя основными механизмами: почечная и печеночная экскреция, а также – деградация в циркуляции. Под влиянием дипептидил-

Таблица 1. Зарегистрированные либо разрабатываемые ингибиторы ДПП-4 (B. Ahren, 2007)

Название	Компания	Состояние развития
Ситаглиптин (Янувия)	Merck	Зарегистрирован
Вилдаглиптин (Галвус)	Novartis	Зарегистрирован
Саксаглиптин	Bristol-Myers-Squibb	Фаза III
Алоглиптин	Takeda	Фаза III
Денаглиптин	GlaxoSmithKline	Фаза III
Мелоглиптин	Glenmark Pharmaceuticals	Фаза II
PSN-9301	OSI-Pharmaceuticals	Фаза II
R1438	Roche	Фаза II
TA-666	Tanabe	Фаза II
PHX1149	Phenomix	Фаза II
SYR-619	Takeda	Фаза I
TS-021	Taisho Pharmaceuticals	Фаза I
SSR 162369	Sanofi-Aventis	Фаза I
ALS 2-0426	Alantos Pharmaceuticals	Фаза I

с участием более 22000 пациентов с СД типа 2 по всему миру, в том числе и у российских пациентов.

На рисунке 4 представлены результаты исследования влияния Галвуса на секрецию инсулина и чувствительность тканей к инсулину. Все пациенты получали метформин, доза которого стабильно поддерживалась с момента старта терапии.

Исследование было плацебо-контролируемым, поэтому результаты соответствуют принципам доказательной медицины. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом, по сравнению с плацебо, повышении секреции инсулина, чувствительности тканей к нему, а значит – снижении инсулинорезистентности.

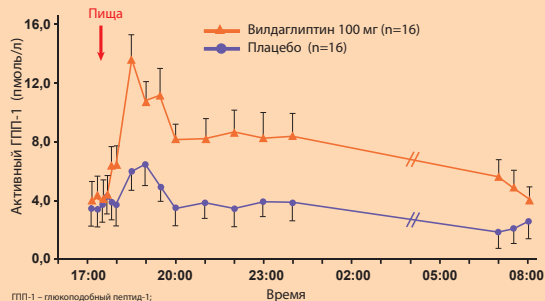
Заслуживает внимания исследование продолжительностью 52 недели с участием пациентов, ранее не получавших терапии. Исходные значения HbA1c составили 8,7%. В конце исследования сравнивались результаты назначения вилдаглиптина (50 мг дважды в день, n = 526), либо метформина (1 г дважды в день, n = 254) у больных СД типа 2. Динамика HbA1c в группе вилдаглиптина составила минус 1,0%, что было статистически значимо по сравнению со стартовыми показателями, однако без преимущества по сравнению с метформин (ΔHbA1c в группе контроля составила 1,4%) (9). В последние годы появились сведения о том, что метформин способствует увеличению уровня ГПП-1. Среди предполагаемых механизмов обсуждается роль бигуанида в непосредственном усилении секреторной функции L-клеток кишечника, активации транскрипции / трансляции гена проглюкагона, снижению почечной экскреции ГПП-1, блокаде дипептидил-пептидазы-4 (13).

Преимущества сочетанного назначения вилдаглиптина и метформина (аддитивное влияние на углеводный обмен и комлементарный механизм действия) предопределили необходимость создания фиксированной комбинации этих препаратов. Возможность

период полужизни инкретин, благодаря чему усиливается их инсулинотропное действие. В настоящее время новые терапевтические подходы в лечении СД типа 2 связывают с модуляцией активности и уровня инкретин посредством назначения ингибиторов фермента дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП 4).

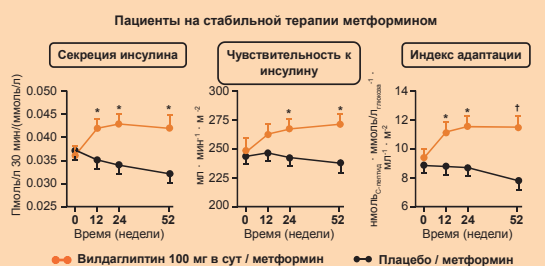
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – чрезвычайно перспективный, активно развивающийся класс сахароснижающих препаратов. Основные его представители приведены в таблице 1.

Вилдаглиптин (Галвус) является ингибитором ДПП-4, который применяется уже в течение 2 лет в Российской Федерации. Препарат Галвус включен в список ЖНВЛС в декабре 2009 года. Вилдаглиптин является субстратом ДПП-4 с высокой степенью селективности, которая обеспечивает высокую степень ингибирования фермента (рисунок 3). В связи с продолжительным периодом ингибирования, в 10 раз превышающим силу и степень ингибирования других представителей ингибиторов ДПП-4, в клинической практике применяется в 2 раза меньшая разовая доза вилдаглиптина. Галвус (вилдаглиптин) уже в течение 4 лет широко и детально применяется в международных рандомизированных клинических испытаниях



ГПП-1 – глюкозобонный пептид-1; СД – сахарный диабет; P<0.05; Balas B, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 1249-1255.

Рисунок 3. Вилдаглиптин повышает содержание ГПП-1 у больных СД типа 2



*P<0.05 в сравнении с плацебо; †P<0.01 в сравнении с плацебо. Adapted from Ahren B, et al. Diabetes Care. 2005; 28: 1936-1940

Рисунок 4. Вилдаглиптин повышает секрецию инсулина и чувствительность тканей к нему

пептидазы 4 (ДПП-4) происходит его быстрая инактивация, с образованием неактивных метаболитов (рисунок 2). Отсюда очень многообещающий терапевтический подход – подавить действие фермента ДПП-4, увеличив, таким образом, уровни эндогенных ГПП-1 и ГИП. Ингибиторы ДПП-4 продлевают

ГАЛВУС и ГАЛВУС МЕТ

вилдаглиптин вилдаглиптин/метформин

α и β В КОНТРОЛЕ ДИАБЕТА

ИНСУЛИН ПЛЮС

ГЛЮКАГОН МИНУС

Краткая информация об применении препарата Галвус (вилдаглиптин)

Лекарственная форма. Вилдаглиптин. Таблетки 50 мг.

Показания. Сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями; в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионами или с инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этих препаратов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину и любым другим компонентам препарата. Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. **Способ применения и дозы.** Галвус принимают внутрь, независимо от приема пищи. Режим дозирования препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. Рекомендуемая доза препарата при проведении монотерапии или в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформин, тиазолидиндионами или инсулином составляет 50 мг или 100 мг в сутки. У пациентов с более тяжелым течением сахарного диабета 2 типа, получающих лечение инсулином, Галвус рекомендуется применять в дозе 100 мг/сут. Дозу 50 мг/сут следует назначать в один прием утром. Дозу 100 мг/сут следует назначать по 50 мг 2 раза в сутки утром и вечером. При применении в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины рекомендуемая доза Галвуса составляет 50 мг 1 раз в сутки утром. При назначении в комбинации с производными сульфонилмочевины эффективность терапии препаратом в дозе 100 мг/сут была сопоставима с таковой в дозе 50 мг/сут. При недостаточном клиническом эффекте на фоне применения максимальной рекомендуемой суточной дозы 100 мг для лучшего контроля гликемии возможно дополнительное назначение других гипогликемических препаратов: метформина, производных сульфонилмочевины, тиазолидиндиона или инсулина. **Пациенты с нарушениями функции печени или почек.** У пациентов с легкой степенью нарушениями функции печени и печени не требуется коррекция режима дозирования препарата. **Пациенты в возрасте ≥ 65 лет.** У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования Галвуса. **С осторожностью.** Галвус не рекомендуется применять у пациентов: с тяжелыми нарушениями функции печени, включая повышенную активность печеночных ферментов (АлАТ или АсАТ $> 2,5$ раза выше верхней границы нормы, 2,5 x 81%); с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек с непереносимостью сульфатов; дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы-сакхарозы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Перед назначением Галвуса, а также в ходе первого года лечения или других признаков нарушения печени на фоне применения Галвуса терапия препаратом следует немедленно прекратить. При необходимости инсулинотерапии Галвус применяют только в комбинации с инсулином. **Беременность и период лактации.** Достаточных данных по применению Галвуса у беременных женщин нет, в связи с чем препарат не следует применять при беременности и в период лактации. **Взаимодействие.** Галвус обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Клинического значимого взаимодействия Галвуса с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глюкозамидом, пилоситазоном, метформин, глибенкламидом, гликозидом, дигоксином, рамиприлом, симvastатином, аспиратином, алопурином), не установлено. **Побочные эффекты.** При применении Галвуса в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций были слабо выражены, имели временный характер и не требовали отмены терапии. Редко: ангионевротический отек и нарушения функции печени (желтая гепатит). **Мониторинг.** Часто: головное головокружение, тремор, гипогликемия, боль, запор, периферические отеки. В комбинации с метформин. Часто: головная боль, тремор, головокружение. В комбинации с сульфонилмочевин. Часто: головная боль, тремор, головокружение, астения. В комбинации с тиазолидиндионами. Часто: увеличение массы тела, периферические отеки. Иногда: головная боль, тошнота, метеоризм, гастрозофагальная рефлюксная болезнь. **Формы выпуска.** Таблетки 50 мг по 7 или 14 шт. в блистере. 2, 4, 8, 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

Краткая информация об применении препарата ГАЛВУС МЕТ/GALVUS MET®

Лекарственная форма. Вилдаглиптин + метформин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг.

Показания. Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями); при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптин или метформин; у больных, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптин и метформин в виде монотерапии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата. Печеночная недостаточность или нарушения функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг% (> 135 мкмоль/л) для мужчин и $\geq 1,4$ мг% (> 110 мкмоль/л) для женщин). Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), пилоридная, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания). Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), дыхательная недостаточность. Нарушения функции печени. Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с комой или без таковой). Диабетический кетоацидоз должен корректироваться инсулинотерапией. Лактоацидоз (в том числе и в анамнезе). **Препарат не назначается за 2-е суток перед хирургическими операциями, радиологическими, рентгенологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 2-х суток после их проведения.** Беременность и период лактации. Сахарный диабет 1 типа. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут). Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, возможно являющийся одним из побочных эффектов метформина, Галвус Мет не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями печеночных биохимических показателей. **Способ применения и дозы.** Препарат применяют внутрь. Режим дозирования Галвуса Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении Галвуса Мет не следует превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг). Рекомендуемую начальную дозу Галвуса Мет следует подбирать, учитывая уже применявшиеся у пациента схемы лечения вилдаглиптин или метформин. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус Мет принимают во время еды. Начальная доза Галвуса Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптин. Лечение Галвусом Мет можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг/500 мг 2 раза в сутки, а после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать. Начальная доза Галвуса Мет при неэффективности монотерапии метформин. В зависимости от дозы уже применяемого метформина лечение Галвусом Мет можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг 2 раза в сутки. Начальная доза Галвуса Мет у больных, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптин и метформин в виде отдельных таблеток. В зависимости от дозы уже применяемых вилдаглиптина или метформина лечение Галвусом Мет следует начинать с таблетки, максимально близкой по дозировке к существующему лечению 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг, и титровать по эффекту. **Пациенты с нарушением функции почек.** Галвус Мет не следует применять у пациентов со значительной почечной недостаточностью или с нарушениями функции почек, при уровне креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг% (> 135 мкмоль/л) для мужчин и $\geq 1,4$ мг% (> 110 мкмоль/л) для женщин. **Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.** Метформин выводится почками. Поскольку у пациентов старше 65 лет часто отмечается снижение функции почек, данной категории больных Галвус Мет назначают в минимальной дозе, обеспечивающей нормализацию уровня глюкозы, только после определения КФД для подтверждения нормальной функции почек. При применении препарата у этих пациентов необходимо регулярно контролировать функцию почек. **Применение у пациентов в возрасте < 18 лет.** Поскольку безопасность и эффективность Галвуса Мет у детей и подростков младше 18 лет не изучена, препарат не рекомендуется применять у данной категории больных. **С осторожностью.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенным риском развития лактоацидоза. **Беременность и период лактации.** В экспериментальных исследованиях при назначении вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызвал нарушения фертильности и раннего развития эмбриона и не оказывал тератогенного действия на плод. При назначении вилдаглиптина в комбинации с метформин в соотношении 1:10 также не было выявлено тератогенного действия на плод. Поскольку достаточных данных по применению Галвуса Мет у беременных женщин нет, препарат не следует применять при беременности. При нарушении обмена глюкозы у беременных женщин отмечается повышение риска развития врожденных аномалий, а также частоты неонатальной заболеваемости и смертности. Для нормализации уровня глюкозы крови при беременности рекомендуется мониторинг инсулина. Поскольку неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин или метформин с грудным молоком у человека, Галвус Мет не следует применять в период лактации. **Взаимодействие.** Вилдаглиптин. Клинического значимого взаимодействия вилдаглиптин с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глюкозамидом, пилоситазоном, метформин) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симvastатином, валпрартином), не установлено. **Метформин.** Установлено взаимодействие со следующими препаратами: фуросемид, ибупрофен, органические катионы, препараты, вызывающие гипергликемию, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, бета-2-симпатомиметики, а также алкоголь (риск развития лактоацидоза). **Способы указания.** у пациентов, получающих инсулин, Галвус Мет не может заменить инсулин. **Побочные эффекты.** Часто: головная боль, головокружение, тремор, гипогликемия. Побочные эффекты, связанные с приемом вилдаглиптин. Часто: головное головокружение, головная боль, запор, артриты. Иногда: спонтанная, кожная сыпь, периферические отеки. Характерно повышение активности АлАТ и АсАТ (без клинического проявления). Побочные эффекты, связанные с приемом метформина. Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита. Часто: метелический привкус во рту. Очень редко: снижение массы тела, витамин В12, лактоацидоз, нарушение биохимических показателей функции печени, кожные реакции (в частности, зритема, зуд, крапивница). Отдельные случаи нарушения биохимических показателей функции печени и гепатита, развивающего на фоне приема метформина, разрешались после отмены метформина. По данным постмаркетинговых исследований: крапивница. **Формы выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг по 10 шт. в блистере. 1, 2, 6, 12, 18 или 36 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.





Рисунок 5. Алгоритм лечения СД типа 2 (ААСЕ)

одномоментного воздействия на ключевые звенья патогенеза СД 2 – инсулинорезистентность и нарушение функции островковых клеток поджелудочной железы – обеспечивает высокий потенциал данного вида терапии. В странах Евросоюза фиксированная комбинация вилдаглиптина с метформином (Eucreas) используется с 2007 года. В Российской Федерации более года применяются фиксированные комбинации Галвуса с метформином – Галвус Мет в трех дозировках (50/500 мг, 50/850 мг и 50/1000 мг).

К настоящему времени, проведена серия работ, в которых убедительно доказана целесообразность комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином.

Так, уже в одном из наиболее ранних рандомизированных исследований было показано, что подобная комбинация позволяет добиться значимого улучшения показателей углеводного обмена, причем эти результаты остаются стабильными в течение года. В данной работе вилдаглиптин в дозе 50 мг добавлялся к терапии метформином, что уже через 12 недель привело к снижению HbA1c на 0,6% по сравнению с ис-

ходным уровнем (7,7%). В группе контроля (монотерапия метформином) существенных изменений не отмечалось. Все последующие 40 недель на фоне комбинированной терапии сохранялся положительный результат лечения, в то время как в контрольной группе наблюдалась прогрессирующая отрицательная динамика (увеличение HbA1c на 0,066% ежемесячно). За счет этого разница между группами по HbA1c изменилась с минус 0,7% (12-я неделя наблюдения) до минус 1,1% (40-я неделя) (2).

В двойном слепом исследовании, выполненном E. Bosi с соавт. (2007), вилдаглиптин в дозе 50 мг однократно либо дважды в день комбинировали с метформином (≥ 1500 мг в сутки) у 416 больных. В среднем уровень HbA1c, изначально составлявший 8,4%, через 24 недели возрос на 0,2% на фоне метформина в сочетании с плацебо. В группе, получавшей помимо метформина, вилдаглиптин в дозе 50 мг либо 100 мг, показатели HbA1c снизились на 0,5% и 0,9% соответственно, уровень гликемии натощак – на 0,8 ммоль/л и 1,7 ммоль/л (3). Важно, что при сочетанном назначении вилда-

глиптина и метформина побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались реже, чем на фоне монотерапии метформином (6).

С 2008 года Галвус и Галвус Мет также оцениваются в ходе наблюдательных постмаркетинговых программ, в которых на сегодняшний день уже более 4000 пациентов с СД 2 типа принимает или приняло участие.

Альтернативные ADA/EASD Рекомендации по выбору режимов терапии были опубликованы по итогам завершившегося Конгресса Международной Федерации Диабета (FDA) в Монреале (18-23 октября 2009). Рекомендации выпущены Американской ассоциацией клинических эндокринологов (ААСЕ) и в них ингибиторы ДПП-4 и ГПП-1 миметики вставлены во все ряды терапии СД типа 2 в качестве препаратов выбора (рисунок 5, рисунок 6). Это революционный шаг, который показывает, что научное и мировое сообщество приняло новые группы препаратов, оценило их эффективность и преимущество и будет активно их продвигать и применять.

Следует отметить и высокую эффективность в терапии СД типа 2

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

при комбинации вилдаглиптина с инсулином. V. Fonseca и соавт. (2006) в течение 24 недель изучали эффективность добавления вилдаглиптина (50 мг в день) к инсулину (средняя суточная доза – 82 ед.) у 256 больных с неудовлетворительными показателями углеводного обмена (исходно HbA1c в среднем составлял 8,5%). На протяжении всего периода исследования режим инсулинотерапии не менялся. К концу наблюдения значение гликированного гемоглобина в основной группе уменьшилось на 0,5%, в то время как в группе контроля (инсулин в сочетании с плацебо) – на 0,3%. Интересно, что у больных в возрасте от 65 лет и старше комбинация инсулина с вилдаглиптином способствовала уменьшению HbA1c на 0,7%, в то время как в контрольной группе статистически значимой разницы не отмечено. Эпизоды гипогликемии регистрировались существенно реже в основной группе, что, вероятно, обусловлено повышением чувствительности α -клеток поджелудочной железы к глюкозе (11).

Прогрессирующее течение сахарного диабета типа 2 убедительно подтверждено результатами многолетних проспективных исследований с мониторингом гликемии и оценкой секреции инсулина, а также данными аутопсии. В связи с этим наиболее перспективной является терапия, позволяющая кардинально изменить характер естественного течения заболевания. Инкретины – глюкагоноподобный пептид-1 и глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид – стимулируют рост островковых клеток и защищают их от разрушения под действием неблагоприятных факторов. Как показали исследования у животных с индуцированным диабетом, такими же свойствами обладают инкретиномиметики и ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

Селективный ингибитор дипептидилпептидазы-4 вилдаглиптин (Галвус) – представитель принципиально нового класса сахароснижающих препаратов, стремительно вошедшего в клиническую практику за сравнительно короткий период времени. Механизм действия

вилдаглиптина основан на предотвращении инактивации эндогенного глюкагоноподобного пептида-1, что способствует усилению секреции инсулина, подавлению продукции глюкагона.

К числу преимуществ терапии сахарного диабета типа 2 с использованием вилдаглиптина при монотерапии и комбинированном лечении, помимо клинически значимого улучшения показателей углеводного обмена, является хорошая переносимость, низкий риск развития гипогликемии, нейтральное воздействие на массу тела. Применение в клинической практике препарата Галвус Мет в фиксированной комбинации обеспечивает одномоментное воздействие на инсулинорезистентность и нарушение функции β -клеток поджелудочной железы – важнейшие звенья патогенеза СД2. Для уточнения спектра побочных эффектов и оценки потенциального цитопротективного эффекта ингибиторов ДПП-4 у больных СД типа 2 необходимо проведение новых долгосрочных клинических исследований. 

Литература

- Abdul-Ghani M., Tripathy D., DeFronzo R.A. Contributions of β -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006. 29: 1130-1139.
- Ahren B., Gomis R., Standl E. et al. Twelve- and 52-weeks efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004. 27: 2874-80.
- Bosi E., Camisaca R.P., Collober C. et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*. 2007. 30: 890-895.
- California Healthcare Foundation. / American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for Improving the care of the older person with diabetes mellitus // *J Am Geriatr Soc*. 2003. 51: S265-280.
- Castaneda C., Layne J.E., Munoz-Orians L. et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2002. 25 (12): 2335-2341.
- Croxtall J.D., Keam S.J. Vildagliptin: a review of use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2008. 68 (16): 2387-2409.
- De Fronzo R.A. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009. 58 (4): 773-795.
- De Fronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // *Ann Intern. Med*. 1999. 131: 281-303.
- Dejager S., Lebeaut A., Couturier A., Schweizer A. Sustained reduction in A1C during one-year treatment with vildagliptin in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes*. 2006. 55 (Suppl.1): A 29.
- Donath M.Y., Eshes J.A., Maedler K. et al. Mechanisms of β -cell death in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005. 54 (Suppl 2): 108-113.
- Fonseca V., Dejager S., Albrecht S. et al. Vildagliptin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2006. 55 (suppl 1): A111.
- Gregori F., Ambrosi F., Manfrini S. et al. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin // *Diabet Med*. 1999. 16 (12): 1016-1024.
- Halimi S., Schweizer A., Minic B. et al. Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. *Vascular Health and Risk Management*. 2008. 4 (3): 481-492.
- Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin // *Diabetes Care*. 1990. 13 (6): 696-704.
- Matthaei S., Hamann A., Klein H.H., Benecke H. et al. Association of Metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes // *Diabetes*. 1999. 40 (7): 850-857.
- McFarlane S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease // *J Clin Endocrinol Metab*. 2001. 86: 713-8.
- Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups // *Diabetes Care*. 1993. 16 (4): 621-629.
- Olson D.E., Norris. Diabetes in older adults. Overview of AGS guidelines for the treatment of diabetes mellitus in geriatric population // *Geriatrics*. 2004. 59 (4): 18-24.
- Patane G., Piro S., Rabuazzo A.M., Anello M. et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells // *Diabetes*. 2001. 49 (5): 735-740.
- Rosenstock J. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly: special considerations. // *Drugs Aging*. 2001. 18 (1): 31-44.
- Ruigomez A., Rodrigues L.A. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor // *Eur. J. Epidemiol*. 1998. 14 (15): 439-445.
- Salehi M., Aulinger B.A., D'Alessio D.A. Targeting β -cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins. *Endocr Rev* 2008. 29 (3): 367-379.
- Shorr R.I., France L.V., Resnick H.E. et al. Glycemic control of older adults with type 2 diabetes: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1994 // *J Am Geriatr Soc*. 2000. 48 (3): 264-267.
- Wajchenberg B.L. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007. 28 (2): 187-218.

ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В рамках V Всероссийского диабетологического конгресса 24 мая в Москве, в здании Российской академии наук состоялся симпозиум, посвященный новым научным открытиям в эндокринологии, благодаря которым растет эффективность управления сахарным диабетом 2 типа. Председателями симпозиума были профессор Юрис Мейер (Германия) и профессор М.В. Шестакова (Москва). Организатор симпозиума – компания MSD.



РАННЕЕ НАЧАЛО КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Известно, что при диабете 1 типа количество бета-клеток поджелудочной железы значительно снижается. Однако необходимо отметить, что тоже самое происходит и при диабете 2 типа – примерно 60% бета-клеток погибает в связи с апоптозом (рисунок 1). Важной проблемой является не только высокая скорость апоптоза при диабете 2 типа, но и ускорение

этого патологического процесса при применении различных гипогликемических препаратов. Так, обнаружено, что при терапии препаратами сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом 2 типа быстро происходит потеря адекватного гликемического контроля – уже в среднем через 3,5 года (для глибенкламида) уровень гликированного гемоглобина возвращается к исходному и в дальнейшем превышает его.

Гибель бета-клеток поджелудочной железы вследствие апоптоза приводит к значительному снижению их количества. Одновременно развивается гипертрофия альфа-клеток поджелудочной железы. Эти процессы ведут, с одной стороны, к недостаточной выработке инсулина и снижению захвата глюкозы периферическими тканями, а с другой стороны, – к гиперглюкогемии и повышению выработки глюкозы печенью.

К сожалению, многие из противодиабетических средств имеют побочные эффекты, усугубляющие факторы риска осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Так, исследования UKPDS и ADOPT показали, что большинство гипогликемических препаратов приводят к нарастанию избыточного веса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (например, при лечении инсулином в течение 12 лет средняя

прибавка веса составила 8 кг). Кроме того, оказалось, что эпизоды тяжелой гипогликемии во время противодиабетического лечения могут приводить к значительному повышению уровня смертности пациентов.

Так, исследование ACCORD показало, что всего лишь один такой эпизод ведет к повышению общей смертности примерно в 3 раза.

На фоне этих данных особый интерес представляет новый подход в лечении больных сахарным диабетом 2 типа – на основе действия гормона ГПП-1 (глюкогоноподобный пептид), секретируемого в норме желудочно-кишечным трактом в ответ на прием глюкозы и являющегося одним из самых сильных стимуляторов секреции инсулина. Последние исследования выявили следующие эффекты ГПП-1:

- потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина;
- усиливает биосинтез инсулина;
- повышает экспрессию гена инсулина;

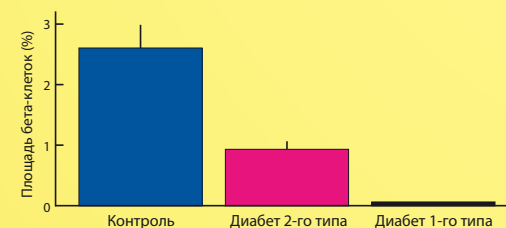


Рисунок 1. Масса бета-клеток у пациентов с диабетом



Юрис Мейер, профессор, Германия


2 ТИПА: КОГДА ПРАКТИКА И НАУКА ТОЖДЕСТВЕННЫ

- повышает экспрессию генов, важных для функции β -клеток (глюкокиназы, GLUT 2 и др.);
 - оказывает митотическое действие на β -клетки и способствует дифференцировке клеток-предшественников протоков;
 - подавляет апоптоз β -клеток;
 - подавляет секрецию глюкагона;
 - снижает аппетит и потребление пищи.
- Введение экзогенного ГПП-1 восстанавливает нормальный инсули-

снижение уровня гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при применении монотерапии ситаглиптином при сравнении с плацебо уже в течение очень короткого периода времени (12-24 недели). Проанализировано комбинированное применение ситаглиптина с другими классами противодиабетических средств. Так, совместное применение ситаглиптина с метформином пока-

мина, которая ведет к увеличению массы тела. Также обнаружено, что применение ситаглиптина совместно с метформином в течение 52-х недель дает лишь 5% гипогликемических эпизодов, в то время как сульфонилмочевина совместно с метформином – 32% таких осложнений (рисунок 3). Применение метформина и ситаглиптина в качестве монотерапии и в комбинации показало наибольшую эффективность этих средств именно при сочетанном применении.

Такой выраженный синергетический эффект этих средств можно объяснить особенностями их механизма действия – метформин вызывает стимуляцию секреции ГПП-1 в кишечнике, а ситаглиптин предотвращает разрушение ГПП-1. Доказано длительное сохранение гипогликемического эффекта терапии ситаглиптином в комбинации с метформином (наблюдение в течение 104 недель). Безусловно, нужны еще более долгосрочные исследования для более полного анализа возможностей ситаглиптина в замедлении прогрессирования сахарного диабета 2-го типа.

Необходимо отметить, что раннее применение комбинированной терапии способно предотвратить развитие осложнений у пациентов с диабетом, усилить контроль гипергликемии и, в конечном итоге, улучшить отдаленный прогноз. 

САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

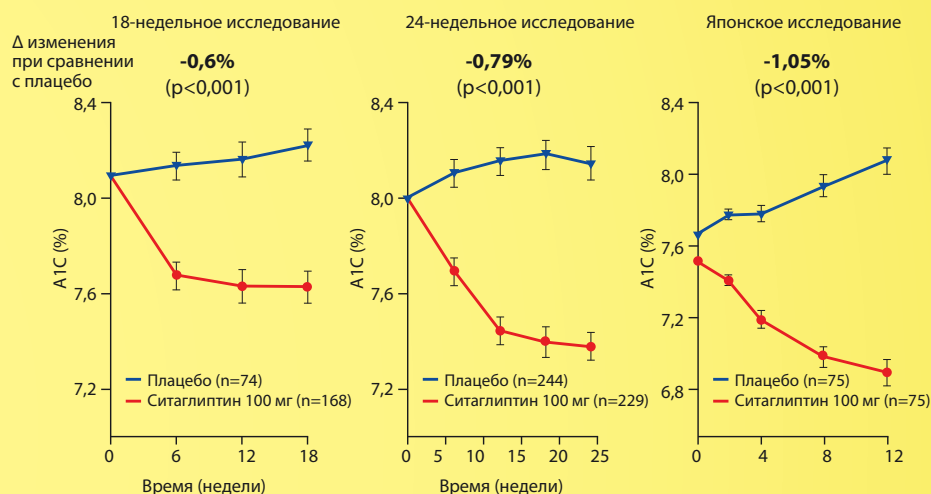


Рисунок 2. Снижение уровня HbA1c при применении монотерапии ситаглиптина

новый ответ на глюкозу у пациентов с СД 2. ГПП-1 действует глюкозозависимым способом, то есть не может вызвать гипогликемию. К сожалению, существуют серьезные ограничения использования природного ГПП-1 – примерно через 2 минуты после применения ГПП-1 полностью инактивируется ферментом дипептидилпептидазой – 4 (ДПП-4). В связи с этим было предложено ингибирование фермента ДПП-4. Первым ингибитором, который был создан, явился ситаглиптин (**Янuvia**). На рисунке 2 представлены результаты трех клинических исследований, показавших значительное

зало практически равную эффективность по снижению гликированного гемоглобина при сравнении с комбинацией глипизида и метформина. Обнаружено, что степень снижения гликированного гемоглобина зависит от его исходного значения. Наиболее выраженное снижение уровня HbA1c наблюдалось в группах с исходно высоким его уровнем. Очень важным является влияние ситаглиптина на массу тела и эпизоды гипогликемии. Оказалось, что комбинация ситаглиптина и метформина приводит к снижению массы тела в отличие от комбинации сульфонилмочевины и метфор-

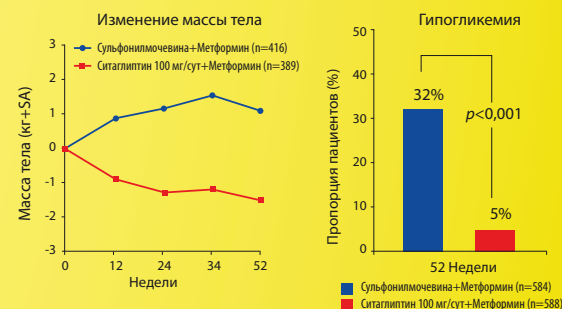


Рисунок 3. Сравнение влияния ситаглиптина и сульфонилмочевины на вес тела и эпизоды гипогликемии

ЭФФЕКТИВНОЕ СНИЖЕНИЕ ГЛИКЕМИИ –



А.С. Аметов, д.м.н., профессор, Москва

Сахарный диабет – грозная проблема общемирового значения. Так, распространенность в России этого заболевания составляет 9%. В настоящее время принято определять сахарный диабет 2-го типа как прогрессирующее заболевание, при котором риск развития инфаркта миокарда, инсульта, микрососудистых событий и смертность сильно ассоциированы с гипергликемией (Vivian A. Fonseca, 2009).

При сахарном диабете 2 типа происходит увеличение гибели бета-клеток, не компенсирующееся адекватной их регенерацией, что сопровождается снижением выработки инсулина.

По мнению R.P. Robertson (2009), основу патогенеза сахарного диабета 2 типа составляет персональный геном человека, который как заряженное ружье может содержать гены, готовые под воздействием факторов окружающей среды «выстрелить» и вызвать развитие заболевания. Так, например, существуют гены, ответственные за развитие ожирения, развитие инсулинорезистентности, нарушение функции β-клеток, уменьшение массы β-клеток и так далее. Все они при определенной концентрации определенных факторов внешней

среды способны запустить развитие заболевания.

Гипергликемия – это конечный результат действия восьми факторов ее развития («угрожающий октет»): снижение секреции инсулина, уменьшение инкретинового эффекта, усиленный липолиз, усиленная реабсорбция глюкозы из ЖКТ, снижение захвата глюкозы периферическими тканями, дисфункция нейротрансмиттеров, повышенная продукция глюкозы в печени, усиление секреции глюкагона.

Основными целями при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа должны быть следующие (ранжированы по степени важности):

- защита β-клеток поджелудочной железы от истощения;
- оптимальный баланс глюкозы;
- предотвращение и/или замедление развития макро- и микрососудистых осложнений;
- минимальные побочные эффекты.

На рисунке 4 представлена общепринятая схема лечения сахарного диабета 2 типа. 5 основных групп гипогликемических препаратов далеки от идеала – 3 группы из них дают выраженную гипогликемию, 4 группы приводят к повышению массы тела.

На этом фоне особенно привлека-

тельны к изучению и использованию новые появляющиеся сейчас препараты, основанные на инкретиновом эффекте. При применении инкретиномиметиков и ингибиторов ДПП-4 отсутствуют эпизоды гипогликемии, снижается масса тела, растет количество β-клеток.

Первым представителем этих перспективных препаратов является ситаглиптин (**Янувия**). Ситаглиптин в качестве монотерапии и в комбинации с метформином показал долговременный стабильный гипогликемический эффект – достоверное значительное снижение уровня HbA1c в течение 2-х лет. Среднее снижение HbA1c при использовании ситаглиптина 100 мг/д в сочетании с метформином 2000 мг/д в течение 1 года составило 1,8%, в течение 2 года – 1,7%.

Добавление ситаглиптина к метформину приводит к значительному повышению процента пациентов, достигших целевого уровня гликированного гемоглобина (46,1% против 30,4% соответственно) (рисунок 5).

Хроническое воздействие ситаглиптином восстанавливает почти до нормы баланс β-клеток и α-клеток при сахарном диабете в эксперименте (рисунок 6).

Препарат ситаглиптин (**Янувия**) можно рекомендовать следующим пациентам:

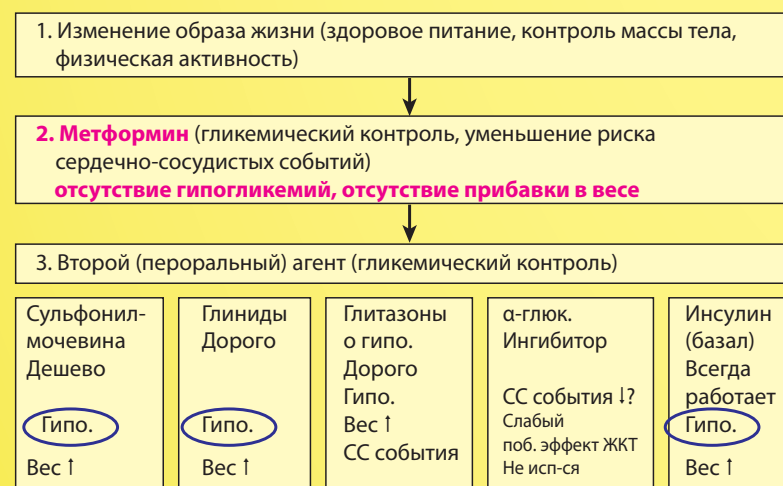


Рисунок 4. Общепринятая схема лечения сахарного диабета 2 типа

ТЕРАПИЯ БЕЗ РИСКОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

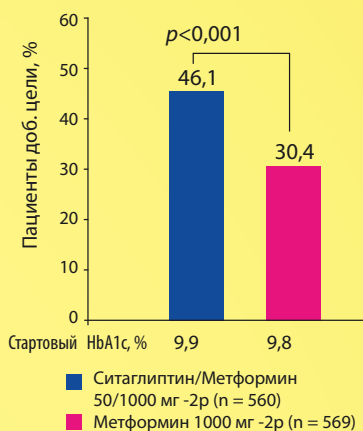


Рисунок 5. Эффективность комбинации ситаглиптина с метформином в сравнении с монотерапией метформином

(более 2 кг за первый год) на фоне приема других пероральных сахароснижающих препаратов.

5. Пациенты с высоким риском гипогликемии на фоне приема сульфонилмочевины.

Итак, уникальная комбинация ситаглиптина с метформином соответствует первым 4-м характеристикам «идеального» комбинированного лечения СД 2 типа:

- аддитивное действие на ключевые звенья патогенеза сахарного диабета;
- доказанная эффективность;
- не связана с риском развития осложнений;
- не связана с прибавкой веса;
- практическое отсутствие побочных явлений;

• легкость в подборе режима дозирования.

На основе этих данных недавно появились 2 алгоритма лечения больных сахарным диабетом 2 типа. Так, в Рекомендациях Шотландского Международного Сообщества (SIGN) предлагается начинать гипогликемическую терапию с метформина, а при ее недостаточной эффективности (HbA1c выше целевого уровня 7%) применять комбинации метформина с ингибиторами ДПП-4 или с сульфонилмочевиной. Рекомендации Национального института здравоохранения Великобритании (NICE) близки к вышеописанным. Также в начале терапии используется метформин. При условии сохранения высокого

1. Пациенты с HbA1c выше 7% (или при гликемии натощак выше 6,1 ммоль/л), получающие метформин с/без сульфонилмочевинной;
2. Пациенты с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа (в виде монотерапии или в комбинации с метформином);
3. В ранней фазе заболевания (по возможности);
4. Пациенты с проблемами веса:
 - a. с избыточным весом;
 - b. с нормальным весом, но при наличии значительной прибавки веса

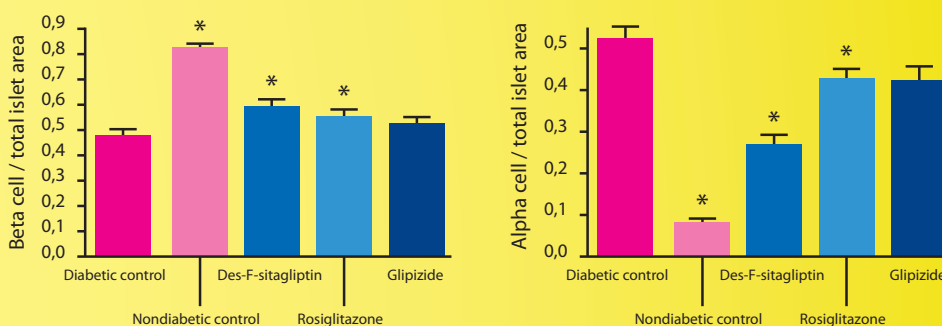


Рисунок 6. Влияние различных классов гипогликемических средств на баланс β- и α-клеток поджелудочной железы

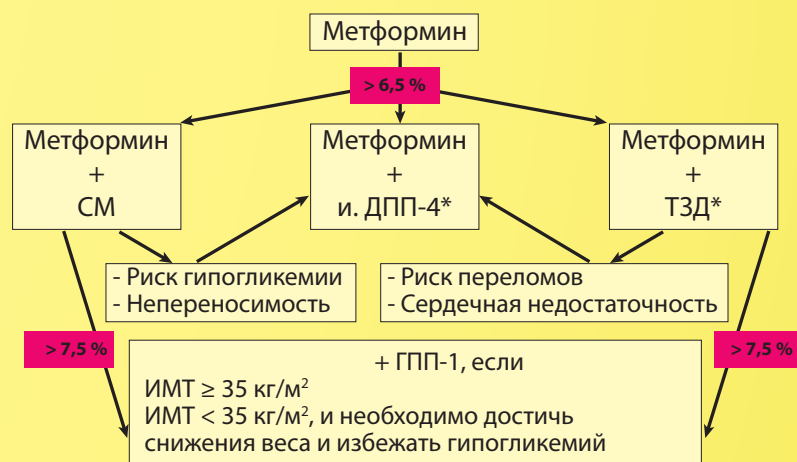


Рисунок 7. Алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа в соответствии с Рекомендациями Национального института здравоохранения Великобритании

уровня гликированного гемоглобина (выше 6,5%) предлагается применять 3 вида комбинации метформина – метформин + сульфонилмочевина, метформин + ингибиторы ДПП-4 или метформин + тиазолидиндион (рисунок 7).

Необходимо подчеркнуть, что не только свойства гипогликемического препарата обуславливают успех в лечении больных сахарным диабетом 2 типа. Ранняя интенсификация, лечение до цели, пожизненное обучение пациентов и членов их семей – вот пути внедрения новейших знаний в практику, от активности использования которых зависит жизнь и качество жизни больных.

НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА КОНТРОЛИРУЕМОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА «ДИА-ДА!»



М.В. Шестакова, д.м.н., профессор, Москва

«Диа-Да!» – такое жизнеутверждающее название имеет российское исследование, проведенное в 2008-2009 годах, в 10 крупнейших российских городах с участием почти 1000 пациентов. Целью исследования была оценка эффективности и безопасности лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа комбинацией ситаглиптин + метформин. В наблюдательную программу были включены пациенты с сахарным диабетом 2 типа старше 18 лет без сахароснижающих препаратов или на монотерапии метформином с уровнем гликемии натощак выше 6,1 ммоль/л или уровнем HbA1c выше 7%. Количество мужчин было практически равно количеству женщин. Большинство пациентов были в возрасте от 40 до 60 лет. Большинство пациентов имели избыточную массу тела. У основной массы пациентов уровень гликированного

гемоглобина был от 7 до 9%. На протяжении всего исследования больные получали комбинированную терапию ситаглиптином 100 мг совместно с метформином.

Дизайн исследования включал 3 визита больных с промежутками между ними в 3 месяца. Во время визитов проводилось измерение HbA1c и гликемии натощак. Общая продолжительность наблюдения составила 6 месяцев.

Уже на втором визите (то есть через 3 месяца от начала терапии) обнаружено среднее снижение уровня HbA1c на 1%. На третьем визите (то есть через полгода от начала терапии) – на 1,7% (статистически достоверное различие) (рисунок 8). Также было отмечено, что степень снижения гликированного гемоглобина зависит от его исходного уровня – чем он выше, тем более выражено снижение (рисунок 9). Максимальное снижение было у пациентов со значением HbA1c выше 10% и составило 7,7%.

Во время программы у пациентов уменьшился показатель гликемии натощак в среднем с 8,8 ммоль/л до 6,1 ммоль/л на третьем визите (статистически достоверно) (рисунок 10).

В этом исследовании также была оценена степень удовлетворенности лечением как пациентов, так и лечивших их докторов по пятибалльной шкале (5 – полное согласие с тезисом, 1 – полное несогласие). Средняя оценка удовлетворенности лечением составила 4,8-4,9 баллов.

Подавляющее большинство пациентов принимали препараты без перерыва (91-92%). Симптомы гипогликемии были отмечены у 2,5% пациентов на втором визите, у 1,2% пациентов – на третьем визите. Нежелательные явления наблюдались только у 2% пациентов на втором визите и у 0,5% на третьем визите. Таким образом, за 6 месяцев кон-

тролируемого лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа с применением комбинации ситаглиптин + метформин:

- среднее снижение HbA1c составило 1,7%;
- 76% пациентов достигли целевого показателя HbA1c меньше или равно 7%;
- гликемия натощак снизилась в среднем с 8,8 на первом визите до 6,1 ммоль/л на третьем визите;
- наблюдалось снижение веса в среднем на 3,8 кг.

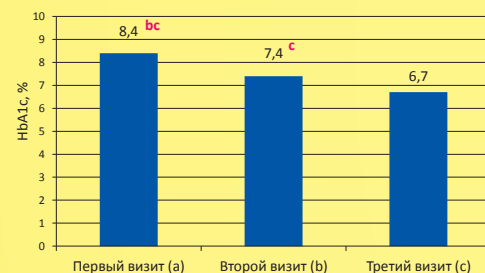


Рисунок 8. Динамика среднего показателя HbA1c

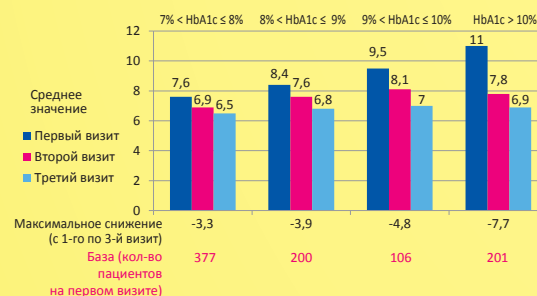


Рисунок 9. Динамика HbA1c по группам

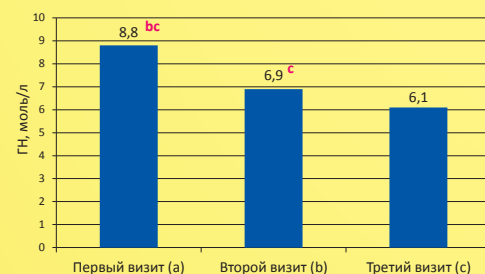


Рисунок 10. Динамика среднего показателя ГН

Материал подготовила О. Татаренко

ЯНУВИЯ®† 100 мг 1 раз в день Усиливает эффекты инкретинов. Улучшает физиологический контроль гликемии.

ЯНУВИЯ является первым ингибитором ДПП-4 – представителем нового класса пероральных препаратов, который обеспечивал устойчивый контроль уровня глюкозы в клинических исследованиях

- Значительное снижение уровня HbA_{1c} в клинических исследованиях благодаря уникальному физиологическому механизму действия¹⁻⁴
- Глюкозозависимый контроль в течение суток¹
- Отсутствие увеличения массы тела и низкая частота гипогликемии³
- В целом хорошая переносимость¹

Назначайте ЯНУВИЮ как для начальной монотерапии, так и в комбинации с метформином, препаратами сульфонилмочевины, глитазонами.

ЯНУВИЯ

(Ситаглиптин)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- беременность, период грудного вскармливания;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- применение у детей моложе 18 лет.

СОСТОРОЖНОСТЬ

Почечная недостаточность

Основной путь выведения препарата ЯНУВИЯ из организма – почечная экскреция. Для достижения таких же плазменных концентраций, что и у пациентов с нормальной выделительной функцией почек, пациентам с умеренной и выраженной почечной недостаточностью, а также пациентам с терминальной стадией ХПН, требующей гемодиализа или перитонеального диализа, требуется проводить коррекцию (снижение) дозы препарата ЯНУВИЯ (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ, Пациенты с почечной недостаточностью).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Не проводилось контролируемых исследований препарата ЯНУВИЯ у беременных женщин, следовательно, нет данных о безопасности его применения у беременных. Препарат ЯНУВИЯ, как и другие пероральные гипогликемические препараты, не рекомендован к применению во время беременности. Отсутствуют данные об экскреции ситаглиптина с молоком. Следовательно, препарат ЯНУВИЯ не должен назначаться в период лактации.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат ЯНУВИЯ в целом хорошо переносится как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. В клинических исследованиях общая частота встречаемости побочных эффектов, а также частота отмены препарата из-за побочных нежелательных явлений, были схожи с таковыми при приеме плацебо.

По данным 4 плацебо-контролируемых исследований (18-24 недели) препарата ЯНУВИЯ в суточной дозе 100-200 мг в качестве моно- или комбинированной терапии с метформином или пиоглитазоном, частота связанных с исследованием препаратов нежелательных явлений не превысила 1% при приеме рекомендуемой терапевтической дозы. Профиль безопасности суточной дозы 200 мг был сравним с профилем безопасности суточной дозы 100 мг. Частота развития гипогликемии при приеме препарата ЯНУВИЯ в суточной дозе 100 мг была сравнима с частотой в группе плацебо (1,2% и 0,9%). Частота побочных реакций со стороны органов желудочно-кишечного тракта в группах лечения

препаратом ЯНУВИЯ и плацебо составила соответственно: боль в животе – 2,3% и 2,1%, тошнота – 1,4% и 0,6%, рвота – 0,8% и 0,9%, диарея – 3,0% и 2,3%. Комбинирование с производными сульфонилмочевины: по данным плацебо-контролируемого исследования при комбинированном лечении препаратами ЯНУВИЯ (100 мг) и глимегирид, или ЯНУВИЯ и глимегирид+метформин, единственным связанным с лечением побочным эффектом, встречающимся с частотой $\geq 1\%$ в группах лечения препаратом ЯНУВИЯ по сравнению с группой плацебо, была гипогликемия (9,5% – ЯНУВИЯ, 0,9% – плацебо).

Стартовая комбинированная терапия препаратами ЯНУВИЯ и метформин: по данным плацебо-контролируемого факториального исследования комбинированной терапии ситаглиптином в суточной дозе 100 мг и метформином в суточной дозе 1000 мг или 2000 мг (ситаглиптин 50/ метформин 500 или 1000 мг x 2 раза) в сутки побочные эффекты с частотой $\geq 1\%$ преобладали в группе комбинированного лечения по сравнению с монотерапией метформином, включая: диарею (ситаглиптин+метформин – 3,5%, метформин – 3,3%), диспепсию (1,3% и 1,1%), метеоризм (1,3% и 0,5%), рвоту (1,1% и 0,3%) и головную боль (1,3% и 1,1%). Частота гипогликемии составила 1,1% и 0,5%, соответственно.

Клинически значимых отклонений показателей жизнедеятельности функций или ЭКГ (включая продолжительность интервала QTc) на фоне лечения препаратом ЯНУВИЯ не наблюдали.

Постмаркетинговые наблюдения:

В ходе постмаркетингового мониторинга дополнительно в список потенциальных побочных эффектов были включены реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, ангионевротический отек, сыпь, крапивница и синдром Стивенса-Джонсона, однако их частота и причинная связь с приемом препарата ЯНУВИЯ установлена не были. Побочные явления, встречавшиеся без причинной связи с приемом препарата ЯНУВИЯ в дозе 100 мг и 200 мг в сутки, но чаще чем при приеме плацебо, с частотой $\geq 3\%$: инфекция верхних дыхательных путей (ЯНУВИЯ 100 мг – 6,8%, ЯНУВИЯ 200 мг – 6,1%, плацебо – 6,7%), назофарингит (ЯНУВИЯ 100 мг – 4,5%, ЯНУВИЯ 200 мг – 4,4%, плацебо – 3,3%), головная боль (ЯНУВИЯ 100 мг – 3,6%, ЯНУВИЯ 200 мг – 3,9%, плацебо – 3,6%), диарея (ЯНУВИЯ 100 мг – 3,0%, ЯНУВИЯ 200 мг – 2,6%, плацебо – 2,3%), артралгия (ЯНУВИЯ 100 мг – 2,1%, ЯНУВИЯ 200 мг – 3,3%, плацебо – 1,8%).

Общая частота развития гипогликемии у пациентов, получающих препарат ЯНУВИЯ, была сходна с таковой при приеме плацебо (ЯНУВИЯ 100 мг – 1,2%, ЯНУВИЯ 200 мг – 0,9%, плацебо – 0,9%).

Частота встречаемости некоторых побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме препарата ЯНУВИЯ в обеих дозировках была схожа с таковой при приеме плацебо, за исключением более частой тошноты при приеме препарата ЯНУВИЯ в дозе 200 мг в сутки: боль в

животе (ЯНУВИЯ 100 мг – 2,3%, ЯНУВИЯ 200 мг – 1,3%, плацебо – 2,1%), тошнота (ЯНУВИЯ 100 мг – 1,4%, ЯНУВИЯ 200 мг – 2,9%, плацебо – 0,6%), рвота (ЯНУВИЯ 100 мг – 0,8%, ЯНУВИЯ 200 мг – 0,7%, плацебо – 0,9%), диарея (ЯНУВИЯ 100 мг – 3,0%, ЯНУВИЯ 200 мг – 2,6%, плацебо – 2,3%).

Изменения лабораторных показателей

Частота отклонений лабораторных показателей была сравнимой в группах лечения препаратом ЯНУВИЯ в суточной дозе 100 мг и в группах плацебо. Во всех клинических исследованиях отмечали небольшое увеличение содержания лейкоцитов (приблизительно на 200/мкл по сравнению с плацебо, средний уровень 6600/мкл), обусловленное увеличением количества нейтрофилов. Это изменение клинической значимости не имеет.

Анализ клинических исследований препарата показал небольшое увеличение мочевой кислоты (приблизительно на 0,2 мг/дл по сравнению с плацебо, средний уровень 5-5,5 мг/дл) у пациентов, получающих препарат ЯНУВИЯ в дозе 100 и 200 мг в сутки. Случаев развития подагры зарегистрировано не было.

Наблюдалось небольшое уменьшение активности общей щелочной фосфатазы (приблизительно на 5 МЕ/л по сравнению с плацебо; средний уровень 56-62 МЕ/л), частично связанное с небольшим уменьшением костной фракции щелочной фосфатазы.

Перечисленные изменения лабораторных показателей не считаются клинически значимыми.

СОСЫБЕ УКАЗАНИЯ

Гипогликемия. По данным клинических исследований препарата ЯНУВИЯ частота возникновения гипогликемии при монотерапии или комбинированной терапии с препаратами, не вызывающими гипогликемию (метформин, пиоглитазон), была сопоставима с частотой развития гипогликемии в группе плацебо. При комбинировании препарата ЯНУВИЯ с производными сульфонилмочевины, вызывающими гипогликемию, частота сульфонилмочевинной гипогликемии (как и в случае комбинирования других гипогликемических средств с производными сульфонилмочевины) в группе комбинированного лечения была выше, чем в группе плацебо (см. ПОВЕДЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ). То, с целью снижения риска развития сульфонилмочевинной гипогликемии дозу производного сульфонилмочевины следует уменьшать (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ).


Применение у лиц пожилого возраста.

В клинических исследованиях эффективность и безопасность препарата ЯНУВИЯ у пожилых пациентов (≥ 65 лет, 409 пациентов) были сравнимы с этими показателями у пациентов моложе 65 лет. Коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется. Пожилые пациенты чаще склонны к развитию почечной недостаточности. Соответственно, как и в других возрастных группах необходима коррекция дозы у пациентов с выраженной почечной недостаточностью (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ).

Перед началом терапии, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по препарату.

Список литературы

1. Worldwide Product Circular, Merck & Co., Inc., 2006. 2. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. for the Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006;29:2638-2643.
3. Nauck M, Meininger G, Sheng D, et al. for the 024 Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9:194-205. 4. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29:2632-2637.

 **MSD** ЯНУВИЯ® – Зарегистрированный товарный знак компании Merck Sharp & Dohme Corp., подразделения Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США.

Офис в Москве: 121059, площадь Европы, д. 2, гостиница «Славянская-Рэдиссон», Южное крыло, 2-й этаж.
Тел.: (495) 941-82-75; факс: (495) 941-82-76

Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США.
Все права защищены. 25-Feb-2012 JAN-2008-RUCB-015-(W-1232205)-JA (Resub 0)

1 раз в день 
Янuvia®
(ситаглиптин, MSD)

Усиливает эффекты инкретинов.
Улучшает физиологический контроль.

РОЛЬ И МЕСТО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО В УПРАВЛЕНИИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

25 мая 2010 года в рамках прошедшего в Москве V диабетологического конгресса при поддержке компании Abbott Nutrition состоялся научный симпозиум, посвященный специализированному медицинскому питанию для больных сахарным диабетом 2 типа. Был представлен первый продукт специализированного медицинского питания в этой области – Глюцерна® SR, который обеспечивает контроль диабета: оказывает благоприятное действие на уровень глюкозы крови, состояние сердечно-сосудистой системы и массу тела.

МНОГОФАКТОРНОЕ УПРАВЛЕНИЕ САХАРНЫМ

Последние 10-15 лет в мире наблюдается распространение двух параллельных эпидемий, связанных с изменением образа жизни, – эпидемии диабета и эпидемии ожирения. Так, с 1994 по 2004 гг. (всего лишь за одно десятилетие) распространенность диабета увеличилась с 4% до более чем 6%, а распростра-

ненность ожирения ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$) – с 10% до более чем 25%.

При сахарном диабете (СД) 2 типа существуют два основных дефекта – инсулинорезистентность и дефицит секреции инсулина, т.е. дисфункция β -клеток поджелудочной железы. В соответствии с современной гипотезой усиления (Robertson R.P., 2005), дисфункция β -клеток вызывает снижение секреции инсулина, а инсулинорезистентность вызывает ослабление действия инсулина. Вместе эти факторы приводят к гипергликемии и развитию глюкозотоксичности в организме. Глюкозотоксичность в свою очередь дополнительно повреждает β -клетки поджелудочной железы, замыкая порочный круг и вызывая прогрессирование заболевания (рисунок 1).

Нормальный уровень глюкозостимулированной секреции инсулина (ГССИ) сохраняется при условии уровня гликемии натощак меньше 5,6 ммоль/л (100 мг%). При более выраженной гликемии натощак функция β -клеток начинает существенно страдать и ГССИ снижается. При уровне гликемии натощак выше чем 6,4 ммоль/л (114 мг%) ГССИ полностью исчезает – β -клетки перестают «видеть» глюкозу.

Патогенез развития сахарного диабета включает наличие таких патологических факторов, как хроническая гипергликемия, глюкозотоксичность, ожирение, инсулинорезистентность, повышенный уровень свободных жирных кислот, нарушение липидного обмена, на-

рушение эндотелиальной функции сосудов, нарушение свертывающей системы крови (рисунок 2). Поэтому, чтобы успешно лечить или предупредить развитие патологии, необходимо применять так называемое многофакторное управление сахарным диабетом 2 типа.

Гипергликемия является ключевым фактором патогенеза сахарного диабета 2 типа, который ответственен за неуклонное прогрессирование этого заболевания. Действительно, известно, что риск развития инфаркта миокарда, инсульта, микрососудистых событий и смертность значимо ассоциированы с гипергликемией. Вот лишь некоторые результаты проспективных исследований: частота летальных исходов у лиц без СД с высоким уровнем холестерина на 50% ниже, чем у пациентов с наличием СД и низким уровнем холестерина (Stamler J. et al., 1993); риск развития язвенных поражений и ампутации стоп у больных сахарным диабетом 2 типа намного выше (25%), чем в общей популяции (Singh N. et al, 2005); средняя продолжительность жизни после ампутации у пациентов с сахарным диабетом почти в 2 раза короче, чем у пациентов без диабета – 27 мес. и 46,7 мес. соответственно ($p < 0,01$) (Schofield C.J. et al., 2006). Согласно результатам британского проспективного исследования (UKPDS Group, 1998), основными причинами смерти больных сахарным диабетом являются инфаркт миокарда, инсульт и другие состояния.

Гипергликемия, возникающая при сахарном диабете 2 типа, является



А.С. Аметов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии РМАПО, Москва

МЕДИЦИНСКОГО ПИТАНИЯ

вторичной причиной дефектов на уровне β -клеток поджелудочной железы, что способствует прогрессированию и усугублению клинического течения заболевания. Исходя из этого можно говорить, что сахарный диабет 2 типа вызывает волну поражений в почке, нервах, сосудистой стенке, β -клеток поджелудочной железы. Поражение

глобина (рисунок 3). С этой целью пациенту рекомендуется в первую очередь изменить свой образ жизни. Без пожизненной диетотерапии, адекватной физической активности и снижения веса невозможно успешное управление сахарным диабетом 2 типа. Медикаментозная терапия включает большое количество препаратов



Рисунок 1. Порочный круг прогрессирования инсулинорезистентности и повреждения β -клеток

ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

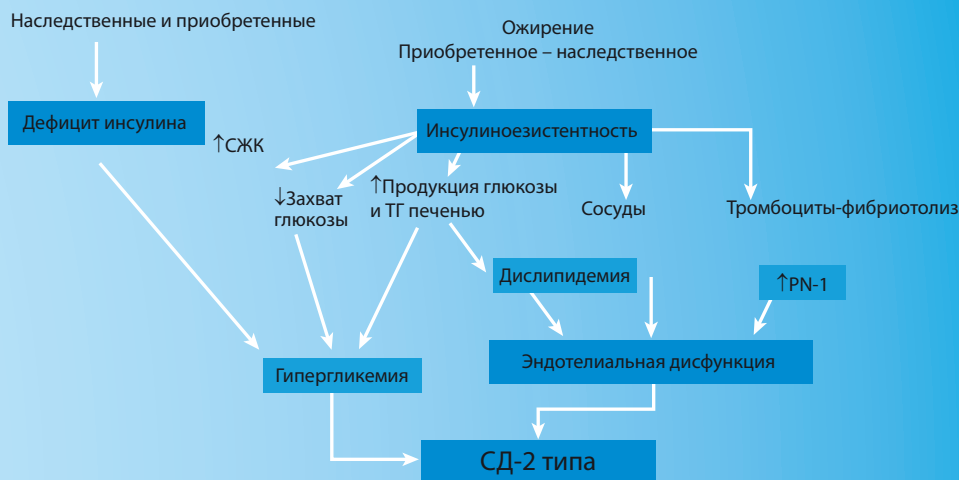
β -клеток под воздействием высокого уровня гликемии является таким же осложнением сахарного диабета, как и ретино-, нефропатия и др. (Robertson P., 2009).

В настоящее время применительно к целям гликемического контроля используется модель под названием Трилогия 7 (Monnier L., 2009) – целью терапии является достижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7%, уровня гликемии натощак менее 7 ммоль/л и уровня постпрандиальной гликемии также менее 7 ммоль/л.

Оптимальное лечение сахарного диабета 2 типа означает хороший контроль гипергликемии и терапию дисметаболического синдрома с тем, чтобы предупредить микро- и макрососудистые осложнения.

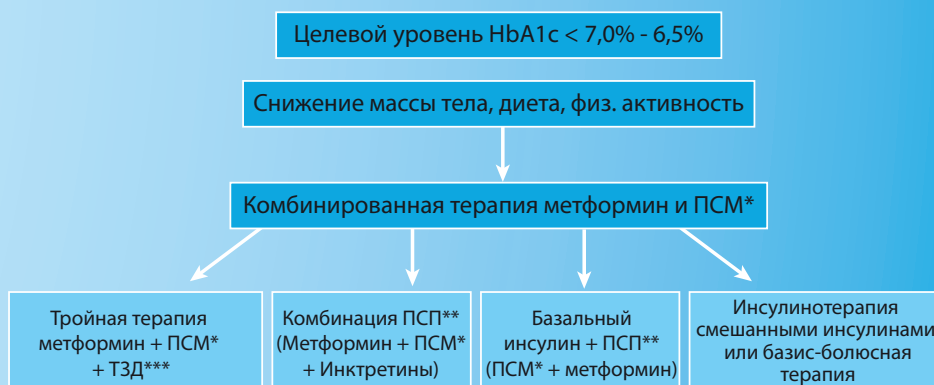
В 2004 г. Selvin E. и соавт. представили результаты крупного мета-анализа, включающего несколько десятков исследований с участием нескольких десятков тысяч пациентов, демонстрирующего связь уровня HbA1c и сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете. Было обнаружено, что снижение концентрации гликированного гемоглобина даже на 1% приводит к снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний на 18%, ишемической болезни сердца (ИБС) на 13%, фатальной ИБС на 16%, инсульта на 17%, атеросклероза периферических сосудов на 28%.

Современный интенсивный подход в терапии при сахарном диабете 2 типа основан на достижении целевого уровня гликированного гемо-



Адаптировано-YM-Jrvinen H.In: Textbook of Diatales 1. 3rd ed. Outood UC Blackwell: 2003-22. 1-22.19.

Рисунок 2. Патогенез сахарного диабета 2 типа



* ПСМ – препараты сульфонилмочевины; ** ПСП – пероральные сахароснижающие препараты; *** ТЗД – тиазолидиндионы.

Рисунок 3. Современный подход в антидиабетической терапии при сахарном диабете 2 типа

разных классов. В связи с многофакторностью заболевания, пациентам с сахарным диабетом приходится

принимать до 200 таблеток в неделю, что может значительно снизить их приверженность лечению.

РОЛЬ РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ



Л.Ю. Моргунов, д.м.н., профессор, заведующий отделением эндокринологии городской клинической больницы №20, Москва

По оценкам Международной Федерации сахарного диабета (IDF), среди взрослого населения сахарным диабетом страдает 285 млн человек (2010 г.). Причины этой эпидемии – старение населения, нездоровое питание, избыточная масса тела и ожирение, сидячий образ жизни. Диабет входит в так называемый смертельный квартет (метаболический синдром), включающий также и ожирение, артериальную гипертензию и дислипидемию. По данным IDF (2009 г.), к 2050 году население мира составит 8,4 млрд человек, число пациентов с сахарным диабетом – 438 млн человек, или каждый 19-й житель Земли.

В лечении сахарного диабета принято выделять «три кита»: рациональное питание, физическая нагрузка и лекарственная сахароснижающая терапия.

К сожалению, большинство пациентов с сахарным диабетом 2 типа –

это пожилые люди, поэтому физическую нагрузку приходится ограничивать. В связи с этим еще больше возрастает роль диетотерапии. Еще в вышедшей в 1936 году книге «Основы эндокринологии» под редакцией профессора Н.А. Шершевского есть такие строчки: «Со стороны больного требуется строгое соблюдение устанавливаемого врачом режима питания, а также определение индивидуальной толерантности диабетика к углеводам (способности усваивать определенное количество углеводов)».

Говоря о диетотерапии при сахарном диабете, необходимо определить основные ее термины – «калория» и «гликемический индекс». Калорией называется единица количества тепла, необходимого для нагревания 1 грамма воды на 1 градус Цельсия при давлении в 1 атмосферу. Это исключительно физическое понятие, не применимое

к живому существу. Гликемический индекс – это показатель, отражающий скорость расщепления и преобразования в глюкозу углеводов, содержащихся в том или ином продукте. Чем быстрее расщепляется продукт, тем выше его гликемический индекс. За эталон принята глюкоза, гликемический индекс которой равен 100. Например, калорийность пива – 50 ккал на 100 г, гликемический индекс пива – 110. Калорийность черного шоколада – 550 ккал на 100 г, а гликемический индекс – всего 22.

Важным показателем является вариабельность гликемии, то есть «разброс» уровня гликемии у одного и того же пациента в течение суток в зависимости от питания и сахароснижающей терапии. Высокая вариабельность гликемии повышает риск развития сосудистых осложнений и риск смерти и зависит от состояния пациента (диабет, стресс), приема лекарственных препаратов (тип, доза, кратность), диеты (количество и тип углеводов, запрещенные продукты). Применение специализированного медицинского питания является эффективным методом сглаживания широких колебаний уровня глюкозы крови.

Рекомендации Американской ассоциации диабета (ADA) по питанию (версия 2008 года) включают следующее:

- пациенты с сахарным диабетом должны получать индивидуализированное лечебное питание, необходимое для достижения целей терапии;
 - для снижения массы тела могут быть эффективны низкоуглеводные диеты;
 - важными компонентами программ снижения массы тела являются физическая активность и модификация поведения.
- Критериями эффективности диеты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа являются:
- снижение веса (на 300 г в неделю);
 - снижение артериального давления;

С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

- уменьшение дозы принимаемых гипотензивных препаратов;
- снижение уровня гликемии;
- уменьшение признаков гиперинсулинемии.

Стандартная диета у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в большинстве случаев не эффективна. Это связано со следующими факторами:

- использование продуктов с высоким гликемическим индексом;
- недостаточная сила воли;
- отсутствие идеального сахароснижающего препарата, имитирующего нормальную секрецию инсулина;
- диетология отстает от фармакотерапии.

Гликемическая вариабельность объясняет, почему неэффективны обычные диеты. После еды повышается уровень глюкозы, пациент принимает сахароснижающий препарат и получает гипогликемию. Вслед за ней появляется ощущение голода, увеличивается объем пищи, растет масса тела, уровень гипергликемии, увеличивается неэффективность диетических мероприятий.

Академик, эндокринолог В.Г. Баранов еще в 1966 году обратил внимание на проблему гликемической вариабельности у больных сахарным диабетом. Он писал: «У больных, у которых при диете достигнут нормальный уровень гликемии натошак и устранена глюкозурия и эти показатели стойко держатся 7-14 дней, следует проверить дневные колебания крови, измеряя их с 2-3-4 часовыми интервалами...». Баранов предложил использовать метод перераспределения продуктов питания для пациентов с отдельными эпизодами повышения гликемии – уменьшить прием особенно богатых углеводами продуктов в часы повышения глюкозы в крови и увеличить их прием в часы более низкой гликемии. Даже столь небольшие коррективы питания способны оказать хороший терапевтический эффект.

Идеальный пищевой продукт, который необходим больным сахарным

диабетом, должен включать:

- медленно перевариваемые углеводы;
- высокое содержание мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК);
- пищевые волокна;
- микроэлементы и витамины.

Натурального пищевого продукта, соответствующего всем требованиям к питанию больных сахарным диабетом, к сожалению, нет в природе. Однако есть специализированный продукт под названием Глюцерна® SR, полностью соответствующий требованиям к идеальному пищевому продукту для больных сахарным диабетом.


Продукт Глюцерна® SR создан для замены приемов пищи у больных сахарным диабетом. Состав продукта разработан для улучшения контроля концентрации глюкозы в крови на основании научных данных. Специально подобранные углеводы в его составе обеспечивают ограничение постпрандиального подъема глюкозы и снижение HbA1c. Глюцерна® SR содержит МНЖК, способствующие оптимизации липидного профиля, и пищевые волокна, способствующие поддержанию нормального функционального состояния кишечника.

Преимущества продукта Глюцерна® SR включают в себя также следующее:

- 20-летний опыт применения;

- может использоваться в любом возрасте*, при любом типе диабета, при любом проявлении метаболического синдрома, при любом состоянии жевательного аппарата;
- насыщение наступает быстро и длится достаточно долго;
- гликемический индекс – 19;
- высокая приверженность к лечению;
- хороший вкус.

Натуральные продукты с низким гликемическим индексом (20-22), во-первых, недешевы (сливы, вишня, грейпфруты и др.), а во-вторых, их потребление не позволит больному столь же быстро и надолго насытиться, как при потреблении специализированного медицинского питания – продукта Глюцерна® SR. Итак, необходимо ли специализированное медицинское питание:

- да, и надо его широко применять и внедрять;
- да, надо развивать это направление дальше путем создания новых продуктов;
- необходимы исследования сочетанного применения Глюцерны SR с инсулиновыми аналогами, метформином, ингибиторами ДПП-4;
- безусловно, необходима господдержка в виде программы обеспечения пациентов с сахарным диабетом такими необходимыми для них специализированными продуктами. 



*детям – по рекомендации врача

ПРЕИМУЩЕСТВА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА



Н.А. Черникова, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии РМАПО, Москва

Обсуждая тему специализированного медицинского питания, необходимо дать определения основным терминам, о которых пойдет речь. Биологически активные добавки к пище – это дополнительный источник некоторых отдельных макро- и/или микронутриентов. Медицинское питание – это полноценный и сбалансированный источник всех основных микро- и макронутриентов с определенными терапевтическими эффектами. Медицинское питание в комплексной терапии сахарного диабета включает в себя 3 уровня воздействия: первичный уровень применим у пациентов с ожирением

и предиабетом, вторичный – для метаболической компенсации СД и третичный – для замедления развития и лечения осложнений СД.

Оптимальный продукт специализированного медицинского питания для комплексной терапии СД должен соответствовать следующим основополагающим критериям:

- специально разработанный углеводный состав, направленный на коррекцию постпрандиальной гликемии и вариабельности уровней гликемии;
- оптимизированный жировой состав, направленный на оптимизацию липидного профиля (больше МНЖК, значительно меньше насыщенных жиров, отсутствие трансжиров);
- специально подобранные нутриенты (пищевые волокна, казеинаты и др.), способствующие снижению массы тела.

Терапевтические эффекты специализированного медицинского питания Глюцерн® SR, обусловленные его составом, можно представить как 4 основных направления:

- медленно усвояемые углеводы (Фиберсол) имеют низкий гликемический индекс и оказывают положительное воздействие на постпрандиальную гликемию;
- фруктоза катализирует печеночный метаболизм глюкозы;
- МНЖК позволяют поддерживать нормальный уровень липидов;
- пребиотики и пищевая клетчатка способствуют здоровью кишечника и улучшают липидный профиль.

Как известно, обычные сахара и обычные крахмалы (мальтодекстрин) имеют высокий гликемический индекс (70%) и быстро усваиваются. Фиберсол в составе Глюцерны SR является улучшенным мальтодекстрином – амилаза не может разрушить усиленные связи в Фиберсоле, поэтому глюкоза всасывается в кровь медленнее. Гликемический индекс (ГИ) этого продукта равен всего 19%.

Низкий ГИ помогает снизить уровень глюкозы в крови. Так, метаанализ 14 исследований с участием

365 пациентов и длительностью наблюдения от 2 до 52 недель показал, что диеты с низким ГИ достоверно снижают уровень HbA1c на 0,43% по сравнению с диетами, включающими продукты с обычным или высоким ГИ.

Низкое содержание насыщенных жиров и высокое содержание МНЖК в питании приводит к снижению постпрандиального уровня триглицеридов, снижению уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), повышению уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижению резистентности сосудов.

Кроме того, известно, что медленно перевариваемые углеводы, мононенасыщенные жирные кислоты вызывают усиление секреции глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) в кишечнике, который в свою очередь усиливает секрецию инсулина, снижает секрецию глюкагона, оказывает защитное влияние на функцию β -клеток, вызывает снижение уровня глюкозы в крови.

Пищевые волокна способствуют поддержанию нормального функционального состояния ЖКТ, в том числе оказывают благоприятное воздействие на микрофлору кишечника.

Состав и режим применения Глюцерны SR представлены в таблице 1.



МЕДИЦИНСКОГО ПИТАНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ


Основное в режиме применения Глюцерны SR – это ежедневный регулярный прием. Возможны варианты в зависимости от целей терапии. Если целью является снижение массы тела, то необходима замена продуктом одного из приемов пищи. Если цель терапии заключается в снижении уровня variability гликемии, то Глюцерна SR принимается в качестве перекуса между основными приемами пищи. Глюцерна SR – хорошо изученный продукт, опыт его применения достигает уже двух десятилетий. Одно из исследований действия Глюцерны SR было проведено под руководством Morohoshi Y. и с участием Американской Диабетической Ассоциации (ADA) (2009). Было обнаружено, что применение специализированного медицинского питания у пациентов с сахарным диабетом 2 типа приводит к достоверному значительному снижению гликемической variability по сравнению со стандартным питанием (более чем в 2 раза). Tatti с соавт. в 2007 году исследовали влияние Глюцерны SR на гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Пациенты, получавшие продукт в качестве перекусов трижды в день по 100 мл, показали значительно лучший гликемический контроль, чем пациенты, получавшие обычную диету (рисунок 4). Только что закончилось российское открытое пилотное исследование,

проведенное на базе кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии РМАПО под названием «Роль и место специализированного медицинского питания в комплексной терапии сахарного диабета». В исследование были включены 10 пациентов с сахарным диабетом (7 из них с СД 2 типа и 3 – с СД 1 типа). В исходном состоянии и через 1 мес. проводили измерение массы тела, окружности талии и бедер, уровня глюкозы крови натощак и через 2 часа после еды, HbA1c, инсулина, индекса HOMA-IR, липидов и артериального давления. Для оценки variability гликемии всем включенным в исследование пациентам проводили исходно и через 1 мес. суточное мониторирование глюкозы (CGM). После исходного обследования пациенты в течение 30 дней употребляли лечебное питание (Глюцерна® SR, 230 мл) – вечером в качестве замены ужина для больных сахарным диабетом 2 типа и замены позднего ужина для больных сахарным диабетом 1 типа. В конце исследования все пациенты заполнили анкеты по оценке длительности периода насыщения и вкусовым предпочтениям. Результаты исследования показали следующее:

- значимое ($p < 0,05$) снижение постприандальной гликемии на 1,3 ммоль/л в сравнении с исходной;
- достоверное снижение гликемии натощак на 1,7 ммоль/л в сравнении с исходной;

Таблица 1. Состав и режим применения Глюцерны SR	
Энергетическая ценность, ккал	206
Белки, г	10,7
Жиры, г	7,8
Углеводы, г	26,0
из них фруктоза, г	6,8
Мальтитол, г	6
Режим приема: ежедневно 1-2 упаковки в качестве замены 1-2-х приемов пищи (например, завтрака или ужина)	

- достоверное повышение ЛПВП на 0,32 ммоль/л в сравнении с исходным;
- достоверное снижение массы тела на 2,7 кг в сравнении с исходным;
- достоверное снижение окружности талии на 2,8 см в сравнении с исходным;
- достоверное снижение окружности бедер на 4,5 см в сравнении с исходным;
- значительное снижение стандартного отклонения как важного показателя variability гликемии – 1,46 ммоль/л по сравнению с исходным 2,03 ммоль/л.

По результатам исследования, 60% пациентов отметили длительность чувства насыщения после приема Глюцерны SR 3-4 часа, 30% – 2-3 часа и только 10% – 1-1,5 часа. Опрос пациентов по вкусовым предпочтениям показал, что 70% опрошенных больных предпочитали Глюцерну SR со вкусом шоколада, 25% – с клубничным вкусом и 5% – вкус ванили. 



Результаты мониторинга глюкозы крови по CGM. Пример:

Глюцерна SR, 100 мл в промежутках между приемами пищи (рано утром, в середине дня, вечером)



Методы: Субъекты (n=12) с СД 1 типа употребляли стандартное питание в течение 2 дней

В течение следующих 2 дней участники исследования употребляли Глюцерну SR в промежутках между приемами пищи

Tatti et al, Oct, 2007

Рисунок 4. Влияние Глюцерны SR на гликемический контроль у пациентов с СД 1-го типа

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮЦЕРНЫ SR У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



Х.Х. Шарафетдинов, д.м.н.,
заведующий отделением болезней обмена веществ
клиники НИИ питания РАМН, Москва

Не вызывает сомнения, что диетотерапия – это необходимая составная часть комплексного лечения сахарного диабета 2 типа. Это многофакторный метод терапевтического воздействия, который оказывает положительное влияние на показатели углеводного, липидного и жирового обмена. Диетотерапия потенцирует действие медикаментозной терапии, способствует снижению риска развития и прогрессирования диабетических осложнений при сахарном диабете, улучшению качества жизни пациента. Кроме того, диетотерапия снижает экономические затраты на

оказание медицинской и социальной помощи. Диетотерапия – важная составная часть комплекса лечебных мероприятий при поздних хронических осложнениях сахарного диабета.

Однако результаты наших исследований показали, что только 7% больных сахарным диабетом 2 типа соблюдают диетические рекомендации в полном объеме, с достижением целевых значений гликемии. Можно однозначно сказать, что нарушение сбалансированности питания – один из факторов, который снижает эффективность врачебных профилактических мероприятий при сахарном диабете 2 типа.

Одним из подходов к оптимизации диетотерапии является использование специализированных продуктов для медицинского питания. В течение последних лет был проведен ряд исследований, которые доказали, что Глюцерна SR приводит к меньшему повышению уровня постпрандиальной гликемии. Так, это было показано в рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами Fix (2001) (рисунок 5) и открытом параллельном контролируемом исследовании, проведенным под руководством Шарафетдинова Х.Х. (2009) (рисунок 6).

Вышеуказанные исследования показали, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа потребление Глюцерны SR по сравнению со стандартной пищевой нагрузкой сопровождается значительно меньшим повышением уровня постпрандиальной гликемии и достоверно меньшей площадью под гликемической кривой. Применение Глюцерны SR позволяет оптимизировать гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Кроме повышения контроля уровня глюкозы в крови, различные исследователи определили, что включение Глюцерны SR в комплексную терапию сахарного диабета 2 типа снижает риск развития

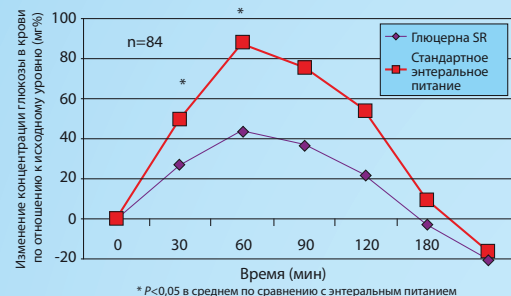


Рисунок 5. Постпрандиальная гликемия: анализ эффективности Глюцерны SR и стандартного энтерального питания (Fix, 2001)

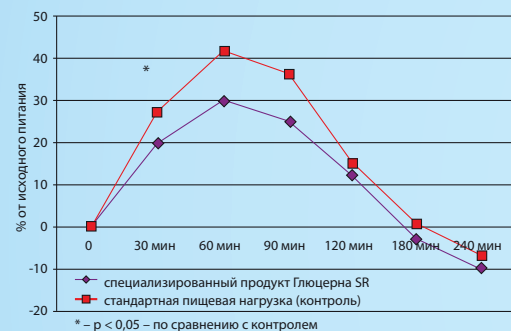


Рисунок 6. Постпрандиальная гликемия: анализ эффективности Глюцерны SR и стандартной пищевой нагрузки (Шарафетдинов Х.Х. с соавт., 2009)

сердечно-сосудистых осложнений и позволяет контролировать массу тела пациента. Это было показано в исследовании Sun (2008) (24-недельное, проспективное, рандомизированное, контролируемое), Tatti, Di Mauro (2010) (24-недельное, проспективное, рандомизированное, контролируемое), Вискуновой А.А., Шарафетдинова Х.Х., Плотниковой О.А. (2010) (12-недельное, проспективное, рандомизированное, контролируемое).

Заключение:

- Глюцерна® SR в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа не только улучшает гликемический профиль, но и позволяет контролировать массу тела пациента.
- Использование Глюцерны SR открывает новые возможности для многофакторного управления сахарным диабетом 2 типа, снижая риск сосудистых осложнений, улучшая качество жизни пациентов.

Материал подготовила О. Татаренко

ТРИ КЛЮЧЕВЫХ ЭФФЕКТА

- 1 Снижает постпрандиальный пик глюкозы¹
- 2 Снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений²
- 3 Помогает контролировать массу тела пациента³

ДОКАЗАННЫЙ РЕЗУЛЬТАТ – КОНТРОЛЬ ДИАБЕТА РАДИ ЖИЗНИ

¹ Fix BM, Lowe W, Cockram DB, et al. Effect of a liquid nutritional supplement containing a novel carbohydrate system on glucose tolerance in subjects with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab.* 2001; 45 (suppl 1): 277.

² Kris-Etherton PM, Pearson TA, Wan Y, et al. High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70: 1009-1015.

³ Ross Products Division AL. Study BJ19. Columbus, OH 2002.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ И АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ:

23-26 мая 2010 г. в Москве в Российской академии наук прошел V Всероссийский диабетологический конгресс.

В работе конгресса приняли участие более 900 специалистов из 86 регионов России, также прозвучали доклады зарубежных специалистов. В рамках мероприятия 25 мая состоялся научный симпозиум при поддержке компании «Вёрваг Фарма», посвященный периферической и автономной нейропатии, а также поиску алгоритмов для практической работы. С докладами выступили И.В. Гурьева, кафедра эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования, и И.А. Строков, кафедра нервных болезней ММА им. Сеченова.

РОЛЬ ПРОДУКТОВ КОНЕЧНОГО ГЛИКИРОВАНИЯ В РАЗВИТИИ

В настоящее время установлено, что огромную роль в развитии поздних осложнений сахарного диабета играют продукты конечного гликирования (КПГ). Это модифицированные белки, которые образуются в основном вследствие гипергликемии. Они так же носят название гликотоксинов – веществ, крайне насыщенных активными радикалами и представляющих собой оксиданты.

Существует два источника образования продуктов конечного гликирования. Первый путь – пищевой. Образованию КПГ спо-

собствует кулинарная обработка пищи, особенно воздействие высоких температур. А так же воздействие никотина во время курения и неблагоприятных факторов внешней среды. Содержание КПГ неодинаково в различных продуктах. Основным источником является сливочное масло, майонез, сыр, орехи. Малым содержанием КПГ отличаются овощи, хлебобулочные изделия и молоко (таблица 1).

В последние годы пищевые технологи и эндокринологи в различных лабораториях, особенно в США, активно занимаются изучением продуктов конечного гликирования. И было обнаружено, что термическая обработка пищи оказывает огромное влияние на количество этих продуктов. Чем выше температура и дольше проходит кулинарная обработка, тем выше уровень вредных веществ в готовом блюде. Также было доказано, что после употребления человеком жареной пищи, в его организме регистрируется чрезвычайно высокий уровень продуктов-оксидантов, определяются молекулы адгезии, факторы, повреждающие эндотелий, и различные цитокины. Также на фоне употребления такой пищи заметно снижается уровень лептина и адипонектина, что косвенно указывает не только на нарушение микроциркуляции, но и сигнализирует об адипоцитарной дисфункции. А это уже прямой путь к развитию инсулинорезистентности.

Что же касается второго, эндогенного пути, то в его основе лежит хроническая гипергликемия. Накопление КПГ в данной ситуации связано с тем, что при гипергликемии нарушается нормальная последовательность биохимических превращений глюкозы. Так, за счет образования супероксида в митохондриях, тормозится работа фермента глицеропептид-фосфатдегидрогеназы, что приводит к накоплению промежуточных, вредных продуктов обмена глюкозы.

Научно установлено, что люди с повышенным уровнем КПГ меньше поддаются лечению и больше страдают от поздних осложнений диабета. Подтверждением этому служит такое понятие, как гипергликемическая память. В качестве доказательства приводятся исследования двух групп людей. В первой уровень КПГ был выше, чем во второй. Все пациенты получали примерно одинаковое лечение, но после обследования, проведенного через несколько лет, были получены следующие данные. У пациентов первой группы был выявлен более высокий уровень поздних осложнений сахарного диабета. Это объясняется как раз таки гипергликемической памятью. Она основывается на накоплении КПГ в клетках и образовании в них продуктов оксидативного стресса. Это приводит к труднообратимым изменениям, которые спустя несколько лет продолжают ухудшать течение болезни, способствуя появлению осложнений.



И.В. Гурьева,


кафедра эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования; Федеральное бюро медико-социальной экспертизы

АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ

Таким образом, можно сделать вывод, что влияние продуктов конечного гликирования чрезвычайно важно. Они тесно связаны с образованием цитокинов и развитием митохондриального стресса, с мощным синтезом свободных жирных кислот и оксидации липопротеинов в эндотелии

дуктов гликирования. Экспериментально была доказана его эффективность в замедлении прогрессирования осложнений сахарного диабета. И в настоящее время препарат используется в лечении диабетической невропатии.

Бенфотиамин – основное дейст-

ход, состоящий из правильной диеты и назначения препаратов, снижающих образование КПП в организме, в частности препарата Мильгамма композитум, содержащего бенфотиамин, могут значительно улучшить прогноз пациентов, страдающих сахарным диабетом. 

ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

сосудистой стенки. Эндотелиальная дисфункция и нарушение дилатации мелких сосудов приводит к гибели клеток и раннему прогрессированию хронических осложнений сахарного диабета. Выявление уровня КПП – это эффективное и достоверное прогнозирование риска развития поздних осложнений. 18-летнее популяционное проспективное исследование показало, что уровень этих продуктов коррелирует с уровнем смертности при сахарном диабете.

Как же мы можем достигнуть контроля за образованием конечных продуктов гликирования? В первую очередь, по данным профессора Глоссара, успеху способствует соблюдение правильной диеты. То есть, если мы на 50% снизим содержание этих продуктов в пищевом рационе, то автоматически уменьшим их количество в крови.

Так же важен и второй путь – необходимо попробовать уменьшить эндогенное образование конечных продуктов гликирования. Чем раньше и строже осуществляется этот контроль, тем выше вероятность отдалить развитие микрососудистых повреждений.

В настоящее время на первое место среди ингибиторов конечных продуктов гликирования выходит активатор транскетолазы – бенфотиамин. Бенфотиамин – это предшественник тиаминпирозинфосфата. Обладает повышенной биодоступностью и блокирует образование неферментных про-

вующее вещество препарата Мильгамма композитум. У этого препарата – большое будущее. Уже существуют экспериментальные подтверждения преимуществ воздействия комбинации бенфотиамина с другими препаратами. В частности, опубликовано исследование о комбинированном воздействии бенфотиамина и α -липовоевой кислоты. Такое мощное комбинированное воздействие восстанавливает простаглицлицинтасу в эндотелии у больных сахарным диабетом 1 типа. В исследование вошло 9 пациентов, и 4 недели лечения фактически почти до нормы восстановили содержание простаглицлицинтасу в эндотелии (рисунок 1).

В заключение еще раз хочется подчеркнуть, что чем раньше мы с вами будем компенсировать диабет, чем раньше будем назначать дополнительные вещества, которые блокируют образование КПП, тем на более долгий срок мы отсрочим поздние осложнения заболевания. Комплексный под-

Таблица 1. Содержание КПП в некоторых пищевых продуктах	
Сливочное масло	265 кЕД/г
Растительное масло	120 кЕД/г
Майонез	94 кЕД/г
Сыр	87 кЕД/г
Жареный миндаль	66 кЕД/г
Куриное мясо	61 кЕД/г
Хлеб, овощи, молоко	1 кЕД/г

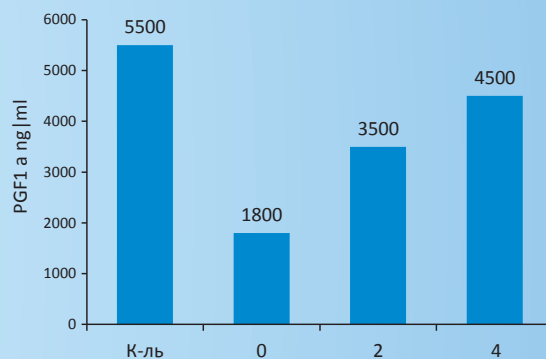


Рисунок 1. Бенфотиамин и α -липовая кислота восстанавливают простаглицлицинтасу в эндотелии у больных сахарным диабетом 1 типа



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ



И.А. Строкос,

кафедра нервных болезней ММА им. И.М. Сеченова

В последние годы были проведены исследования, касающиеся влияния α-липоевой кислоты на основные показатели и основные характеристики диабетической полиневропатии. В частности, исследование Sydney, в котором приняло участие 120 человек. Длительность лечения составила 3 недели. Альфа-липоевая кислота вводилась больным в вену в дозе 600 мг, было сделано 15 инфузий. Был период, когда всем больным без исключения давали плацебо. И если за это время состояние кого-то из них улучшалось, то человека исключали из этого исследования. Действительно, плацебо работает, но есть высокодостоверная разница препаратов и плацебо. Что тут важно? Очень часто врачи ограничиваются назначением 10 инфузий своим больным, и результат не очень-то отличается в конечной точке от плацебо. Надо делать 15 инфузий или 14 по крайней мере, тогда будет различие.

Прием таблеток. Можно ли принимать только таблетки, будут ли они работать – тоже очень важный фактор, который нужно осветить. Было проведено несколько исследований. В одном из них мы принимали участие. Больным давали различные дозы α-липоевой кислоты, сравнивали с плацебо. Около 4 лет проходило это исследование. Целью было выяснить, как работают разные дозы. Выяснилось, что есть разница между 1800 мг α-липоевой кислоты в таблетках и плацебо! Было показано, что если принять 1800 мг в таблетках и ввести 600 мг кислоты в вену в виде инфузии, то будут приблизительно одинаковые концентрации. Отсюда возникла мысль о том, что 1800 мг в таблетках – это то же самое, что 600 мг кислоты, вводимые в вену.

В исследовании Sydney 2, в котором принял участие 181 больной, мы сравнили действие 1800 мг, 1200 мг и 600 мг с плацебо. Безусловно, α-липоевая кислота в таблетках работает, но 600 мг дают

такой же эффект, как и у 1800 мг в таблетках. Не надо давать больших доз. В общем-то, все согласны, что этого делать не следует. Препарат хорошо работает и в меньших дозах.

Внутривенное введение с последующим приемом таблеток. Были проведены два исследования, которые показали, что по сравнению с плацебо эффективность такого применения α-липоевой кислоты существенна. Если мы даем таблетки после внутривенного введения, то они достаточно долго работают. Очень важно было посмотреть не только реакцию позитивной или негативной полиневропатической симптоматики, но и функцию нерва. При лечении, которое сочетает внутривенное введение α-липоевой кислоты, а потом прием таблеток, возникает улучшение: было показано, что длительный прием действительно замедляет прогрессирование диабетической полиневропатии.

Почему больным дается не тиамин, а жирорастворимый бенфотиамин? У него значительно более высокая биодоступность. Биодоступность водорастворимых тиаминов очень низкая, а если они принимаются в виде таблеток – ничтожная. Вы даете огромную дозу, а препарат не поступает в кровь. Всего этого лишен бенфотиамин.

Бенфотиамин защищает нерв от нарушения функции. Также в одном из исследований было показано, что происходит влияние бенфотиамина на скорость проведения возбуждения по нерву. При применении бенфотиамина состояние отчетливо улучшается.

Одно из исследований BEDIP включало 40 больных (2 группы по 20 больных). Лечение проводилось 3 недели. Одним больным давали 400 мг бенфотиамина, другим – плацебо. Было значительное улучшение общего счета, наилучший эффект в отношении симптома «Боль». Большинство больных и врачей отметили улучшение после лечения бенфотиамином (рисунок 2).

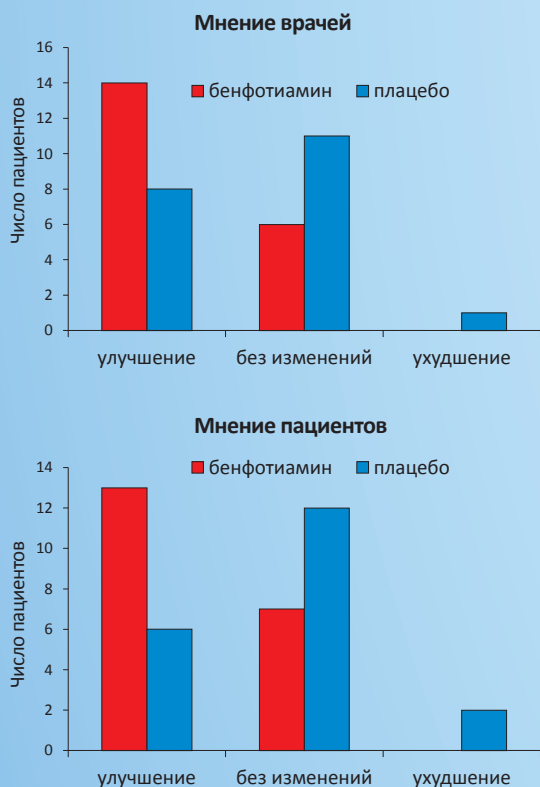


Рисунок 2. Результаты приема бенфотиамина у больных с диабетической полиневропатией

ПОЛИНЕВРОПАТИИ

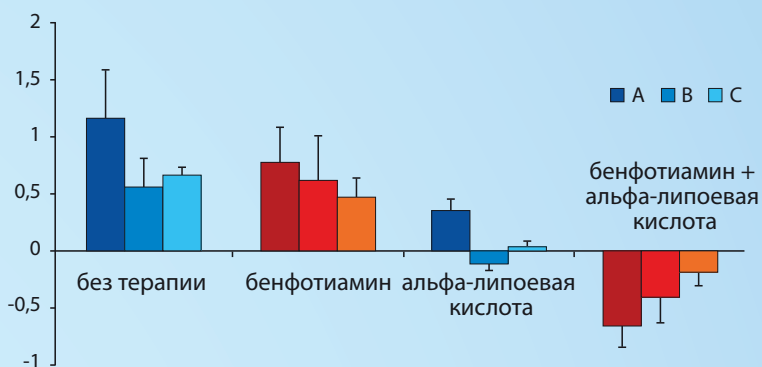


Рисунок 3. Результаты применения комбинации бенфотиамина и альфа-липоевой кислоты

В другом исследовании BENDIP, в котором приняли участие 133 человека, больным давали разные дозы бенфотиамина (300 мг и 600 мг) в течение 6 недель. Бенфотиамин в дозе 600 мг оказывал лучшее влияние.

Что касается действия на другие осложнения диабета, то есть результаты экспериментальных исследований.

В исследовании с участием 144 больных одной группе давали только бенфотиамин; другой – только α-липоевую кислоту; третьей – комбинацию препаратов; четвертая группа наблюдалась без лечения. В течение 6 месяцев наблюдали и оценивали порог чувствительности


различных тонких и толстых волокон. Лучший эффект в виде снижения порога был получен именно при комбинации препаратов (рисунок 3).

В другом исследовании тоже было показано, что наилучший эффект в отношении функции нерва наблюдается именно при комбинации α-липоевой кислоты и бенфотиамина.

Рекомендации по лечению. Начинать надо с внутривенного введения α-липоевой кислоты (Тиогамма) в течение 3 недель. Дальше – проводится поддерживающая терапия по 600 мг ежедневно – одна таблетка Тиогаммы в течение 2-3 месяцев. Если не получили эффекта, а это

оценивают через 3 месяца, то добавляются высокие дозы либо только бенфотиамина (препарат Бенфогамма – 150 мг в одной таблетке назначается в дозе 3-4 таблетки в день), либо инъекции комбинации витаминов группы В, т.е. 1 ампула Мильгаммы в день в течение 10 дней. Или же назначается препарат Мильгамма композитум, который кроме бенфотиамина дополнительно содержит пиридоксин, что очень важно для обеспечения энергетики нерва. Итак, Мильгамма композитум по 1 драже 4 раза в день в течение недели.

Затем поддерживающая терапия. Это постоянный прием Бенфогаммы по 1 таблетке ежедневно или Мильгаммы композитум по 1 драже 3 раза в день.

В тяжелых случаях применяют комбинацию бенфотиамина и α-липоевой кислоты, то есть препаратов Мильгамма композитум и Тиогамма. И одновременно нужно давать 1-2 ампулы α-липоевой кислоты (600 мг) в течение 3-4 недель. Затем поддерживающая терапия: постоянный прием Бенфогаммы и Мильгаммы композитум в стандартных дозах и дополнительно прием 1-3 таблеток α-липоевой кислоты. Подчеркну, что эти препараты действуют на совершенно разные звенья патогенеза, поэтому их не только можно, но и нужно совмещать. 



ТОННЕЛЬНЫЕ НЕВРОПАТИИ РУК У БОЛЬНЫХ



И.А. Строков, кафедра нервных болезней ММА им. И.М. Сеченова

Билатеральные сенсорные нарушения и болевой синдром у больных сахарным диабетом чаще всего обусловлен тоннельной невропатией. Тоннельная невропатия среди больных сахарным диабетом встречается в 2,3 раза чаще, чем в общей популяции населения. Когда мы проводили исследование Sydney, в котором участвовало около 500 больных, оказалось, что больше, чем у 40% больных, имеются неприятные ощущения не только в ногах, но и в руках. Нас это заинтересовало. И мы провели исследование по выяснению причин появления болей в руках, по диагностике различных состояний, которые вызывают такие феномены, по лечению. Наиболее часто боли в руках при сахарном диабете связаны с так называемыми тоннельными невропатиями.

Периферический нерв проходит через участки, где он очень тесно окружен костными, мышечными, структурными сухожилиями, сосудами и так далее, и в этих типичных местах он легко подвергается компрессии, давлению. Такие невропатии называются тоннельными. Допустим, пришел на прием пожилой человек, бабушка с диабетом. Она жалуется, что у нее немеют руки. Она встает, должна потрясти руками, растереть их, и тогда неприятные ощущения уменьшаются. Какой диагноз чаще всего ставят? Остеохондроз позвоночника. Однако остеохондроз позвоночника не может вызывать таких ощущений, он просто не способен. Корешковая патология дает совершенно другие ощущения и совершенно иначе себя проявляет. Поэтому эта

тема с практической точки зрения действительно очень важна. В нашем исследовании мы решили исключить физиологические особенности у больных с диабетом, потому что очень часто имеет место ошибочная диагностика.

Итак, целью нашего исследования было изучение клинических и нейрофизиологических особенностей тоннельных невропатий верхних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов и оценка эффективности консервативных методов их терапии. Мы взяли достаточно большую группу – 250 пациентов. 106 из них имели жалобы на боли в руках. Тоннельные невропатии были у 88 пациентов. Еще 60 пациентов имели сочетание тоннельных невропатий и диабетическую невропатию. У нас была группа сравнения (100 человек), мы взяли этих людей в обычных терапевтических стационарах. Они не имели диабета, а вот типичные жалобы на боли в руках у них были. И контрольная группа состояла из 15 здоровых испытуемых. Группы достоверно не различались друг от друга по полу, возрасту, типу и длительности сахарного диабета, уровню HbA1c.

Методы исследования

1. Клиническое обследование: характеристика субъективных ощущений; шкала степени выраженности тоннельных невропатий; опросник диагностики невропатической боли ДН4; четырехбалльная шкала оценки эффективности лечения; диагностические (провокационные) тесты.
2. Неврологическое обследование: сухожильные рефлексy; мышечная сила; поверхностная чувствительность (тактильная, болевая, температурная); глубокая чувствительность (вибрационная, суставно-мышечное чувство).
3. Стимуляционная ЭМГ. Всем больным проводилось микробиологическое лечение, контролировали у них уровень гликемии и гемоглобин для того, чтобы оценить

САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

роль нарушений углеводного обмена. И оказалось, что диабетическая полиневропатия в чистом виде, без наличия дополнительных факторов, была всего у 8% больных. Вот только в 8% случаев диабетическая полиневропатия может вызвать какие-либо сенсорные феномены в руках. Только тоннельные невропатии были в 20% случаев, в очень небольшом проценте случаев (6,6%) – артропатии. Всего в 3% случаев, то есть у нескольких больных, имели место радикулопатии (рисунк 4). При радикулопатиях возникает «длинная» боль, они не дают боль в кистях. Обычно это боли, идущие от плеча, которые могут доходить до пальцев. При тоннельных невропатиях помогает опускание рук вниз, растирание рук, покой руки.

И было достаточно много случаев, когда тоннельные невропатии сочетались с другой патологией, которая тоже могла вызывать различные феномены. Чаще всего у больных встречались онемение, покалывание, неловкость, двигательные эффекты, слабость (рисунк 5). Например, у достаточно высокого процента больных было нарушение застегивания пуговиц. Оказалось, что атрофия при диабете встречаются очень редко.

Болевой синдром был выражен у 40% больных. Часто встречались ноющие боли, жжение, болезненное ощущение холода. Стреляющие и глубокие тупые давящие боли встречались реже (рисунк 6).

Невропатическую боль выявили только у 9 пациентов, ноцицептивную боль – у 6, а сочетанную боль – у 23 пациентов.

Распространенность тоннельных невропатий среди больных диабетом составляла 35%, это высокий показатель; карпальной тоннельной невропатии – 22,8%; кубитальной – 19,2%. Мы сравнили больных с диабетом, которые имели жалобы на боли в руках и другие сенсорные феномены в руках, с теми, кто не имел диабета. Тоннельные невропатии среди больных сахарным диабетом встречаются достоверно

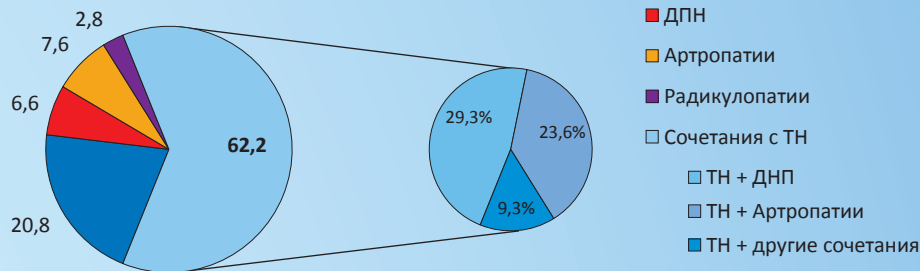


Рисунок 4. Этиология болевого синдрома и двигательных нарушений верхних конечностей

чаще. Чаще всего эта патология возникает в возрасте от 40 до 60 лет, в молодом возрасте это большая редкость. Мы разработали шкалу степени выраженности тоннельной невропатии от легкой и до самой тяжелой.

При диабете чаще встречаются легкие формы, тяжелые формы – реже, промежуточные стадии одинаково встречаются при диабете и без диабета. Была рассчитана зависимость между длительностью неприятных ощущений в руках и скоростью проведения возбуждения по нерву на ладони.

Длительность диабета, естественно, влияла на распространенность невропатии. Чем больше длительность диабета, тем больше вероятность формирования тоннельных невропатий. И тяжесть невропатии тоже напрямую от этого зависит: была прямая зависимость между длительностью диабета и тяжестью невропатии. Вместе с тем болевой синдром не зависел от характеристики углеводного обмена. Это понятно, потому что он определяется в первую очередь характером поражения нерва, а не нарушением метаболизма. Очень сложно бывает различить тоннельные невропатии и полиневропатии.

Анализ соотношения скорости проведения по срединному и локтевому нервам показал, что в том случае, если на фоне диабетической полиневропатии есть, скажем, кубитальный синдром, то имеется более высокое соотношение. Мы построили кривую и показали, что если это соотношение выше, чем

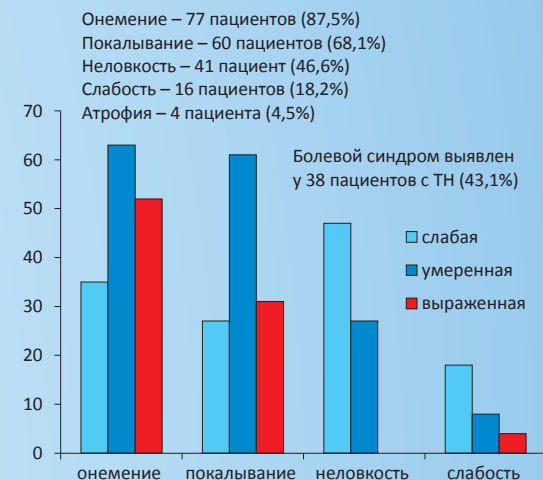


Рисунок 5. Характеристика сенсорных симптомов и двигательных нарушений у пациентов с ТН

1,6, то в 8 раз более вероятно, что мы имеем в этом случае на фоне диабетической полиневропатии компрессию, компрессионную мононевропатию в частности, или кубитальный синдром. Это очень важно.

Мы решили проверить эффективность лечения. Было создано 3 группы. Мы делали аппликацию димексида и новокаина на область давления. Это снимает отек и воспаление, улучшает кровоток. Проводили классическое консервативное лечение, вводили кортикостероиды в зону туннеля.

Если нет диабета, то положено вводить пролонгированные препараты. Но это были больные с диабетом, поэтому мы им вводили короткодействующие препараты. Мы не получили серьезных нарушений



углеводного обмена, чуть поднималась гликемия. Делали 4 инъекции через 3-4 дня. И вводили препарат α-липоевой кислоты – Тиогамма. Мы считали, что столь высокая частота образования тоннельных невропатий при диабете связана не столько с изменением стенок тоннеля, сколько с изменением состояния периферического нерва. Оказалось, что наилучший эффект был получен не при введении кортикостероидных препаратов, а при инфузии α-липоевой кислоты. Подчеркиваю, исходное состояние нерва играет большую роль в развитии компрессии. При диабете не делают хирургической декомпрессии нерва. Было показано, что это неэффективно, так как велика частота рецидивов, и от этого отказались. Поэтому применение α-липоевой кислоты (Тиогамма) помогает больным, и это очень важно. Все это позволило сделать нам следующие выводы.

1. Боли, парестезии и онемение в кистях при сахарном диабете фор-

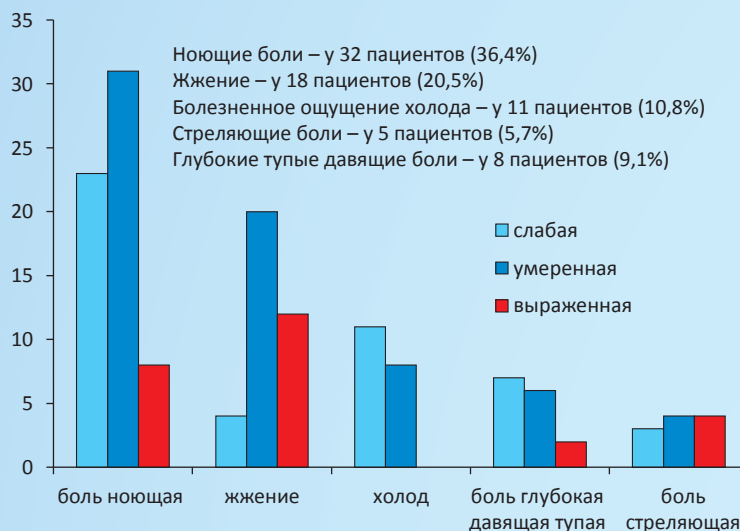


Рисунок 6. Характеристика болевого синдрома у пациентов с ТН

мируются в подавляющем большинстве случаев из-за наличия тоннельных невропатий.

2. Развитие тоннельных невропатий при сахарном диабете связано с исходным неблагополучием пе-

риферических нервов.

3. Наилучший эффект при лечении тоннельных невропатий рук у больных сахарным диабетом получен при использовании препарата Тиогамма.

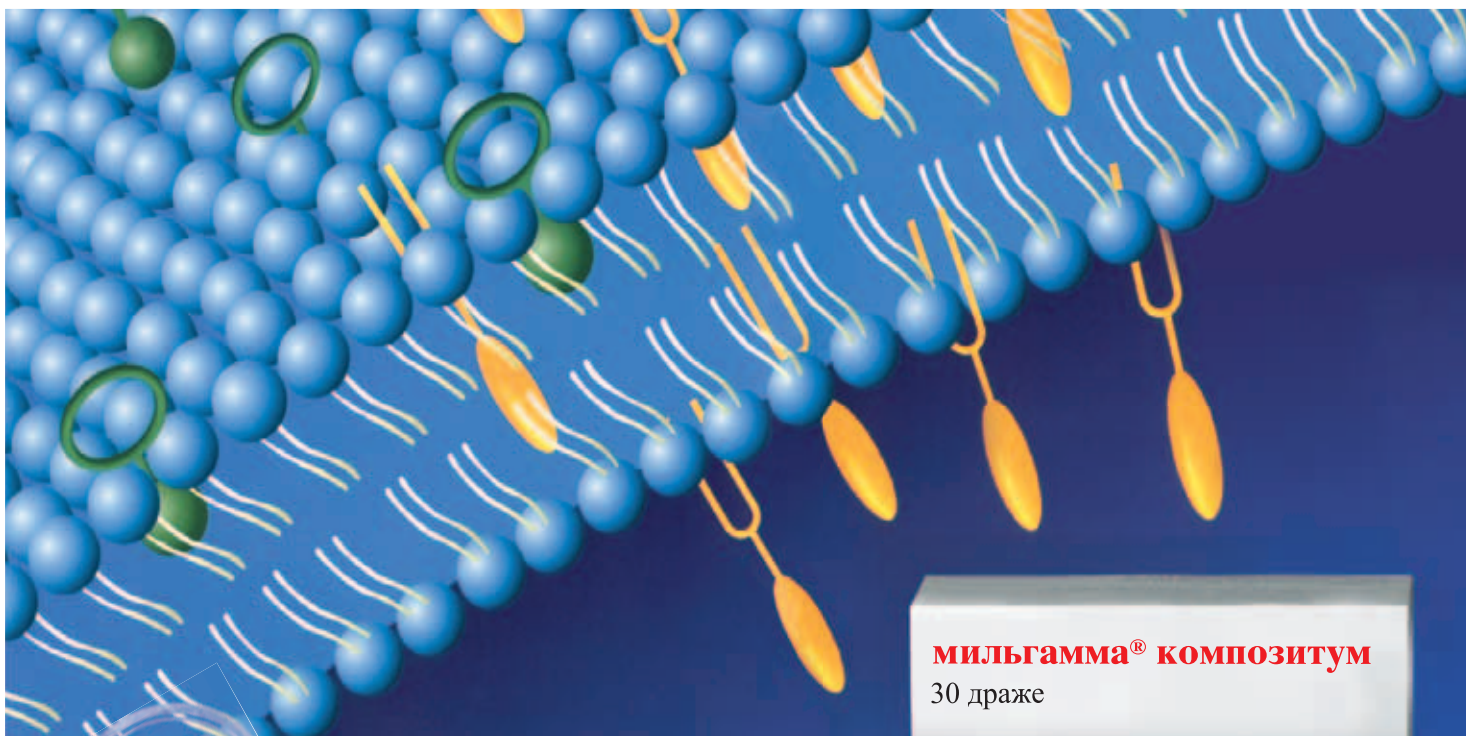


Материал подготовила Я. Соловьева

С самого начала...

Мильгамма® КОМПОЗИТУМ

с бенфотиамином



Мильгамма® КОМПОЗИТУМ
30 драже



- Мильгамма® композитум содержит бенфотиамин, который блокирует основные молекулярные механизмы гипергликемического повреждения клеток¹⁾
- Мильгамма® композитум улучшает вибрационную и общую чувствительность, увеличивает скорость проведения по нерву^{2,3)}
- Предотвращает развитие микро- и макроангиопатии²⁾



www.woerwagpharma.ru

Литература:

1. Hans-Peter Hammes et al., Nature Medicine, 2003(3); 294-299
2. Stracke et al., A Benfotiamine-Vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 104 (1996): 311-316
3. Stracke H, Gaus W, Achenbach U et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008 Nov; 116(10): 600-5.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ (МЕЖДУНАРОДНАЯ ПРОГРАММА GOLD)

Интерактивность, или взаимодействие, – это решение организации научного симпозиума «Индивидуальный подход к лечению больных сахарным диабетом 2 типа» по международной образовательной программе GOLD было наилучшим для участников проходившего в Москве 23-26 мая 2010 года V Всероссийского диабетологического конгресса. Интерактивные технологии позволили врачам разных специальностей (эндокринологам, диабетологам, терапевтам, врачам общей практики) в режиме реального времени участвовать в обсуждении темы, выражать свое мнение по рассматриваемым вопросам посредством системы голосования. Выступления спикеров сопровождались интересными и даже неожиданными ответами аудитории по различным аспектам терапии сахарного диабета. Каждый доклад и каждое обсуждение непосредственно корреспондировали с профессиональными буднями врачей. Профессор А.С. Аметов блестяще провел дискуссию, дав исчерпывающие ответы на все вопросы участников симпозиума и добившись 100%-ной эффективности проведенной обучающей программы. Обучающая программа спонсируется компанией GlaxoSmithKline.

АСПЕКТЫ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО И МНОГОФАКТОРНОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ

GOLD – международный образовательный проект, основной задачей которого является внедрение результатов научных исследований в практическое здравоохранение. В рамках этого проекта на симпозиуме было проведено обсуждение персонализации программы терапии

(подбора оптимального лечения) – с учетом современных возможностей этот подход к медицине вступает в новую эпоху своего развития.

Перед тем как начать свое выступление, профессор А.С. Аметов попросил выбрать ответы на следующие вопросы.

- Какова доля функционирующих бета-клеток на момент постановки диагноза «сахарный диабет 2 типа»: 70-80%? 40-50%? 15-20%?

По результатам голосования, 62% аудитории дали правильный ответ – 40-50% (1).

- У каких из перечисленных групп препаратов имеет место сберегающий эффект на бета-клетки: тиазолидинионы (ТЗД), инсулин, инкретиномиметики? инсулин? прямые и непрямые провайдеры инсулина – сульфонилмочевина, инсулин?

По результатам голосования, более 90% ответили правильно, выбрав первый вариант ответа.

- Какова доля инсулинорезистентных пациентов среди лиц, страдающих СД 2 типа: 75%? более 80%? 90%? 100%?

Мы видим, что только 41% опрошенных дали правильный ответ – более 80% (2).

Дополните фразу, выбрав верный

вариант ответа:

- Ожирение печени ассоциировано с ...: 1) ухудшением инсулинзависимого контроля липолиза? 2) увеличением инсулинстимулированного захвата глюкозы мышцами? 3) увеличением продукции глюкозы печенью? 4) первый и третий варианты ответа.

Правильный выбор ответа под номером 4 совершили 84% аудитории нашего симпозиума.

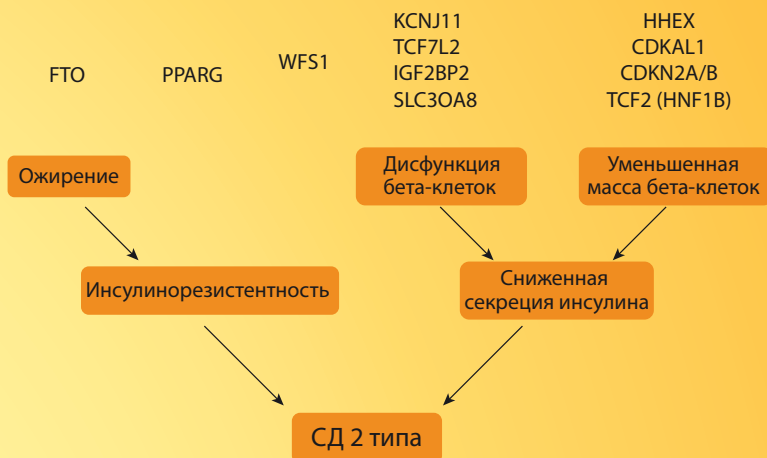
Итак, что такое СД 2 типа? Это тяжелое, прогрессирующее заболевание, которое тесно связано с развитием микро- и макрососудистых осложнений. СД 2 типа характеризуется двумя фундаментальными патофизиологическими дефектами: инсулинорезистентностью и нарушенной функцией бета-клеток поджелудочной железы. Причем оба они отягощают друг друга и опережают манифестацию заболевания на многие годы.

Так, у больных СД 2 типа различная степень инсулинорезистентности сочетается с различной степенью инсулинодефицита. Абсолютно точно в аудитории отметили, что более 80% (43) больных имеют инсулинорезистентность. Но наличие только инсулинорезистентности еще не



А.С. Аметов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии РМАПО, Москва

БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



Adapted from Jafar-Mohamadi d and McCartney MI, Fnn Med, 2008: 40: 2-10

Рисунок 1. Гены и СД 2 типа

САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

означает развитие сахарного диабета; фундаментальным дефектом, который предопределяет развитие сахарного диабета, является дисфункция бета-клеток поджелудочной железы.

Бета-клетки поджелудочной железы играют основную роль в поддержании уровня гликемии в достаточно узком диапазоне. У больных СД 2 типа этого не происходит, что связано с прогрессирующим снижением объема и функционального резерва бета-клеток поджелудочной железы. Атрофия и смерть бета-клеток, которая не компенсируется активной регенерацией, увеличение апоптоза – основной механизм, ответственный за снижение массы бета-клеток при СД 2 типа (Butler et al., 2003).

Причины дисфункции бета-клеток при СД 2 типа заключаются как в потенциально обратимых метаболических нарушениях (глюкозотоксичности, липотоксичности), так и гормональных (неадекватное действие инкретинов, усиление секреции глюкагона) и генетических нарушениях, увеличении амилоида, вызывающих как структурные повреждения, так и функциональные нарушения на уровне бета-клеток поджелудочной железы, способ-

ствующие развитию и прогрессированию заболевания.

В контроле гликемии при сахарном диабете первый шаг – установить гликемические цели. Так, по критериям Американской диабетической ассоциации (ADA) совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) целевой уровень HbA1c составляет < 7%, Международной федерации диабета (IDF) и Американской ассоциации практикующих эндокринологов (AAACE) – ≤ 6,5%, Британского национального института качества медицинской помощи (NICE) – < 6,5%, Канадской диабетической Ассоциации – не более 7% (3), Австралийской – не более 7% (4). Большинство мировых диабетологических сообществ рекомендует уровень HbA1c менее 6,5-7% в качестве целевого. Доказано: достижение специфических целей гликемического контроля может существенно снизить риск развития ретинопатии, нефропатии и нейропатии. Помимо достижения целевых показателей гликемии, не менее важной задачей становится поддержание гликемического контроля. Двойное влияние на вышеупомянутые механизмы развития СД 2 типа является ключевым для обеспечения длительного

контроля гликемии. Так, с учетом воздействия и на бета-клетки поджелудочной железы, и инсулинорезистентность (замедление снижения функции бета-клеток, увеличение чувствительности к инсулину) для росиглитазона показан более длительный контроль гликемии (5).

Наряду с управлением гипергликемией с целью снижения сердечно-сосудистого риска, необходимо обращать внимание и на лечение сопутствующих данному заболеванию метаболических расстройств, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение (6). Современные клинические рекомендации характеризуются явной интенсификацией действий, направленных на достижение целей терапии (агрессивная терапия всех компонентов метаболического синдрома, агрессивная лекарственная терапия гипергликемией). Таким образом, преимущества многофакторной программы управления СД 2 типа с учетом оценки сердечно-сосудистого риска и определения индивидуальных целей лечения становятся очевидны.

Необходимость назначения медикаментозной терапии у большинства пациентов не отменяет значения мер, касающихся изменения образа жизни (снижение массы тела и физической активности), которые за редким исключением должны быть включены в программы лечения как важная часть управления диабетом. Было отмечено, что лечение и цели терапии должны быть индивидуальными.

В контексте стратегии индивидуализации терапии, сегодняшний прогресс в фармакогеномике позволяет идентифицировать по генотипу тех пациентов, которые хорошо отвечают, или, напротив, плохо реагируют на те или иные лекарственные средства (рисунок 1). Идентификация генетических вариантов, определяющих разницу ответа на противодиабетические препараты; разработка индивидуальных противодиабетических препаратов с большей эффективностью и меньшими побочными эффектами – это стратегия будущего.

ПРЕИМУЩЕСТВА ДОЛГОСРОЧНОГО ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



М.В. Шестакова, д.м.н., профессор,
Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Обсуждение исследований, итоги которых были подведены в 2008-2009 гг., – ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS – сегодня в повестке дня любого международного или национального эндокринологического конгресса или симпозиума. Почему мы такое внимание уделяем этим исследованиям? Для каждого из нас важно понимание отчетливой взаимосвязи между риском развития макро- и микрососудистых осложнений у больных СД 2 типа и степенью нарушения углеводного обмена. Согласно данным, полученным в исследовании UKPDS, повышение уровня гликированного гемоглобина HbA1c на 1% сопровождается ростом риска смерти, связанной с диабетом, на 21%, микрососудистых осложнений на 37%, поражения периферических артерий на 43% (7). При повышении

HbA1c на каждый 1% выше 5% наблюдается относительное повышение частоты сердечно-сосудистых осложнений даже независимо от коррекции систолического артериального давления, уровня холестерина, индекса массы тела (ИМТ), объема талии, статуса курения и инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе (44). Потому и хотелось убедиться в обратной взаимосвязи, когда снижение HbA1c хотя бы на 1% приводило к снижению сердечно-сосудистого риска.

В исследовании UKPDS обнаружена линейная зависимость между степенью гипергликемии, смертностью и сердечно-сосудистой заболеваемостью; интенсивная терапия по снижению HbA1c на 1% привела к умеренному снижению риска инфаркта миокарда на 16% (7), но данная разница не была статистически значимой. Таким образом, для ответа на вопрос о значении контроля гликемии в отношении сердечно-сосудистых исходов практически в одно время были инициированы три исследования: ACCORD, ADVANCE и VADT (таблица 1).

Эти исследования ставили задачу выяснить, как хороший, интенсивный контроль гликемии влияет на сердечно-сосудистый риск (8-13)? Исследования ADVANCE, ACCORD и VADT представляли собой долгосрочные рандомизированные сравнения интенсивного против стандартного контроля гликемии в отношении профилактики сосудистых осложнений у пациентов с СД типа 2 (8-13). В отличие от полученных доказательств очевидных преимуществ в отношении микроангиопатических исходов, доказатель-

ство потенциальных преимуществ интенсивного контроля гликемии в отношении сердечно-сосудистых исходов было неоднозначным в различных исследованиях (14).

Выводы исследования VADT (рисунок 2) не продемонстрировали значимых преимуществ интенсивного контроля гликемии в отношении снижения риска макрососудистых осложнений (13).

В исследовании ACCORD имело место относительное увеличение смертности на 22% в группе интенсивного контроля (HbA1c менее 6%, САД менее 120 мм рт. ст., контроль липидов: статины + фибраты) по сравнению с группой стандартного контроля (HbA1c менее 7,5%, САД менее 140 мм рт. ст., контроль липидов: статины) (11). Данные этого исследования, которое ставило задачу приблизиться к уровню HbA1c менее 6%, у больных с длительным течением диабета (в среднем 10 лет), в возрасте 40-79 лет с сердечно-сосудистым (ССЗ) заболеванием или 55-79 лет с подтвержденным выраженным атеросклерозом, альбуминурией, гипертрофией левого желудочка или как минимум с двумя дополнительными факторами риска ССЗ демонстрируют, что приближение к этой цели у столь тяжелой категории пациентов привело к такому значимому увеличению сердечно-сосудистой смертности. В связи с нарастанием сердечно-сосудистой летальности гликемическая ветвь в группе интенсивного лечения исследования ACCORD была приостановлена. Несмотря на то, что связь повышенной смертности с гипогликемией не доказана, следует отметить, что частота тяжелых гипогликемических эпизодов была выше в группе интенсивного контроля (15). Исследователи ACCORD не выявили повышенного риска смерти среди больных, принимавших росиглитазон. В связи с вышесказанным сделан вывод о необходимости индивидуального подхода к терапии с учетом возраста, наличия сердечно-сосудистых заболеваний,

Таблица 1. VADT, ACCORD, ADVANCE, UKPDS: характеристика пациентов

	VADT	ACCORD	ADVANCE	UKPDS
Число б-х СД 2	16791	10,251	11,140	4,209
Возраст (лет)	60	62	66	53
Пол (% м/ж)	97/3	62/38	58/42	61/39
Длит. СД 2 (лет)	11,5	10	8	0
HbA1c	9,4	8,1	7,5	7,1
СС события (%)	~ 40	~ 35	~ 32	-
Инсулин (%)	~ 50	~ 35	~ 1,5	0
Длит. Иссл. (лет)	5,6	3,4	5	~ 10
UKPDS Group Lancet 352: 837-852 and 854-865. 1998				

КОНТРОЛЯ: ОБЗОР ПОСЛЕДНИХ

VADT

Veterans Affairs Diabetes Trial

исходного контроля гликемии, возможной нераспознаваемости гипогликемии и ожидаемой продолжительности жизни (16). В отличие от исследования ACCORD, которое выявило повышенную летальность, связанную с интенсивным контролем глюкозы, ADVANCE не продемонстрировало достоверного различия летальности между группами интенсивного и стандартного контроля гликемии (9, 11). Несмотря на то что исследования и ACCORD, и ADVANCE сравнивали эффекты контроля гликемии при интенсивной и стандартной терапии при СД типа 2, было выявлено очевидное различие в целевой гликемии и методах ее достижения: пациенты в ACCORD агрессивно лечились с помощью приема нескольких препаратов (безо всяких ограничений в терапии) с целевым HbA1c < 6,0%. В течение 4-х месяцев после рандомизации медиана уровня HbA1c снизилась с 8,1% исходно до 6,7% в группе интенсивной терапии. Пациенты в интенсивной группе исследования ADVANCE получали «более традиционную» терапию и целевой уровень HbA1c ≤ 6,5%. Данный подход приводил к стабильному снижению HbA1c в среднем до 6,5% примерно спустя 2 года (9). В группе интенсивного контроля исследования ACCORD имела место более высокая частота гипогликемии. Возможное объяснение этому состоит в том, что в ACCORD стандартно использовались комбинированные виды терапии с помощью сульфонилмочевины + инсулина, которые ассоциировалось с повышенным риском гипогликемии (42). В исследовании UKPDS, напротив, были включены пациенты с впервые выявленным диабетом. Выяснилось, что те больные, которые достигали уровня HbA1c 7% в дебюте заболевания, спустя 30 лет наблюдения имели гораздо меньше сердечно-сосудистых осложнений, чем те, кто вначале не достигал поставленных целей лечения и, таким образом, накопил негативную «метаболическую память» (17, 18). Поэтому чрезвычайно важно как своевременно выявлять СД 2 типа, так и лечить,

ЦЕЛЬ: сравнить эффективность стандартного против интенсивного контроля гликемии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при СД у ветеранов

	Интенсивный контроль	Стандартный контроль
HbA1c	< 6,0 %	< 9,0%
Стартовое лечение	При ИМТ > 77 кг/м2 – МЕТФОРМИН + РОСИГЛИТАЗОН	
	При ИМТ < 27 кг/м2 – ГЛИМЕПИРИД + РОСИГЛИТАЗОН	

Рисунок 2. Цели гликемического контроля и стартовая терапия в исследовании VADT

Цели контроля гликемии должны быть индивидуализированы:	
HbA1c < 7%	для лиц с высокой ожидаемой продолжительностью жизни, без ССЗ в анамнезе и низким риском гипогликемий цель
HbA1c > 7%	<ul style="list-style-type: none"> • для лиц с тяжелыми ГИПОгликемиями (в анамнезе) • с низкой ожидаемой продолжительностью жизни • с тяжелыми микро- и макрососудистыми осложнениями • тяжелыми сопутствующими заболеваниями • длительным течением диабета

Рисунок 3. Стратегия индивидуализации гликемических целей

как можно ранее достигая оптимального контроля.

Когда мы обсуждаем индивидуальные цели, надо иметь в виду: они должны быть сформулированы для разных категорий больных. Для большинства пациентов – это показатель HbA1c 7% (19). Отдельно определяются целевые значения для пожилых пациентов с прогнозом общей продолжительности жизни менее 5 лет, для беременных и пр.; для пациентов с СД легкого и среднетяжелого течения и высокой ожидаемой продолжительностью жизни можно ставить более жесткие цели лечения: HbA1c < 6,5% (19). Лозунг сегодняшнего дня – индивидуализация или конкретизация целей для каждого больного (рисунок 3).

Ответы на следующие вопросы позволят сформулировать рекомендации, касающиеся практического применения полученных результатов:

- Кому мы рекомендовали бы цель HbA1c ≤ 6,5%: молодому больному с СД в дебюте, не имеющему сердечно-сосудистых осложнений? пожилому больному с СД длительностью более 5 лет также без сердечно-сосудистых ослож-

нений? пожилому больному с СД 2 типа в дебюте заболевания с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями?

Цель достаточно жесткая, соглашаясь с результатами голосования, ее действительно можно преследовать без особых опасений в случае дебюта диабета у молодого больного без осложнений.


- Кому мы рекомендуем целевой уровень HbA1c < 7%? Характеристика пациентов та же.

Верный – второй вариант ответа. Мы можем предполагать хороший результат от снижения HbA1c < 7% у пожилого больного с СД длительностью более 5 лет без сердечно-сосудистых осложнений.

И третий вопрос:

- Кому из указанных пациентов мы рекомендуем целевой уровень HbA1c > 7%?

По-моему, ответ очевиден.

Таким образом, при рассмотрении результатов данных исследований, анализируя состав включенных в исследования пациентов (см. таблицу 1), их длительность и дизайн, очевидны преимущества стратегии индивидуализации гликемических целей для каждого отдельного пациента. 

РОЛЬ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ



О.М. Смирнова, д.м.н., профессор,
Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

В диагностике и лечении сахарного диабета важно правильно определить тип диабета, установить наличие и стадию сосудистых осложнений, так как у половины больных уже в дебюте заболевания они имеются, и затем выбрать тактику лечения.

Цифры зависимости предполагаемой продолжительности жизни от уровня HbA1c демонстрируют, как важно пациентам с СД 2 типа достичь целевого уровня HbA1c < 7%: 7% – 83 года, 8% – 42 года, 9% – 28 лет, 10% – 21 год, 11% – 18 лет (20). В то же время цели терапии должны быть индивидуализированы. У конкретного пациента следует стремиться к снижению уровня HbA1c как можно ближе к норме, по возможности избегая значимой гипогликемии.

В том случае, если уровень гликогемиоглобина остается выше целевого значения, несмотря на усилия врачей, – это призыв к следующему шагу – к коррекции и интенсификации терапии. Мы должны не поддаваться клинической инертности, а реагировать своевременно на неудовлетворительную компенсацию показателей углеводного обмена и

добиваться устойчивых результатов гликемического контроля.

План клинического обследования больного СД 2 типа обязательно должен включать тщательный сбор анамнеза (возраст и характеристика манифестации диабета, привычки питания, степень физической активности, динамика веса и пр.), – для того, чтобы определиться, какой вид терапии мы можем больному рекомендовать. Очень часто, задавая пациенту вопрос: «Вы когда-нибудь были компенсированы в течение своей болезни?», нередко получаешь ответ «Никогда», – что тоже очень существенно для анализа и понимания – какая терапия применялась и насколько она была эффективна. Полный алгоритм обследования (клинического, необходимых лабораторных данных и пр.) в соответствии со стандартами медицинского обеспечения предложен Американской диабетической ассоциацией (ADA) (16).

Выбор антигипергликемических мероприятий основывается на эффективности снижения уровня гликемии. В зависимости от того, насколько повышен исходный уровень HbA1c, мы отдадим предпочтение тому или иному сахароснижающему препарату и выберем более или менее активную тактику (таблица 2). Кроме того, мы должны учесть, что ряд препаратов имеет и экстрагликемические эффекты, которые способны снизить риск развития поздних осложнений. Нас также интересует безопасность, переносимость, простота применения и, конечно же, стоимость лекарственного средства.

Согласованный алгоритм лечения СД 2 типа ADA/EASD предлагает концепцию, которой следует придерживаться у больного с впервые выявленным СД 2 типа (21). При постановке диагноза первым шагом терапии наряду с мероприятиями по изменению образа жизни является назначение метформина. В случае неэффективности монотерапии метформином, т.е. если в течение 3-х месяцев не удастся достичь целевых значений HbA1c на фоне

максимально переносимой дозы метформина, следует добавить к терапии препарат сульфонилмочевин (ПСМ), либо базальный инсулин (21). Если эти препараты не были успешны в достижении целевого уровня гликогемиоглобина, то в качестве третьего этапа возможно добавление или интенсификация инсулинотерапии (21). Данный вариант алгоритма – предпочтительная тактика лечения у большинства больных СД 2 типа, так как такие лечебные мероприятия представляют собой хорошо изученную, а также оптимальную по соотношению затрат и эффективности терапевтическую стратегию достижения целевых уровней гликемии. Другой вариант алгоритма основан на менее убедительно обоснованных вмешательствах и предлагает включение в схему терапии гипогликемического агониста ГПП-1. В случае, если мы не добиваемся целевых значений гликемии, добавляется базальный инсулин либо ПСМ. А если не помогает ни то, ни другое, то мы прибегаем к интенсивной инсулинотерапии (21).

Всегда следует помнить противопоказаниях к назначению метформина, в частности о состояниях, сопровождающихся гипоксией (дыхательная и сердечная недостаточность, острая фаза инфаркта миокарда, острая недостаточность мозгового кровообращения, анемия и др.) (23), кроме того у 20-30% пациентов на фоне терапии препаратами метформина имеются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (22). Титрование дозы метформина должно продолжаться не один-два дня, а один-два месяца. Даже если препарат имеет низкий риск гипогликемических состояний (метформин действует на инсулинорезистентность, не стимулируя секрецию инсулина, и не вызывая гиперинсулинемию) (24, 25), следует постепенно добиваться эффективного снижения уровня гликемии.

В согласованный алгоритм не включено довольно много препаратов, но есть оговорка, что тиазолидин-

В ОПТИМИЗАЦИИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

дионы (ТЗД) и другие классы лекарственных средств могут иметь преимущество у отдельных пациентов. Основной терапевтический эффект ТЗД заключается в увеличении чувствительности периферических тканей к инсулину и, как следствие, улучшении утилизации глюкозы (26). Также продемонстрировано, что ТЗД (росиглитазон) (5, 27-29) улучшают функцию бета-клеток, таким образом обеспечивая надежный и продолжительный гликемический контроль. Таким образом, ТЗД характеризуются достаточным сахароснижающим действием и обладают также рядом негипогликемических эффектов. ТЗД оказывают воздействие на основные патофизиологические нарушения, в первую очередь на выраженность инсулинорезистентность, а также на функцию бета-клеток. Этот класс препаратов был изучен во многих клинических исследованиях, подтвердивших их эффективность для лечения и профилактики прогрессирования СД 2 типа у пациентов с отсутствием противопоказаний к их назначению (5, 30).

В исследовании ACCORD, как уже было отмечено в выступлениях, причины повышения смертности в группе интенсивного лечения по снижению уровня HbA1c до конца не выяснены, но связи с приемом росиглитазона не обнаружено (повышенного риска смерти среди больных, принимавших росиглитазон, выявлено не было) (31). Нельзя не согласиться с уже известными комментариями о том, что внезапное изменение позиций

Таблица 2. Ожидаемое снижение HbA1c в зависимости от вмешательства (19)


Вмешательство	Ожидаемое снижение HbA1 (%)
Изменение образа жизни	1-2
Метформин	1-2
Препараты сульфонилмочевины	1-2
Инсулин	1,5-3,5
Глиниды	1-1,5
Тиазолидиндионы	0,5-1,4
Ингибиторы α-глюкозидазы	0,5-0,8
Агонисты ГПП-1	0,5-1,0
Ингибиторы ДПП-IV:	
ситаглиптин	0,5-0,8
вилдаглиптин	0,9-1,1

росиглитазона в алгоритме лечения ADA /EASD (2008) удивляет, поскольку никаких новых доказательств против росиглитазона не появилось и не было опубликовано. Росиглитазон противопоказан при сердечной недостаточности, в том числе в анамнезе, функционального класса I-IV по классификации NYHA и при остром коронарном синдроме. Не рекомендован также прием препаратов росиглитазона одновременно с нитратами и инсулином (41). Среди пациентов с отсутствием противопоказаний препарат доказал свою эффективность в отношении достижения и стойкого поддержания контроля гликемии. Сейчас нужно быть внимательным и не выплеснуть с водой и ребенка до получения убедительной доказательной базы. Росиглитазон снижает содержание глюкозы в крови, повышая чувствительность к инсулину жировой ткани, скелет-

ных мышц и ткани печени, улучшает течение метаболических процессов, снижает уровень глюкозы, инсулина и свободных жирных кислот в крови (32).

Препарат замедляет потерю функции бета-клеток (5), замедляет развитие почечной дисфункции (33, 34) и понижает систолическое АД (35). Росиглитазон не стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой и имеет низкий риск развития гипогликемии.

В соответствии с механизмом действия росиглитазона улучшение гликемического контроля сопровождается клинически значимым снижением уровня инсулина в сыворотке крови. Уменьшается также продукция предшественников инсулина, которые считаются факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (32). Благодаря разным, но взаимодополняющим механизмам действия, комбинированная терапия росиглитазоном и производными сульфонилмочевины или метформином оказывает в результате синергический эффект и позволяет улучшить контроль гликемии при СД 2 типа (36, 37).

Выполняя требования по подбору адекватной и эффективной гипогликемизирующей терапии применительно к каждому пациенту с учетом его индивидуальной истории, мы сможем улучшить результаты лечения и добиться хороших отдаленных исходов. 



ТРИ ТАКТИКИ, КОГДА ТЕРАПИЯ МЕТФОРМИНОМ НЕЭФФЕКТИВНА

ние относительного риска на 15%, $p = 0,001$) и общей летальности (на 13%, $p = 0,007$) (39). Таким образом, жесткий и ранний метаболический контроль определяет защиту в отдаленные периоды болезни.

Что же в настоящее время обсуждается в качестве второй линии терапии? Два фундаментальных дефекта при СД 2 типа – резистентность к инсулину и недостаточность инсулина, безусловно, должны корректироваться. Перспектива прямого обеспечения инсулином (различные варианты непосредственно инсулинотерапии) имеет свои преимущества и недостатки, как и использование других лекарственных препаратов.

Первый вопрос, ответ на который я надеюсь получить с помощью системы интерактивного голосования:

- Какой побочный эффект, на ваш взгляд, является наиболее значимым в отношении прогноза клинических исходов: прибавка в весе? Лекарственные побочные эффекты со стороны ЖКТ? Или воздействие на ускоренное истощение секреторной способности бета-клеток? Или гипогликемические реакции? Или отеки? Вот ваше мнение: почти 40% считают, что это ускоренное истощение секреторной способности бета-клеток, 56,6% – гипогликемические реакции, 4,3% – прибавку в весе. Для пациентов, страдающих СД 2 типа, гипогликемия может являться препятствием для достижения хорошего гликемического

контроля, непосредственной причиной, по которой наши пациенты не достигают цели терапии. Существуют данные, демонстрирующие, что острая гипогликемия провоцирует глубокие физиологические изменения в сердечно-сосудистой системе и некоторых гематологических параметров вследствие контринсулярного ответа симпатoadrenalовой системы (увеличение ЧСС, подъем систолического и падение диастолического АД; увеличение сердечного выброса и сократимости миокарда) (45). Некоторые из перечисленных изменений возникают в ответ на гипогликемию и несут патологический характер для лиц с сахарным диабетом 2 типа, которые имеют эндотелиальную дисфункцию, оказывая повреждающее действие на уже измененные сосуды; острые гемодинамические и гематологические изменения могут увеличить риск локальной ишемии ткани и крупные сосудистые катастрофы (миокардиальная, церебральная ишемия и даже инфаркт миокарда) могут провоцироваться острой гипогликемией; течение установленной диабетической ретинопатии часто ухудшается на фоне жесткого гликемического контроля; последний также ассоциируется с трехкратным увеличением частоты тяжелых гипогликемий и большей подверженностью к развитию легких гипогликемий (45). Особый интерес представляют данные электрокардиографии, демонстрирующие удлинение интервала



Т.Ю. Демидова, д.м.н., профессор, РМАПО, Москва

Задача моего выступления – обсудить терапию, которая назначается вслед за метформином. Традиционный подход – поступательное лечение на протяжении многих лет – сегодня уже расценивается клиницистами как стратегия, ведущая к провалу (7, 38). Она формирует ту «метаболическую память», которая в конечном итоге и определяет результат (39).

Хроническая гипергликемия определяет раннее развитие клинических осложнений. У пациентов с плохим контролем гликемии в течение длительного времени может появиться «плохое гликемическое наследие», при этом интенсивное вмешательство, скорее всего, не сможет повлиять на развитие и/или прогрессирование осложнений. О таком наследии стало известно в исследовании UKPDS (наблюдение после интервенционной фазы), в котором пациенты, которые первоначально были на инсулинотерапии, несмотря на быстрое исчезновение различия HbA1c, продемонстрировали достоверное снижение риска микрососудистых осложнений, в отличие от пациентов, которые были первоначально на стандартной, а также появилось снижение риска инфаркта миокарда (сниже-

Контроль гликемии сегодня и завтра

Когда проводимая терапия неэффективна

АВАНДАГЛИМ - уверенно работает когда монотерапия сульфониломочевинной неэффективна



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ АВАНДИЯ®, АВАНДАМЕТ® И АВАНДАГЛИМ®

АВАНДАМЕТ: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: 1 мг/500 мг: 2 мг/500 мг; 2 мг/1000 мг; 4 мг/1000 мг; 4 мг/1000 мг; 4 мг/1000 мг; 4 мг/1000 мг; 4 мг/1000 мг

АВАНДИЯ: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П № 013617/01

АВАНДАГЛИМ: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР 003447/08

АВАНДИЯ/АВАНДАМЕТ/АВАНДАГЛИМ: ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Гипогликемические средства для перорального применения, Росиглитазон является селективным агонистом ядерных рецепторов PPAR (peroxisomal proliferator-activated receptor gamma) и представителем класса тиазолидиндионов, метформина гидрохлорид - представитель класса бигуанидов, глимепирид - представитель класса производных сульфониломочевины.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: АВАНДИЯ: росиглитазон, АВАНДАМЕТ: росиглитазон + метформин, АВАНДАГЛИМ: росиглитазон + глимепирид
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ: АВАНДИЯ: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 4 мг; 8 мг росиглитазона малевата, АВАНДАМЕТ: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1 мг/500 мг; 2 мг/500 мг; 2 мг/1000 мг; 4 мг/1000 мг; 4 мг/1000 мг; 4 мг/1000 мг; 4 мг/1000 мг метформина гидрохлорида соответственн, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2 мг/1000 мг; 4 мг/1000 мг; 4 мг/1000 мг; 4 мг/1000 мг росиглитазона и 1000 мг метформина гидрохлорида соответственн.

АВАНДАГЛИМ: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 4 мг или 8 мг росиглитазона и 4 мг глимепирида
Код АТХ: АВАНДИЯ: А10В02, АВАНДАМЕТ: А10В02, АВАНДАГЛИМ: А10В04

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: АВАНДИЯ: Лечение сахарного диабета типа 2. В качестве монотерапии у пациентов, для которых лечение с помощью регуляции диеты и физических нагрузок является неэффективным, а также в комбинации с производными сульфониломочевины, или метформина с целью улучшения контроля гликемии. Для улучшения гликемического контроля Росиглитазон можно применять также в комбинации с метформином и производными сульфониломочевины (тройная комбинированная терапия). АВАНДАМЕТ: Сахарный диабет типа 2 при неэффективности монотерапии производными сульфониломочевины или тиазолидиндионом, а также пациентам, которые уже получали комбинированную терапию препаратами тиазолидиндионом и метформином, а также пациентам, которые уже получали комбинированную терапию препаратами тиазолидиндионом и сульфониломочевины, Авандаглим может быть использован в комбинации с метформином (трехкомпонентная комбинация) для гликемического контроля.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Режим дозирования подбирается и устанавливается индивидуально. АВАНДИЯ: 4 мг 1 раз в сутки. Через 8-9 недель доза может быть увеличена до 8 мг в сутки (8 мг 1 раз или 4 мг 2 раза в сутки). АВАНДАМЕТ: 4 мг/1000 мг в сутки. Суточная доза комбинации росиглитазон/метформин может быть увеличена для поддержания индивидуального контроля над гликемией у пациента. Повышение дозы должно быть постепенным до максимальной суточной 8 мг росиглитазона/2000 мг метформина. Препараты можно принимать независимо от еды. Прием Авандамета во время или после еды уменьшает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные метформином.

АВАНДАГЛИМ: Режим дозирования подбирается и устанавливается индивидуально. Необходимо учитывать текущий гликемический контроль у пациента и риск развития гипогликемии. Суточная доза Авандаглима может быть увеличена до максимальной 8 мг росиглитазона/4 мг глимепирида. Авандаглим следует принимать один раз в день во время еды.

Пожилые пациенты: АВАНДИЯ: специальная коррекция дозы не требуется, АВАНДАМЕТ/АВАНДАГЛИМ: коррекция дозы должна быть основана на данных о функции почек, которую следует постоянно контролировать. **Пациенты с нарушениями функции почек:** АВАНДИЯ: с осторожностью при тяжелой почечной недостаточности, совместное применение с инсулином; нарушение функции почек, диабетическая кетоацидоз или диабетическая прекома; беременность и период грудного вскармливания (КК менее 70 мл/мин; острое состояние с риском развития почечной недостаточности (дегидратация, тяжелые инфекции, шок); внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств.

АВАНДИЯ/АВАНДАМЕТ/АВАНДАГЛИМ: Не рекомендуется совместное применение с нитратами
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лактацидоз АВАНДАМЕТ: редкое, но серьезное метаболическое осложнение, которое может возникнуть вследствие муляции метформина, преимущественно у больных с клинически значимым нарушением функции почек. **Функция почек** АВАНДАМЕТ/АВАНДАГЛИМ: Необходим регулярный мониторинг функции почек. **Задержка жидкости и сердечная недостаточность.** Тиазолидиндионы могут вызывать задержку жидкости в организме, которая может усугублять или способствовать развитию симптомов сердечной недостаточности. Росиглитазон может вызывать дозозависимую задержку жидкости в организме. Необходимо принимать во внимание возможное значение задержки жидкости в повышении массы тела. Все пациенты, в особенности получающие комбинированную терапию с инсулином или производными сульфониломочевины, а также с риском развития сердечной недостаточности, должны наблюдаться на предмет развития побочных реакций, связанных с задержкой жидкости, включая повышение массы тела и сердечную недостаточность. Росиглитазон необходимо отменить при ухудшении функции сердца. После начала терапии росиглитазоном и в период титрования дозы необходим тщательный врачебный контроль состояния пациента в отношении следующих симптомов и признаков сердечной недостаточности:

быстрое и чрезмерное увеличение массы тела, одышка и/или отеки. При развитии симптомов сердечной недостаточности следует прекратить лечение росиглитазоном и назначить терапию в соответствии с действующими стандартами лечения сердечной недостаточности.

Ишемия миокарда

Ретроспективный анализ краткосрочных клинических исследований выявил повышенный риск развития ишемических событий при лечении росиглитазоном по сравнению с группами контроля в целом (плацебо плюс активные препараты). В этом же анализе при сравнении росиглитазона с другими пероральными гипогликемическими препаратами различий в частоте ишемических событий не отмечено. Связь между приемом росиглитазона и риском развития ишемии не установлена. Повышенный риск развития ишемии миокарда, ассоциированный с росиглитазоном, не подтвердился в дальнейших долгосрочных рандомизированных контролируемых клинических испытаниях, сравнивающих росиглитазон с метформином и сульфониломочевинной. Связь между приемом росиглитазона и риском развития ишемии не установлена. Сопутствующая терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) может увеличивать риск появления отеков. Применение росиглитазона в составе тройной терапии ассоциируется с увеличением риска задержки жидкости и развития СН. Рекомендуется усиленное наблюдение и коррекция дозы препаратов сульфониломочевины при необходимости.

Мониторинг функции печени. Имеются редкие сообщения о нарушении функции печени при приеме росиглитазона. Перед началом и периодически во время лечения в зависимости от клинической картины у всех пациентов должен контролироваться уровень печеночных ферментов. Терапия не должна инициироваться, если исходно отмечаются повышенные концентрации фермента АЛТ более, чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы. **Увеличение массы тела.** Рекомендуется тщательный мониторинг. **Анемия.** Лечение росиглитазоном может сопровождаться уменьшением уровня гемоглобина. Риск развития анемии увеличивается при исходно сниженных значениях гемоглобина.

Гипогликемия. Риск развития увеличивается при сочетании применения с препаратами сульфониломочевины или в качестве тройной терапии. Может потребоваться коррекция дозы сульфониломочевины.

Хирургические вмешательства. АВАНДАМЕТ: необходимо отменять за 48 ч до плановой операции с общей анестезией и возобновлять не ранее чем через 48 ч после операции.

Применение контрастных средств, содержащих йод. АВАНДАМЕТ: следует отменить до контрастного рентгенологического исследования или во время него, и возобновить его прием можно не ранее чем через 48 часов после процедуры, и только после подтверждения нормальной функции почек. **Женщины предменопаузного возраста с отсутствием овуляции.** Вследствие повышения чувствительности к инсулину, лечение данными препаратами женщины в предменопаузе с ановуляцией и резистентностью к инсулину могут привести к возобновлению овуляции. Такие пациенты могут забеременеть.

Влияние на состояние костной ткани. В долгосрочном исследовании монотерапии сахарного диабета типа 2 у пациентов, ранее не получавших пероральных гипогликемических препаратов, было отмечено увеличение частоты переломов у женщин в группе росиглитазона. Большинство зарегистрированных сообщений в группе росиглитазона касались перелома предплечья, кисти и стопы. При назначении росиглитазона, особенно женщинам, должно приниматься во внимание возможное увеличение риска переломов. Необходим мониторинг состояния костной ткани и поддержание здоровья кости в соответствии с принятыми стандартами терапии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ. При сочетании применения с ингибиторами СР2С8 (нпр, Гемфиброзил) или индукторами фермента СР2С8 (нпр, Рифампицин), необходимо проводить тщательный контроль уровня глюкозы в крови и изменять в случае необходимости дозу росиглитазона. При острой алкогольной интоксикации на фоне лечения комбинацией росиглитазон/метформин повышается риск развития лактацидоза. Требуется более частый контроль гликемии и коррекция дозы при необходимости при сочетании применения препаратов, влияющих на уровень гликемии, таких как глюкокортикостероиды, бета-2-агонисты, диуретики, ингибиторы АПФ.

Беременность и лактация. Не рекомендованы. Возможный риск для человека неизвестен. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И/ИЛИ ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ.** Не влияет. **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ВЛИЕНИЯ (побочные).** регистрируемых в двойных-слепых клинических испытаниях (частота нежелательных реакций определена следующим образом: очень часто (>10%), часто (1-10%), иногда (0,1-1%).

Росиглитазон монотерапия (АВАНДИЯ): часто: анемия, гиперхолестеринемия; увеличение массы тела, отеки, ишемия миокарда, переломы костей, запоры.

Росиглитазон+метформин (АВАНДАМЕТ или как комбинация отдельных препаратов): часто: анемия, гипогликемия, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, ишемия миокарда, увеличение массы тела, запор, отеки, переломы костей. **Росиглитазон+сульфонилмочевина (как отдельные компоненты):** часто: анемия, увеличение массы тела, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, ишемия миокарда, сердечная недостаточность, переломы костей; очень часто: гипогликемия; отеки; Росиглитазон+метформин+сульфонилмочевина (как отдельные компоненты): очень часто: гипогликемия; отеки, часто: анемия, гиперхолестеринемия, увеличение массы тела, ишемия миокарда, сердечная недостаточность.

АВАНДАГЛИМ: В настоящее время нет данных о перодозировке Авандия. В клинических исследованиях добровольцы хорошо переносили пероральные дозы росиглитазона до 20 мг. **Передозировка метформина** может приводить к развитию лактацидоза, который является неотложным медицинским состоянием и требует лечения в условиях стационара. В случае передозировки рекомендуется проводить соответствующую поддерживающую терапию, руководствуясь клиническим состоянием пациента, для выведения из организма лактата и метформина следует использовать гемодиализ, однако росиглитазон не удаляется посредством гемодиализа. **Передозировка препаратов сульфониломочевины, включая глимепирид, может приводить к развитию тяжелой жизнеугрожающей гипогликемии.** В случае передозировки рекомендуется проводить соответствующую поддерживающую терапию, руководствуясь клиническим состоянием пациента.

Росиглитазон и глимепирид в высокой степени связываются с белками, и поэтому следует ожидать, что они не выведутся посредством гемодиализа.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

АВАНДИЯ/АВАНДАМЕТ: Глаксо Вэллок С.А., Испания

АВАНДАГЛИМ: СмитКляйн Бичем Корпорейшн, США

Перед применением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.



Q–T в период гипогликемии (времени, необходимого желудочкам для того, чтобы пройти один цикл деполяризации и реполяризации), а также депрессию сегмента ST (45). В целом, риск гипогликемии возникает в связи с применением инсулинотерапии и секретогогов (40). Значит, эти меры гипогликемизирующего воздействия имеют высокий риск ятрогенной гипогликемии, что должно быть учтено при выборе сахароснижающей терапии.

Неудивительно, что все алгоритмы лечения абсолютно четки только на уровне первого этапа лечения – метформин, а далее оставляют поле для творчества каждого конкретного пациента и врача. Какая терапия влияет на факторы риска, сопутствующие заболевания, на клинические исходы? Это остается перспективой для изучения.

• По вашему мнению, какие сахароснижающие средства должны бы быть предпочтительными сегодня или в перспективе в качестве терапии второй линии: секретогоги? ТЗД? Или это терапия, основанная на инкретинах? Инсулинотерапия? Или другие сахароснижающие препараты? И так, по результатам голосования 25% предпочитают секретогоги, почти 14% – ТЗД, инкретины – 53%. За инсулином, как ни странно, всего 5% аудитории и около 3% считают, что приоритет должен быть за какими-то другими сахароснижающими препаратами. Этот результат очень интересен.

Сегодня мы знаем характерные черты СД 2 типа, также то, что улучшение гликемического контроля приводит к улучшению клинических исходов, а предоставление отдыха

бета-клеткам может улучшать их функцию. В связи с этим, ТЗД (росиглитазон) – класс многообещающих в отношении второй линии терапии с добавлением метформина препаратов. Это мощное сахароснижающее средство. Обладает стойким гликемическим эффектом и оказывает органосберегающее влияние – это доказанные преимущества (5). Но необходимо избегать назначения ТЗД при хронической сердечной недостаточности, наличии значительных отеков и высокого риска остеопороза. Об этом тоже нужно помнить (41). Только зная своего пациента и учитывая как минимум его возраст, массу тела, наличие осложнений со стороны как микро-, так и макрососудистого русла, длительность заболевания мы можем делать правильный приоритетный выбор терапии. **ЕИД**

Материал подготовила В. Павлова

Литература

- Holman R.R. Assessing the potential for glucosidase inhibitors in prediabetic states. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998; 40: S21-S25.
- Lopez Stewart G., Tambascia M., Rosas Guzman J. et al. Control of type 2 diabetes mellitus among general practitioners in private practice in nine countries of Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 2007; 22: 12-20.
- CDA. *Can J Diabetes.* 2003; 27 Suppl 2: S1-S12.
- NSW Health Department. The Principles of Care and Guidelines for the Clinical Management of Diabetes Mellitus in Adults. 1996.
- Kahn S.E., Haffner S.R., Heise M.A. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J med.* 2006; 355.
- Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *N Engl J of Med.* 2003; 348: 383-393.
- Stratton I., Adler A., Neil HAW. et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
- ADVANCE Management Committee. *Diabetologia.* 2001; 44: 1118-1120.
- ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560-2572.
- ACCORD Study Group. *Am J Cardiol* 2007; 99(Suppl.): 21i-33i.
- ACCORD Study Group. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545-2559.
- Abraira C. et al. *J Diabetes Complications.* 2003; 17: 314-322.
- Duckworth W. et al. *N Engl J Med.* 2009; 360: 129-139.
- Ray K.K. et al. *Lancet* 2009; 373: 1765-1772.
- Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. The ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560-2572.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care.* 2008; 31: S12-S54.
- Holman R. et al. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577-1589.
- Holman R. et al. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1565-1576.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., 2009.
- Смирнова О.М. Цели и задачи исследования ADVANCE. Дизайн исследования. Обоснование применения диабетона МВ. *Сахарный диабет.* 2009; 2: 6-10.
- Nathan D.M. et al. Management of hyperglycaemia 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. *Diabetologia.* 2006; 49: 1711-21.
- BNF 54. September 2007.
- Метформин. Инструкция к препарату.
- Nathan D.M. et al. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
- DeFronzo R.A. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 281-303.
- Hällsten K. et al. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 2): 3479-3485.
- Fonseca V. et al. *JAMA* 2000; 283: 1695-1702.
- Jones T.A. et al. *Diab Obes Metab.* 2003; 5: 163-170.
- Stewart M. et al. *Diabet Med.* 2005; 22 (Suppl. 2): 48 Abs P77.
- Home P. et al. *Diabetologia.* 2005; 48: 1726-1735.
- Robert G. Dluhy, Graham T. Mahon, Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials, *N Engl J Med.* 2008; 358: 2630-2633.
- Sun H. Kim et al. Rosiglitazone Reduces Glucose-Stimulated Insulin Secretion Rate and Increases Insulin Clearance in Nondiabetic, Insulin-Resistant Individuals, *Diabetes,* 54 (8), p 2447-2452.
- The DREAM Trial Investigators. *Diabetes Care* 2008; 31: 1007-14.
- Sarafidis, et al. *Am J Kidney* 2010; doi:10.1053/j.ajkd.2009.11.013.
- Annaswamy Raji, Ellen W. Seely et al. Rosiglitazone Improves Insulin Sensitivity and Lowers Blood Pressure in Hypertensive Patients, *Diabetes Care* 2003, 26 (1), p 172-178.
- Weissman P. et al. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21: 2029-2035.
- Rosenstock J. et al. *Diabetes Obes Metab.* 2006; 8: 49-57.
- Campbell I.W. *Br J Cardiol.* 2000; 7: 625-631.
- Del Prato S. *Diabetologia.* 2009; 52: 1219-1226.
- Philipp E. Cryer, Hypoglycemia in diabetes. Pathophysiology, prevalence and prevention. 2009, p 78.
- Росиглитазон. Инструкция к препарату.
- Dluhy R.G. et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 2630-2633.
- Lopez Stewart G et al. Control of type 2 diabetes mellitus among general practitioners in private practice in nine countries of Latin America, *Rev Panam Salud Publica.* 2007; 22, 12-20.
- Ann Intern Med* 2004; 141: 413-20.
- Wright R. et al. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor, *Diabetes/metabolism research and reviews,* 2008, 24 (5), 341-423).

Календарь мероприятий на II полугодие 2010 года

ГМУ УД Президента РФ, Романов пер., д. 2

8 СЕНТЯБРЯ

Дисплазия соединительной ткани в акушерской и гинекологической патологии

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ

15 СЕНТЯБРЯ

Современные возможности диагностики и лечения органов пищеварения с позиций доказательной медицины

Руководитель: профессор **О.Н. Минушкин**, главный гастроэнтеролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

22-24 СЕНТЯБРЯ

Конференция Российского общества ринологов (г. Ярославль)

Руководитель: профессор **А.Н. Лопатин**, председатель Российского общества ринологов

30 СЕНТЯБРЯ

Современные подходы к диагностике и терапии деменции в рамках проведения Всемирного дня борьбы с болезнью Альцгеймера

Руководитель: академик РАМН **А.С. Тиганов**, главный психиатр ГМУ УД Президента РФ, главный психиатр МЗиСР РФ, директор ГУ НЦПЗ РАМН

20 ОКТЯБРЯ

Современная стратегия в лечении сахарного диабета

Руководитель: профессор **А.М. Мкртумян**, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ

10 НОЯБРЯ

Заболевания органов малого таза – междисциплинарная проблема

Руководитель: профессор **С.П. Даренков**, главный уролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой урологии РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава

24 НОЯБРЯ

Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций

Руководители: академик РАМН **В.И. Покровский**, главный инфекционист ГМУ УД Президента РФ, директор ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора; профессор **А.В. Девяткин**, главный врач инфекционного корпуса ФГУ ЦКБП УД Президента РФ

1 ДЕКАБРЯ

Современные принципы восстановления репродуктивного здоровья

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ

15 ДЕКАБРЯ

Сердечная недостаточность (Школа ВНОК)

Руководители: профессор **С.Н. Терещенко**, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии ФГУ РКНПК МЗиСР РФ, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФПДО МГМСУ; профессор **Б.А. Сидоренко**, заместитель главного кардиолога ГМУ УД Президента РФ; профессор **Д.А. Затейщиков**, кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ



Главный эндокринолог Министерства
Здравоохранения Республики Татарстан Э.Н. Хасанов

Энгель Хасанов: «Первая кафедра»

Эндокринологическая школа Казани известна далеко за пределами Республики Татарстан. Недаром первая кафедра эндокринологии была организована именно в Казанском медицинском институте, ныне университете. Работе эндокринологической службы республики, ее успехах и трудностях посвящен разговор регионального корреспондента журнала «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» Елены Павловой с главным эндокринологом Министерства Здравоохранения Республики Татарстан, членом исполкома Российской ассоциации эндокринологов, доцентом кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии КГМУ, к.м.н., Энгелем Насимовичем Хасановым.

Энгель Насимович, какие основные проблемы эндокринологической заболеваемости в Татарстане вы выделяете как главный специалист Минздрава Республики Татарстан?

В первую очередь меня как главного эндокринолога республики волнует вопрос сахарного диабета (СД). В мировом масштабе эта проблема давно вышла за рамки одного здравоохранения и приобрела медико-социальный статус. Республиканская заболеваемость СД, как и общероссийская, растет тревожными темпами. Ежегодно, по данным республиканского регистра прирост первичных больных СД, то есть вновь заболевших, составляет порядка 5000 человек. Учет заболеваемости СД ведется республиканским регистром по сахарному диабету, куда стекаются данные из районов республики. Регистр отражает не только общее число заболевших, но и структурное распределение по возрастам, по полу, развивающимся осложнениям. По итогам 2009 года сейчас в Татарстане зарегистрировано более 78000 больных СД. Много это или мало? Только пять лет назад это цифра

колебалась около 60000 человек. В целом оценка состояния здоровья больных СД требует участия многих других специалистов: терапевта, офтальмолога, нефролога, сосудистого хирурга, невролога, травматолога-ортопеда. Мы стремимся воспрепятствовать развитию фатальных осложнений СД и инвалидизации больных. Это настоящая командная работа. Мы прилагаем огромные усилия, чтобы качественная диагностика и лечение соответствовали современным стандартам, имели позитивную форму и были эффективны, чтобы качество жизни страдающих СД и ее продолжительность приближались к таковым показателям у здоровых людей. Хочу отметить, что с каждым годом продолжительность жизни наших больных растет, и это не может не радовать. Это уже не средние 50 лет, как было еще буквально 15-20 лет назад, а цифры, приближенные к средней продолжительности жизни в республике, а она у нас около 70 лет.

Но для Татарстана актуальна не только проблема СД...

Да, заболевания щитовидной железы традиционно занимают вторую позицию в структуре эндокринологической заболеваемости. Эта группа нозологий практически не дает смертности, но актуальности не снижает. Дефицит йода – общероссийская проблема. Согласно исследованиям, вся территория России, кроме

районов черноземной полосы, страдает дефицитом йода в почве. И наша республика – не исключение. В Татарстане благодаря усилиям наших ученых, начиная еще с 30-х годов прошлого века, эта проблема была тщательно изучена врачами, гигиенистами, химиками, биологами. Особенно дефицит йода выражен на юго-востоке, в нефтеносных районах Татарстана, почва которых страдает дисбалансом микроэлементного состава, более выраженным содержанием одних веществ на фоне дефицита других. Еще в те времена были организованы бригадные выезды врачей в районы республики, подворные обходы и широкомасштабное обследование населения на предмет эндемического зоба. Как выяснилось, многие люди, страдающие зобом, в принципе не обращались за медицинской помощью, пока не наступали какие-то проблемы со здоровьем. Пациенты считали это преимущественно косметическим дефектом и не подозревали об онкогенном факторе зоба. Также мало кто был осведомлен об опасности йоддефицита у детей. На основании полученных данных в дальнейшем была разработана государственная программа профилактики эндемического зоба. И первые противозобные диспансеры появились еще в 60-е годы прошлого столетия именно в ТАССР (сейчас они преобразованы в эндокринологические

Эндокринологии в СССР появилась в Казани»

центры и диспансеры). Сейчас к этой проблеме вернулись вновь. В масштабе Российской Федерации действует программа ликвидации дефицита йода, разработана соответствующая республиканская программа. Однако есть трудности в ее финансировании, но она работает, поскольку был найден относительно малозатратный способ – замена пищевой поваренной соли йодированной, как в розничной продаже, так и в пищевой промышленности. А вот бесплатное обеспечение йодсодержащими препаратами групп населения, которые нуждаются в дополнительном обогащении йодом – детей, беременных женщин, кормящих матерей – пока организовать не удается. Все упирается в финансы. Но мы над этим работаем. Согласно статистике эндемический зоб отступает – с каждым годом все меньше регистрируется узловых форм. Ситуация под контролем, но забывать об этой проблеме нельзя!

А можно сравнить данные по эндокринологической заболеваемости с другими регионами?

Не могу дать на этот вопрос однозначный ответ. Например, тот же СД. Число больных, стоящих на учете с СД, велико, это плохо, но ведь и продолжительность жизни страдающих СД увеличилась, а это хорошо. Кроме того, в нашем регионе хорошо поставлена работа по диспансеризации работающего населения – в состав этих комиссий включен также врач-эндокринолог, периодически проводятся скрининги в городах и районах республики на предмет выявления СД, высокий уровень качества диагностики СД, а следовательно, большая и как можно более ранняя выявляемость заболевания. Это, может быть, плохо для статистики, но хорошо для пациентов, лечение которых начинается на ранних стадиях заболевания, что в конечном итоге приносит хорошие результаты.

Как организована работа эндокринологической службы Республики Татарстан?

В Татарстане, как и во всех регионах России, организована сеть учреждений амбулаторно-поликлинической помощи. При необходимости оттуда пациенты направляются в эндокринологические центры. Их у нас три – Казанский городской эндокринологический диспансер, эндокринологический и диабетологический центры при Республиканской клинической больнице. Сюда поступают пациенты с более сложными диагнозами, нуждающиеся в дополнительном обследовании, либо население из тех районов, где не организована эндокринологическая помощь. Разумеется, эти центры хорошо оснащены, на их базе работают неврологи, сосудистые хирурги, другие компетентные специалисты смежных специальностей, которые оказывают помощь нашим больным. Однако необходимо отметить: центры, особенно при РКБ, нуждаются в расширении, они просто не в состоянии пропускать через себя возрастающий поток пациентов.

Служба также обладает почти 200 эндокринологическими койками, в крупных городах – Казани и Набережных Челнах, это специализированные отделения, в остальных – места в терапевтических отделениях.

Руководит работой службы административный аппарат: Министерство здравоохранения в лице специалистов лечебного отдела. Главный внештатный эндокринолог, ваш покорный слуга, проводит политику Минздрава в этих вопросах.

Внештатный?

Да, хоть и не любят на этом акцентировать внимание, должность моя – почетная общественная нагрузка. И ничего кроме положительных эмоций (смеется), редких, поскольку нередко бывают и негативные, я не имею. Но я с советских времен привык так рабо-

тать, приучен к исполнительской дисциплине, так и продолжаю трудиться. Иногда меня это огорчает, что нет какого-то поощрения моей деятельности. Поддерживает моральное удовлетворение и благодарность пациентов.

Насколько актуальна для службы кадровая проблема?

Наша головная боль – наличие ставок врачей-эндокринологов и обеспеченность их кадрами. Административное деление республики предусматривает 43 района и 2 крупных города – Казань и Набережные Челны. Из них в 11 районах вообще отсутствует штатная единица эндокринолога, столько же районов (11) имеют полную ставку эндокринолога, еще в 12 – трудятся совместители, а в остальных – работу по направлению эндокринологи осуществляют терапевты. То есть необходимые качественные диагностика и лечение эндокринологических заболеваний налажены только в половине районов республики. Это отрицательно сказывается на уровне организации работы – качестве предоставляемой больным помощи, анализе динамики, ведении статистических данных.

Что-нибудь предпринималось для решения кадровой проблемы?

Организация эндокринологических ставок в медицинских



Прием больных ведет эндокринолог Диабетологического центра поликлиники Республиканской клинической больницы Е.Ю. Подшивальна

учреждениях, не поверите, идет по директивным документам, изданным еще во времена СССР: один эндокринолог на 50 тысяч населения. На фоне огромной убыли населения, малочисленности ряда районов республики это тяжелая проблема. Мы обратились в Минздравсоцразвития РФ, откуда пришло объяснение, что сейчас вопрос ставок полностью в компетенции местной администрации. Министерство здравоохранения Республики Татарстан провело соответствующую работу с главными врачами центральных районных больниц. Но в среднем центральные районные поликлиники даже врачами первичного звена – терапевтами и врачами общей практики укомплектованы на 60-70%, что уж говорить о врачах-специалистах. Это тенденция свидетельствует о том, что молодые врачи крайне неохотно идут работать в поликлиническую сеть.

Что касается службы, считаю, что сейчас помимо подготовки собственных специалистов нужно ускоренными темпами повышать знания по эндокринологии у врачей общей практики и участковых терапевтов.

Как много усилий уделяется профилактике эндокринологической заболеваемости среди населения?

Уделяется много, но нужно еще больше. Хотя современная наука признала, что СД имеет генетическую предрасположенность, но ведь она может и не реализовываться. Изменение образа жизни современного человека привело к гиподинамии, стрессам, ожирению. Пандемию гриппа мы победили, а болезни цивилизации – не можем. А ведь именно они ведут к развитию диабета. Подход прост – необходимо выявить группы риска СД 2. Путем опросов, обследований, экспресс-скринингов выявлять людей с предрасположенностью к артериальной гипертензии, ожирению, особенно андроида типа, имеющих тревожные показатели сахара и холестерина

в крови. Нужно активно просвещать этих людей, учить их внимательно относиться к своему здоровью. По всей России и у нас в Татарстане идет пропаганда здорового образа жизни. Это не может не принести положительных результатов.

Многое делается по программе диспансеризации. Массовые профилактические осмотры позволяют не только выявить болезнь у тех, кто даже еще и не подозревает об этом, но и предупредить развитие СД у лиц группы риска. В республике начали работать Центры здоровья. В них обязательно должны быть условия и для организации просветительских мероприятий, и для соответствующего лабораторного обследования. Профилактическая медицина – медицина будущего.

Информационная работа с больными СД. Как организована она?

Просветительская работа с пациентами согласно Федеральной целевой программе по профилактике сахарного диабета должна проводиться в специальных школах диабета. В должном объеме она осуществляется при стационаре 7 горбольницы, налаживается работа и в отделении РКБ. Там работают обученные специалисты, выделен специальный кабинет, оснащенный методическими пособиями, оборудованием. В других местах вопрос пока на стадии решения – финансирование такой работы полностью ложится на плечи самого медучреждения.

Но это очень важное дело – обученные больные обходятся государству в несколько раз дешевле в плане лечения и госпитализации. Они знают, какого образа жизни им следует придерживаться, становятся мало зависимыми от врачей, у них реже развиваются осложнения.

Вы стояли у истоков Казанской эндокринологической школы...

Я заинтересовался проблемами эндокринологии еще на 5-м курсе медицинского института, в начале 70-х прошлого века. Предмет, тог-

да еще совсем новый, факультативно читал будущий доктор наук, профессор Талантов Всеволод Васильевич. Направление показалось мне интересным, и я начал работать в студенческом научном кружке. Вскоре усилиями Всеволода Васильевича в Казанском медицинском институте появилась кафедра эндокринологии, первая в СССР! Ординатура, аспирантура, защита диссертации, в итоге профессиональный путь с кафедрой уже более 45 лет.

Налажено ли обеспечение медицинскими препаратами льготных категорий граждан? Инсулин – бесплатный препарат, а инсулиновые помпы?

Проблему лекарственного обеспечения эндокринологических больных мы сумели решить в положительном плане. Больные бесперебойно получают инсулин, необходимые таблетированные лекарственные средства, хотя все эндокринологические препараты – дорогостоящая импортная продукция.

Большие надежды возлагаем на российскую программу по разработке жизненно-важных лекарственных средств, на развитие производства отечественного инсулина.

Что касается инсулиновых помп, несмотря на их очевидную эффективность, они не включены в реестр льготных лекарственных средств. Пациенты приобретают их на собственные средства.

Какие научные мероприятия, посвященные эндокринологическим проблемам, проводятся в Казани?

Мы стараемся ежегодно проводить по два крупных мероприятия, на которых рассматриваются проблемы эндокринологии – весной и осенью. На первой конференции, которая обычно проходит в апреле, мы рассматриваем самые разные темы эндокринологии – проблемы щитовидной железы, надпочечников, ожирения и гиподинамии и т.д. Вторая наша встреча традиционно посвящена сахарному диабету и приуроче-

на ко Всемирному дню борьбы с диабетом. Он отмечается 14 ноября, в день рождения одного из первооткрывателей инсулина Фредерика Бантинга.

Какие положительные изменения в работе эндокринологической службы вы можете отметить?

Нам удалось обеспечить всех нуждающихся качественными препаратами инсулина. Благодаря обучению врачей общей практики, хорошо организованной диагностике у нас практически исчезли случаи коматозных состояний – смертельный бич наших больных. Из положительных моментов стоит отметить появление новой структуры – диабетологического центра, значительное улучшение оснащения и лабораторной базы службы, доступность и достоверность анализов. Средняя продолжительность жизни больных СД реально выросла. Это все результаты нашего общего труда.

Но есть и проблемы?

Конечно, заболеваемость сахарным диабетом 2 типа упорно растет, а с нею и проблемы. Что нужно делать, чтобы поддержать уровень жизни больных, как воспрепятствовать развитию тяжелых осложнений сахарного диабета, не допустить слепоты, ампутации нижних конечностей. Как наладить помощь больным с нефрологическими осложнениями. У нас во всех крупных городах республики функционируют центры гемодиализа, но ведь еще остается проблема трансплантации почки. Также как никогда актуальна профилактика в группах риска – пропаганда здорового образа жизни, физической активности и рационального питания.

С какими трудностями в работе сталкиваются непосредственно сами специалисты эндокринологической службы республики?

Во-первых, это огромная нагрузка на врачей-эндокринологов. Поэтому перед нами стоит

задача передачи части больных, например, со стабильным течением СД 2 типа, в ведение врачей общей практики, и соответственно, перевод эндокринолога на работу только в режиме консультирования. Такая система, например, принята в США. Во-вторых, крайне низкое финансовое поощрение труда эндокринологов по сравнению с врачами общей практики. Конечно, это не только проблема эндокринологов, но и других врачей узкой специализации, хотя я и не люблю это уточнение «узкий» – врач-специалист не может быть узким. Финансовый вопрос поднимался и на уровне правительства и президента, но решения пока нет. Материальная неудовлетворенность приводит к тому, что врачи вынуждены брать совмещение, что, естественно, сказывается на нагрузке, либо вообще решают уйти из эндокринологии и переквалифицироваться во врачей общей практики. Удержать опытных, обученных специалистов на своих рабочих местах – одна из главных задач сегодня.

Вы – член исполкома Российской ассоциации эндокринологов. Какова ваша роль в ее деятельности?

Я представляю в Российской ассоциации эндокринологов интересы Республики Татарстан. Организация, действующая под руководством академика И.И. Дедова, главного эндокринолога Минздравсоцразвития РФ, разрабатывает общероссийскую стратегию развития эндокринологической службы. На наших заседаниях поднимается широкий спектр вопросов: диагностика и лечение, улучшение качества жизни наших больных, качество обучения будущих специалистов-эндокринологов – получение базового образования, последующее приобретение практических навыков и многое другое. И мне всегда приятно, что эндокринологическая служба Татарстана входит в число передовых. Хочу надеяться, что так будет и в дальнейшем.

Поделитесь планами и направлениями работы в перспективе.

Планы остаются такими же, как и были – заниматься ежедневно, ежедневно своей работой, важной и нужной людям. Лечить, заботиться о здоровье пациентов, особенно тех, кто нуждается в диагностике сложных заболеваний, кому нужна особо квалифицированная помощь, решать вопросы по обеспечению дорогостоящими лекарственными препаратами. Уделять внимание повышению знаний наших врачей, как специалистов-эндокринологов, так и врачей общей практики, участковых-терапевтов. В тесном контакте с ними находить пути организации профилактических мер людей из групп риска. Это даст возможность экономить огромные средства, идущие на лечение уже заболевших. Сколько у нас еще проблем – на эти деньги лучше наладить хорошее питание детям в школах, или пустить на другие нужды. Вот такая работа приносит мне огромное удовлетворение в жизни. **ЕД**



Прием ведет к.м.н. Р.З. Мухаметзянов, невролог Диабетологического центра поликлиники Республиканской клинической больницы



XII Всероссийский научно-образовательный форум

Кардиология

15–17 февраля

Москва,
Гостиница «Рэдиссон-Славянская»

2011

Организаторы

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий
- Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК)
- Национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»
- Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»



МЕДИ Экспо



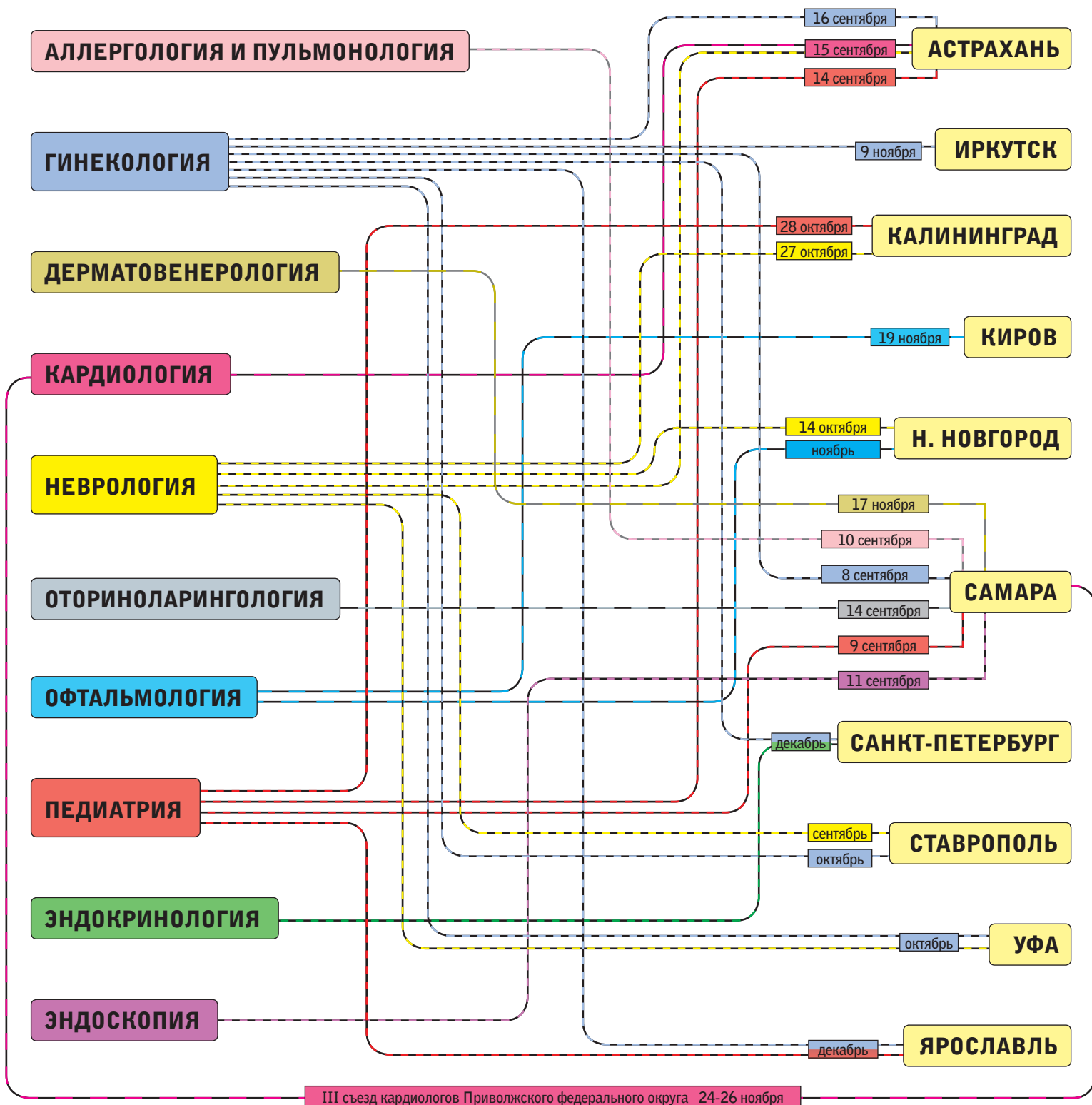
Тел./факс: +7 (495) 721 88 66 www.medexpo.ru
e-mail: expo@medexpo.ru; www.cardiology-congress.ru

Информационный партнёр



Образовательный проект «Здоровье»

план региональных научно-практических конференций на II полугодие 2010 г.



ООО «Медфорум»

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

Образец заполнения платежного поручения

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

СЧЕТ № ЭФЭнд/11 от 20 сентября 2010 г.

Заказчик:

Плательщик:

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

Всего наименований 1, на сумму 2700.00
Две тысячи семьсот рублей 00 копеек

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Пяташ И.А.)



Подписка по каталогу «Роспечать» – индекс 45980

Подписка осуществляется также через альтернативные агентства:

ООО «Интер-Почта»	(495) 500-00-60
ООО «Вся Пресса»	(901) 534-32-84
ООО «Артос-Гал»	(495) 160-58-48
ООО «Информнаука»	(495) 787-38-73
ООО «ЦДИ Орикон-Плюс»	(495) 937-49-58
ООО «Урал-Пресс»	(495) 789-86-36 (37)
ООО «Коммерсант-Курьер»	(843) 291-09-99

Для стран СНГ и зарубежья:

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

препарат с эффектом естественных нейротрофических факторов,
действующий комплексно для защиты и регенерации нервных клеток,
имеющий высокую степень доказательности



**соединяет
нейроны**

Рег.уд. П N013827/01 от 08.07.2007

✦ Защита нейронов от повреждающих факторов

1) Harbauer M, Hutter-Paier B, Skofitsch G, Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons.// J Neural Transm. 2001;108 (4):459-73.
2) Rockenstein E, Adame A, Mante M, Larrea G, et al. Amelioration of the cerebrovascular amyloidosis in a transgenic model of Alzheimer's disease with the neurotrophic compound Cerebrolysin.// J Neural Transm. 2005; 112(2):269-82.

✦ Образование новых синаптических связей, реорганизация работы головного мозга

1) Masliah E, Armasolo F, Veinbergs I, Mallory M, Samuel W. Cerebrolysin ameliorates performance deficits, and neuronal damage in apolipoprotein E-deficient mice.// Pharmacol Biochem Behav. 1999 Feb;62(2):239-45.

✦ Активное образование нейронов из клеток-предшественников

1) Tatebayashi Y, Lee MH, Li L, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease.// Acta Neuropathol 2003; 105:225-32.
2) Rockenstein E, Mante M, Adame A, Crews L, et al. Effects of Cerebrolysin trade mark on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease.// Acta Neuropathol.2007;113(3):265-75.



УДОБНАЯ
ШПРИЦ-
РУЧКА
ФЛЕКСПЕН® 7



НАЧАЛО
ТЕРАПИИ
1 РАЗ В ДЕНЬ⁸



НА 40%
МЕНЬШЕ
ДИНАМИКА
НАБОРА
ВЕСА⁵



БЕЗОПАСНОСТЬ³
И НИЗКИЙ РИСК
ГИПОГЛИКЕМИИ⁴



ЭФФЕКТИВНЫЙ
КОНТРОЛЬ
ГЛИКЕМИИ^{1,2}

ЖИТЬ,
ПОБЕЖДАЯ
ДИАБЕТ![®]

Ссылки: 1. Blonde L, et al. Patient directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets – the TITRATE™ Study. Diabetes, Obesity and Metabolism 2009; 11: 623-631. 2. Hermansen K, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29(6): 1269-74. 3. Deigaard A, and et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. Diabetologia, Published online 17 October 2009. 4. Phlis-Tsimikas A, et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. Clin Ther 2006; 28(10): 1569-81. 5. Rosensstock J, et al. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when added to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. Diabetologia 2008; 51: 408-416. 6. Данный режим дозирования рекомендован EMEA. Рекомендации по применению инсулина Левемир®, зарегистрированные на территории РФ, представлены в инструкции по медицинскому применению препарата на русском языке. 7. Lawton S, Berg B. Comparative evaluation of FlexPen®, a new prefilled insulin delivery system, among patients and healthcare professionals. Diabetes 2001; 50 (Suppl 2): A440. 8. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата, вложенной в упаковку.

Левемир.® Ожидай & получай больше

Краткая информация для специалистов о препарате Левемир® Левемир® ФлексПен® (Levemir® FlexPen®)

Регистрационный номер ЛС-000596 от 29.07.2005.

Торговое название: Левемир® ФлексПен®.

МНН: Инсулин детемир.

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.

Состав: в 1 мл препарата содержится: активное вещество: инсулин детемир – 100 ЕД; вспомогательные вещества: маннитол, фенол, метакрезол, цинка ацетат, натрия хлорид, динатрия фосфат дигидрат, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота, вода для инъекций. Одна шприц-ручка содержит 3 мл раствора, эквивалентного 300 ЕД. Препарат Левемир® ФлексПен® производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*.

Показания к применению: сахарный диабет.

Способ применения и дозы: Левемир® ФлексПен® предназначен для подкожного введения. Доза и кратность введения препарата Левемир® ФлексПен® определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Лечение препаратом Левемир® ФлексПен® в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами рекомендуется начинать с одного раза в сутки в дозе 10 ЕД или 0,1-0,2 ЕД/кг. Доза препарата Левемир® ФлексПен® должна подбираться индивидуально на основании показателей глюкозы плазмы. На основании результатов исследований, ниже представлены рекомендации по титрованию доз:

Средние значения глюкозы плазмы, измеренные самостоятельно перед завтраком	Коррекция дозы препарата Левемир® ФлексПен®, ЕД
> 10,0 ммоль/л (180 мг/дл)	+ 8
9,1-10,0 ммоль/л (163-180 мг/дл)	+ 6
8,1-9,0 ммоль/л (145-162 мг/дл)	+ 4
7,1-8,0 ммоль/л (127-144 мг/дл)	+ 2
6,1-7,0 ммоль/л (109-126 мг/дл)	+ 2
Если любое единичное значение глюкозы плазмы:	
3,1-4,0 ммоль/л (56-72 мг/дл)	- 2
< 3,1 ммоль/л (< 56 мг/дл)	- 4

Если препарат Левемир® ФлексПен® используется как часть базис-болюсного режима, его следует назначать 1 или 2 раза в день, исходя из потребности пациента. Пациенты, которым требуется применение препарата дважды в день для оптимального контроля уровня глюкозы, могут вводить вечернюю дозу либо во время ужина, либо перед сном, либо через 12 часов после утренней дозы. Левемир® ФлексПен® вводится подкожно в область бедра, передней брюшной стенки или в плечо. Места инъекций следует менять даже при введении в одну и ту же область.

Коррекция дозы: как и при использовании других инсулинов, у пожилых пациентов и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина детемир индивидуально. Кор-

рекция дозы может быть также необходима и при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании.

Перевод с других препаратов инсулина: перевод с инсулинов средней продолжительности действия и пролонгированных инсулинов на препарат Левемир® ФлексПен® может потребовать коррекции дозы и времени введения. Как и при использовании других препаратов инсулина, рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови во время перевода и в первые недели назначения нового препарата. Возможно, потребуются коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (доза и время введения короткодействующих препаратов инсулина или доза пероральных гипогликемических препаратов).

Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину детемир или любому из компонентов препарата. Не рекомендуется применять препарат Левемир® ФлексПен® у детей до 6 лет, т.к. клинические исследования у детей младше 6 лет не проводились.

Применение в период беременности и грудного вскармливания: клинический опыт применения инсулина детемир во время беременности и грудного вскармливания ограничен.

Побочные реакции: побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, применяющих препарат Левемир® ФлексПен®, являются в основном дозозависимыми и развиваются вследствие фармакологического эффекта инсулина. Гипогликемия, как правило, является наиболее частым побочным эффектом.

Условия отпуска из аптеки: по рецепту.
Производитель: Ново Нордиск А/О, DK-2880 Багсваерд, Дания.



Представительство компании Ново Нордиск А/С
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, 38, офис 11
Телефон: +7 495 956 11 32, факс: +7 495 956 50 13
Горячая линия «Сахарный диабет»: 8 800 3333 706
(звонок по России бесплатный)
www.novonordisk.ru www.novonordisk.com

