

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

2011

эндокринология

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СПЕЦВЫПУСК

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

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

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

7–8 июня 2011 года

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

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

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

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

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

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

E-mail: congress@cardioweb.ru, Snn_cardio@mail.ru

www.cardioweb.ru

ТЕЗИСЫ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИЙ

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

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

Тезисы предоставлять только в электронном виде на сайт www.cardioweb.ru.

Публикация тезисов – бесплатно.

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

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

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

Редакция журнала:
выпускающий редактор О. ПАРПАРА
медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА
пишущий редактор С. ЕВСТАФЬЕВА
ответственный секретарь И. РЕПИНА
корректоры Е. САМОЙЛОВА,
М. ПАНФИЛОВА
дизайнер А. СУШКОВА
фотосъемка М. БАЛТАБАЕВ,
А. ШАНИН, Д. ЖДАНОВИЧ
подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

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

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

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

Тираж: 17 500 экз.

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

Содержание

Национальные рекомендации

Новые алгоритмы терапии СД 2 типа: согласованное мнение экспертов РАЭ 2

Инсулинотерапия

Г.Р. ГАЛСТЯН, И.Ю. ДЕМИДОВА, Т.Л. КУРАЕВА
Клинический опыт применения аналога инсулина ультракороткого действия
аспарт (НовоРапид®) – препарата для всех возрастов и периодов жизни 4

А.М. МКРТУМЯН, А.Н. ОРАНСКАЯ
Техника инъекций инсулина, или
Как правильно подобрать иглу 16

Пероральная антидиабетическая терапия

А.М. МКРТУМЯН
Интенсивный контроль гликемии, или
Зачем нужен новый Диабетон МВ 60 мг? 22

А.Н. ОРАНСКАЯ
Производные сульфонилмочевины: микронизированная форма
глибенкламида – «золотой стандарт» второй линии терапии СД 26

Инновационные сахароснижающие препараты

Ю.Ш. ХАЛИМОВ, А.А. ЕФИМОВА, И.А. КАРПОВА
Место ингибиторов ДПП-4 в современной диабетологической практике 34

Н.Н. ИГНАТЧЕНКО
Особенности лечения сахарного диабета 2 типа на фоне
метаболического синдрома 44

Осложнения сахарного диабета

Е.В. ДОСКИНА
Кардиалгии при сахарном диабете и пути их коррекции 48

А.М. МКРТУМЯН, А.Н. ОРАНСКАЯ
Глюкоберри – антиоксидант для эффективного лечения и предупреждения
сосудистых осложнений сахарного диабета 54

Е.В. БИРЮКОВА
Как повысить эффективность лечения диабетической нейропатии? 60

Медицинский форум

Ситаглиптин в комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа 68

Е.Е. ПЕТРЯЙКИНА
АТТД – 2011: инновационные технологии в обследовании и лечении
пациентов с различными формами нарушения углеводного обмена 74

Список литературы 87



Новые алгоритмы терапии СД 2 типа: согласованное мнение экспертов РАЭ



Совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) принял проект Консенсуса по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа, представив его на широкое обсуждение. Новые алгоритмы лечения были рассмотрены на секционном заседании, посвященном инновационным препаратам в терапии СД 2 типа, которое состоялось в рамках VI Московской городской конференции эндокринологов «Фармакотерапия в эндокринологии». Профессор М.В. Шестакова, директор Института диабета ФГУ ЭНЦ МЗиСР РФ, являясь одним из авторов проекта Консенсуса, рассказала участникам заседания о новых российских рекомендациях и их применении в рутинной клинической практике.

Как отметила профессор М.В. ШЕСТАКОВА, в Российской Федерации, как и во всем мире, продолжается прогрессирующее нарастание распространенности сахарного диабета 2 типа. По данным Государственного Регистра, на 1 января 2010 г. в нашей стране по обращаемости зарегистрировано 3 млн 121 тыс. больных сахарным диабетом, из них 90% – это больные СД 2 типа. В то же время данные контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных Эндокринологическим научным центром в период 2005–2010 гг., свидетельствуют о том, что реальное число пациентов с сахарным диабетом превышает зарегистрированное в 2–3 раза. За последние 10 лет количество больных СД в России удвоилось.

С учетом масштаба развивающейся эпидемии СД возникла острая необходимость в создании эффективного терапевтического алгоритма сахароснижающего лечения, позволяющего достичь компенсации углеводного обмена и предупредить развитие тяжелых сосудистых осложнений этого заболевания*. Международные и национальные алгоритмы сахароснижающей терапии СД 2 типа регулярно обновляются. Это происходит, поскольку публикуются новые результаты широко-масштабных рандомизированных исследований, меняющих представления о целевых значениях уровня HbA1c в терапии СД и способах их достижения. Кроме того, новые группы сахаросни-

жающих препаратов внедряются в клиническую практику, в то же время в отношении ранее использовавшихся лекарственных средств появляются серьезные ограничения.

В этой связи совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов разработал Консенсус по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа, взяв за основу модель Согласованного алгоритма ADA (Американская диабетическая ассоциация) и EASD (Европейская ассоциация по изучению диабета) в редакции 2009 г. Однако, как отметила М.В. Шестакова, базовый алгоритм ADA/EASD (2009) имеет ряд недостатков.

Документ РАЭ обобщает российский и международный опыт лечения СД и опирается на данные доказательной медицины. При этом главный акцент сделан на индивидуальный подход к лечению пациента. Приоритетом в выборе терапии должны стать безопасность и эффективность лечения. По мнению экспертов РАЭ, эти параметры являются гораздо более важными, чем стоимость препарата или длительность его использования в клинической практике. «Что принципиально нового вносит этот Консенсус по сравнению с теми алгоритмами, что мы использовали до сих пор? Во-первых, было определено индивидуальное целевое значение контроля гликемии по уровню HbA1c для разных категорий пациентов. Во-вторых, мы предложили

* Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртчян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа» // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 95–105.



VI Московская городская конференция эндокринологов «Фармакотерапия в эндокринологии»

стратификацию терапевтической тактики в зависимости от исходного уровня HbA1c. В-третьих, отличительной чертой Консенсуса, который мы представляем на обсуждение, является принятие решения об интенсификации ранее назначенной терапии (мониторинг эффективности терапии – каждые 3 месяца, при ее неэффективности – изменении/интенсификации сахароснижающей терапии не позднее чем через 6 месяцев», – пояснила профессор М.В. Шестакова. Затем она более подробно рассмотрела общие положения Консенсуса.

Определение индивидуального целевого значения контроля гликемии по уровню HbA1c. Для каждого пациента индивидуально устанавливается целевой уровень HbA1c. При его выборе учитывается возраст пациента, ожидаемая продолжительность жизни, наличие сердечно-сосудистых осложнений, риска развития тяжелых гипогликемий. Так, у пациентов молодого и среднего возраста с высокой ОПЖ рекомендуется добиваться более строгих целей контроля гликемии, что позволит предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений диабета. В то время как у пациентов с ОПЖ менее пяти лет (вне зависимости от возраста) цели гликемического контроля могут быть менее строгими. На выбор индивидуальных целей HbA1c также могут оказывать влияние и другие факторы: мотивация, приверженность лечению, уровень образования пациента, использование бета-блокаторов (особенно неселективных и слабоселективных) и др.

С учетом вышесказанного предлагаются следующие целевые значения гликемического контроля:

- при отсутствии тяжелых осложнений / низком риске тяжелых гипогликемий: молодой возраст $\leq 6,5\%$, средний возраст $\leq 7,0\%$, пожилой возраст (или ОПЖ < 5 лет) $\leq 7,5\%$;

- при наличии тяжелых осложнений / высоком риске тяжелых гипогликемий: молодой возраст $\leq 7,0\%$, средний возраст $\leq 7,5\%$, пожилой возраст (или ОПЖ < 5 лет) $\leq 8,0\%$.

Стратификация терапевтической тактики в зависимости от исходного уровня HbA1c. Совет экспертов РАЭ принял решение о том, что основным ориентиром в выборе стратегии лечения пациентов с СД 2 типа должен являться показатель гликированного гемоглобина HbA1c, так как значения гликемии в течение суток имеют большую вариабельность. Показатели гликемии (натошак и постпрандиальные) могут быть использованы для принятия решения при невозможности получить результаты HbA1c. Изменение образа жизни (снижение массы тела при ее избытке, ограничение легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров, активизация физических нагрузок) является основой терапии СД 2 типа при любом исходном уровне метаболического контроля. Обучение и мотивация больного должны начинаться незамедлительно. Тем не менее низкая приверженность к данному немедикаментозному лечению диктует необходимость назначения лекарственной терапии. Именно поэтому при соблюдении условия изменения образа жизни терапия сахароснижающими препаратами в подавляющем большинстве случаев добавляется уже в дебюте заболевания.

При исходном уровне HbA1c 6,5–7,5% достижение целевых значений гликемии возможно при использовании монотерапии сахароснижающими препаратами. Если при монотерапии достичь поставленных целей не удастся, то в последующем возможно применение комбинированного лечения (2 или 3 препарата).

При исходном уровне HbA1c 7,6–9,0% следует сразу начинать с комбинированной терапии. При неэффективности возможно сочетание

трех сахароснижающих препаратов или начало инсулинотерапии. При исходном уровне HbA1c более 9,0% следует назначить инсулинотерапию (изолированную или в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами). Тактика назначения инсулинотерапии изложена в Российских клинических рекомендациях «Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа» от 2010 г. В дальнейшем, в случае достижения целевых показателей гликемического контроля, пациент может быть переведен на комбинированное лечение без инсулина.

Принятие решения об изменении (интенсификации) ранее назначенной терапии. Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA1c рекомендуется осуществлять каждые 3 месяца. Титрация дозы назначенных сахароснижающих препаратов до максимально эффективной (переносимой) осуществляется по данным самоконтроля гликемии. Изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при ее неэффективности (то есть при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c) должно быть выполнено не позднее чем через 6 месяцев. В случае ухудшения самочувствия или при отсутствии признаков эффективности лечения решение об интенсификации может быть принято раньше. В заключение профессор М.В. Шестакова подчеркнула, что настоящий Консенсус призван установить приоритет индивидуального подхода к каждому пациенту. Необходимо определение индивидуальных целей лечения с учетом возраста, наличия осложнений, риска гипогликемий и стратификации терапевтической тактики, в зависимости от исходного уровня метаболического контроля. Главным приоритетом при выборе сахароснижающей терапии должны быть эффективность и безопасность. ☺

Эндокринология



ФГУ ЭНЦ,
Москва

ГОУ ВПО РГМУ
им. Н.И. Пирогова,
кафедра
эндокринологии
и диабетологии ФУВ²

Клинический опыт применения аналога инсулина ультракороткого действия аспарт (НовоРапид®) – препарата для всех возрастов и периодов жизни

Д. м. н., проф. Г.Р. ГАЛСТЯН¹, д. м. н., проф. И.Ю. ДЕМИДОВА²,
д. м. н., проф. Т.Л. КУРАЕВА¹

В статье обобщаются результаты международных и отечественных исследований по оценке эффективности и безопасности применения инсулина НовоРапид® в различных возрастных группах на любом этапе жизни больного сахарным диабетом 1 и 2 типа, а также при беременности, поражении печени и почек. Результаты многочисленных международных проспективных исследований и опыт применения препарата в реальной клинической практике в течение более 10 лет позволяют говорить о препарате НовоРапид® как высокоэффективном, безопасном и удобном инсулине. НовоРапид® можно назначать маленьким детям с 2 лет и подросткам, взрослым с сахарным диабетом 1 и 2 типов, пожилым людям и пациентам с нарушением функции печени и/или почек. Доказана безопасность и эффективность инсулина НовоРапид® при сахарном диабете и беременности, при использовании в инсулиновых помпах, а также в состоянии кетоацидоза.

ентов. Одним из самых часто используемых сегодня прандиальных аналогов инсулина является аналог ультракороткого действия аспарт, зарегистрированный в России под коммерческим названием НовоРапид®.

Фармакокинетика инсулина НовоРапид®

Инсулин НовоРапид® – это аналог человеческого инсулина, полученный с помощью рекомбинантной ДНК-технологии путем замены аминокислоты пролин на аспарагиновую кислоту в позиции В28. На рисунке 1 представлена структура молекулы инсулина аспарт.

Замена всего одной аминокислоты позволила сохранить структуру молекулы нативного человеческого инсулина на 98%, что практически не изменило антигенные свойства молекулы и способность связываться с инсулиновым рецептором и рецептором инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), но существенно изменило фармакокинетические свойства молекулы. Транспортная форма гексамеров молекулы инсулина стала быстрее диссоциировать на мономеры, а значит, быстрее всасываться из подкожно-жировой клетчатки и достигать максимальной концен-

В настоящее время инсулино-терапия – безальтернативный метод лечения сахарного диабета (СД) 1 типа и широко распространенный метод терапии пациентов с СД 2 типа. Значительный рост числа больных СД за последние 10–15 лет привел к тому, что вопросы инсулинотерапии приобретают важное значение в клинической практике не

только эндокринологов, но и врачей общей практики, педиатров, акушеров-гинекологов, кардиологов и хирургов.

Целью создания инсулиновых аналогов было уменьшение побочных эффектов инсулинотерапии, улучшение качества гликемического контроля, а также обеспечение более комфортных условий лечения для паци-

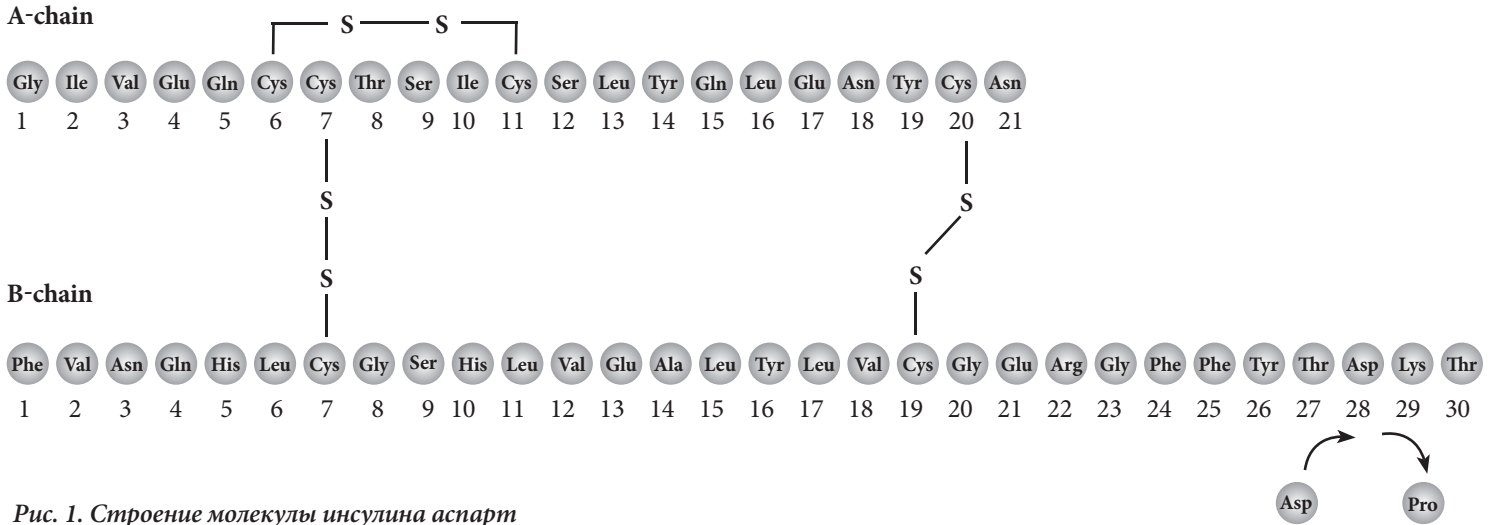


Рис. 1. Структура молекулы инсулина аспарт

трации в плазме крови по сравнению с человеческим инсулином. Для данной молекулы характерна более быстрая элиминация из организма по сравнению с человеческим инсулином (ЧИ) (табл. 1).

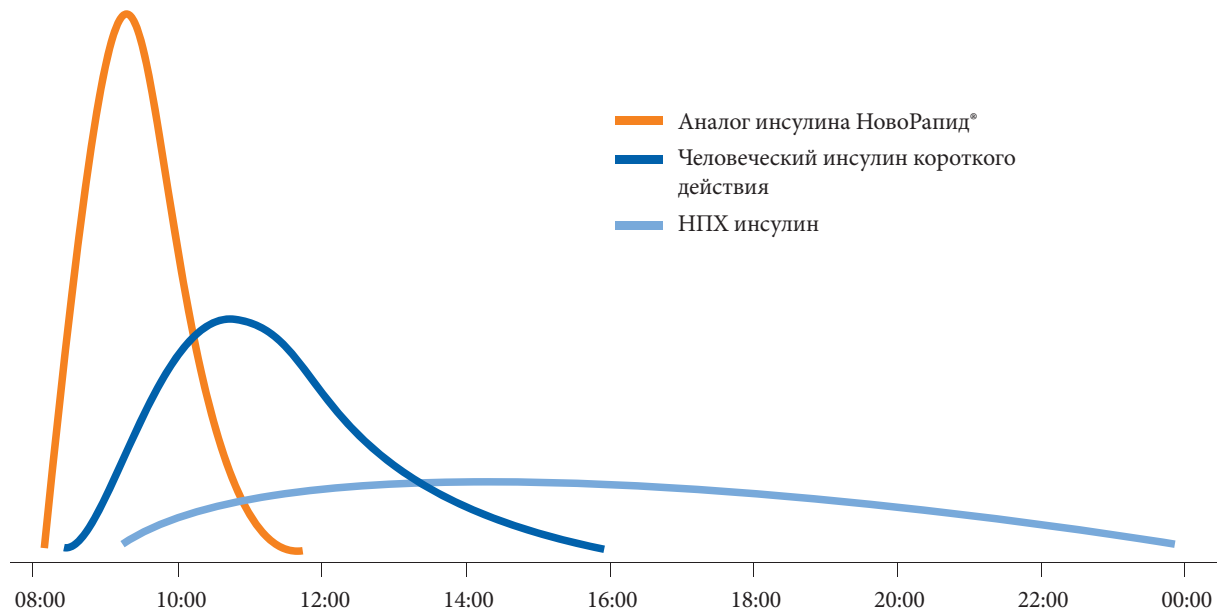
Быстрое нарастание концентрации и активности аналога инсулина максимально близко имитирует фармакокинетические свойства эндогенного инсулина. Пик наивысшей активности этого аналога инсулина совпадает с пиком постпрандиальной глюкозы. Все это позволяет делать инъекцию препарата за 0–5 минут перед едой или даже сразу после еды, исчезает необходи-

мость в тридцатиминутном интервале между инъекцией инсулина и приемом пищи. А более активная элиминация инсулинового аналога аспарт в сравнении с человеческим растворимым инсулином позволяет пациенту отказаться от дополнительных приемов пищи. Это свойство инсулинового аналога НовоРапид® предоставляет пациенту большую свободу в диете и образе жизни (рис. 2). Как следствие – значительное снижение риска гипогликемий в сравнении с ЧИ короткого действия, при этом более значительное снижение постпрандиальной гликемии.

Таблица 1. Особенности фармакокинетики инсулина аспарт по сравнению с человеческим инсулином короткого действия

	НовоРапид®	ЧИ*
Начало действия	10–20 мин.	30 мин.
Пик действия	1–3 ч	2–4 ч
Продолжительность действия	3–5 ч	5–6 ч

* ЧИ – человеческий инсулин короткого действия.



— Аналог инсулина НовоРапид®
 — Человеческий инсулин короткого действия
 — НПХ инсулин

Рис. 2. Схематическое представление фармакокинетики различных препаратов инсулина



Таблица 2. Молекулярная безопасность инсулина аспарт

	Сродство к ИР*	Сродство к рецептору ИФР-1	Скорость диссоциации с ИР	Митогенный потенциал
Человеческий инсулин	= 100	= 100	= 100	= 100
Инсулин аспарт	92 ± 6	81 ± 9	81 ± 8	58 ± 22

* ИР – инсулиновый рецептор.

Молекулярная безопасность

Важным аспектом безопасности инсулиновых аналогов является аффинность к рецептору инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), к инсулиновому рецептору, а также скорость диссоциации с инсулиновым рецептором. При сравнении с человеческим инсулином инсулин аспарт имеет более быструю диссоциацию с инсулиновым рецептором и меньшее сродство к рецептору ИФР-1, а значит, меньший митогенный потенциал, что определяет его абсолютную молекулярную безопасность (табл. 2) [1].

Применение инсулинового аналога НовоРапид® при СД 1 типа

Классическим подходом к терапии СД 1 типа является базисно-болюсный интенсивный режим инсулинотерапии. Эффективность этого режима в виде снижения частоты осложнений, свя-

явление в клинической практике инсулиновых аналогов позволило достигать более жестких критериев гликемического контроля (HbA1c < 7%) с минимизацией риска гипогликемий [3].

Десятилетний опыт применения инсулина НовоРапид® при СД 1 типа, подтвержденный многочисленными исследованиями, доказал преимущества этого ультракороткого инсулинового аналога в сравнении с ЧИ короткого действия.

Преимущества инсулина НовоРапид® показаны в целом ряде контролируемых проспективных исследований. НовоРапид® обеспечивает лучший постпрандиальный контроль в течение 4 часов после приема пищи в сравнении с человеческим инсулином короткого действия. Уровень постпрандиальной гликемии на 22–38% ниже у пациентов на инсулине НовоРапид®, чем на ЧИ короткого действия. Как упоминалось выше, фармакодинамические свойства инсулина НовоРапид® позволяют вводить его как за 0–5 минут до еды, так и сразу после еды, сохраняя хороший гликемический контроль, что также было продемонстрировано в ходе клинических исследований [4, 5]. Лучший постпрандиальный контроль обеспечивает лучший долгосрочный гликемический контроль в целом. Динамика уровня HbA1c при переводе с ЧИ короткого действия на инсулин НовоРапид® составляет в среднем около 0,6% [6]. Немаловажным является также снижение риска гипогликемических эпизодов, в особенности частоты ночных гипогликемий. Данный результат был получен в двойном слепом пере-

крестном сравнительном исследовании ЧИ короткого действия и инсулина НовоРапид® [7]. Доказана клиническая эффективность инсулина НовоРапид® для лечения кетоацидоза в условиях стационара. Скорость снижения гликемии и изменения параметров кислотно-щелочного состояния достоверно не различались между группами терапии ЧИ короткого действия и инсулином НовоРапид®. Не было получено достоверной разницы в длительности госпитализации и общей дозе инсулина до разрешения кетоацидоза. В 2008 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA – European Medicines Agency) одобрило применение инсулина НовоРапид® для внутривенного введения при лечении кетоацидоза [8]. Есть указание на применение инсулина НовоРапид® для внутривенного введения и в российской инструкции по применению препарата [9].

Применение инсулина НовоРапид® в помпе

Альтернативным способом введения инсулина при использовании режима многократных инъекций у пациентов с СД 1 типа может быть непрерывная подкожная инфузия инсулина (НПИИ).

Первая система для НПИИ была разработана в 1976 г. Тогда использование данного способа доставки инсулина было ориентировано на пациентов, страдающих от тяжелых эпизодов гипогликемии, и пациентов с феноменом «утренней зари». В последние 15 лет терапия сахарного диабета с помощью инсулиновой помпы получила большое рас-

Инсулин НовоРапид® – это аналог человеческого инсулина, полученный с помощью рекомбинантной ДНК-технологии путем замены аминокислоты пролин на аспарагиновую кислоту в позиции В28.

занных с диабетом, на 60–76%, а смертности – на 57% доказана в 17-летнем исследовании DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetic Complications) [2]. По-



пространение. Во многом этому способствовало внедрение в клиническую практику аналогов инсулина ультракороткого действия, фармакодинамический профиль действия которых оказался близким внутривенному введению инсулина. Недавние исследования показали, что инсулин НовоРапид® более совместим с инсулиновыми помпами, чем другие аналоги инсулина ультракороткого действия (инсулины лизпро и глулизин) [10, 11]. В многочисленных сравнительных исследованиях инсулин аспарт (НовоРапид®) в режиме НППИ продемонстрировал более высокую скорость всасывания [10], более высокий процент достижения пациентами возрастных целевых значений HbA1c [12], лучшую стабильность постпрандиального гликемического контроля [13] и меньший риск развития гипогликемии, в том числе ночных эпизодов гипогликемии [14].

В исследованиях *in vitro* применение инсулина аспарт в помпе показало более высокую устойчивость этого аналога инсулина изоэлектрической преципитации [15, 16], а также более низкую частоту окклюзии катетера [17] по сравнению с другими аналогами инсулина ультракороткого действия. Так, по данным недавно опубликованных исследований, вероятность возникновения окклюзии при использовании инсулина НовоРапид® в режиме НППИ не превышает 10%, тогда как риск окклюзии при использовании инсулина глулизин и инсулина лизпро составляет 41% и 16% соответственно [17]. Кроме того, последние исследования показали, что инсулин аспарт может длительно находиться в контейнере (до 6 суток), сохраняя свою физическую и химическую стабильность [11].

Таким образом, данные многочисленных исследований убедительно продемонстрировали, что при окончательном решении вопроса о выборе инсулина для использования в помпе следует учитывать: инсулин НовоРапид®

имеет преимущества по сравнению как с ЧИ короткого действия, так и с другими аналогами инсулина ультракороткого действия, что обусловлено фармакокинетическими особенностями этого аналога инсулина, а также его высокой физико-химической стабильностью.

Применение инсулина НовоРапид® у детей и подростков

Лечение СД 1 типа в детском и подростковом возрасте имеет ряд особенностей, требует повышенного внимания и значительно отличается от терапии взрослых пациентов. Особенности режима сна и пищевого поведения, непредсказуемая двигательная активность, высокая чувствительность к инсулину, частые инфекционные заболевания, ограниченные места для инъекций у маленьких детей, необходимость активного участия родителей в процессе лечения и др. определяют высокие требования к применяемым препаратам инсулина. Инсулиновые аналоги короткого действия, воссоздавая физиологический профиль инсулинемии, позволяют получить целый ряд преимуществ в терапии СД 1 типа у детей и подростков. Например, это возможность инъекции инсулина после приема пищи. Подбор дозы у многих детей, особенно в первые годы жизни, при препрандиальном введении инсулина затруднен в связи с непредсказуемым пищевым поведением.

В мультицентровом открытом перекрестном 12-недельном исследовании, в котором участвовало 26 детей в возрасте от 2,3 до 6,9 лет, сравнивалась эффективность и безопасность препрандиального введения человеческого инсулина короткого действия и постпрандиального введения инсулина НовоРапид®. Уровень HbA1c, равный 7,7%, сохранялся на протяжении всего исследования в обеих группах инсулинотерапии. Гликемический контроль при постпрандиальном введении инсулина НовоРапид® был анало-

гичным таковому при препрандиальном введении ЧИ короткого действия. Не было выявлено различий в общей частоте гипогликемий и в частоте тяжелых гипогликемических эпизодов. Вместе с этим большинство родителей отметили удобство и отдали предпочтение терапии инсулином аспарт, а также высказали желание продолжить терапию и дальше [18].

Таким образом, фармакокинетический профиль инсулина НовоРапид® у детей и подрост-

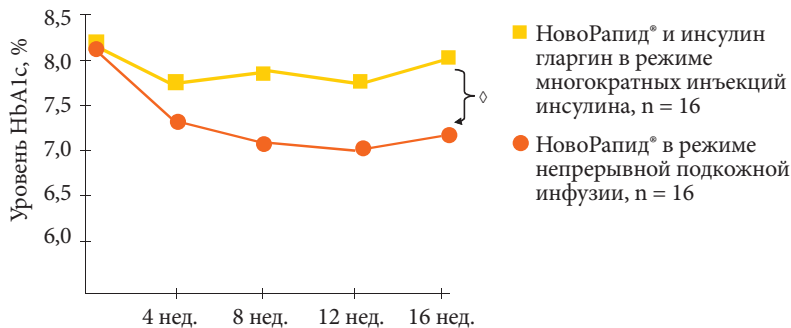
Инсулин НовоРапид® лучше совместим с инсулиновыми помпами, чем другие аналоги инсулина ультракороткого действия (инсулины лизпро и глулизин):

- более высокая скорость всасывания;
- более высокий процент достижения пациентами возрастных целевых значений HbA1c;
- лучшая стабильность постпрандиального гликемического контроля;
- меньший риск развития гипогликемии, в том числе ночных эпизодов гипогликемии;
- более высокая устойчивость этого аналога изоэлектрической преципитации;
- более низкая частота окклюзии катетера.

Инсулин аспарт может длительно находиться в контейнере (до 6 суток), сохраняя свою физическую и химическую стабильность.



НовоРапид®
в помпе обеспечивает улучшение
метаболического контроля



◊ Разница между группами составила: $p < 0,05$.

Рис. 3. Динамика изменения гликированного гемоглобина HbA1c после начала помповой инсулинотерапии по сравнению с режимом многократных инъекций*

* Адаптировано по [51].

ков позволяет гибко адаптировать лечение к особенностям пищевого поведения. Действительно, клинические исследования у детей и подростков показывают эффективность и удобство пост-

троле, однако родители пациентов отдают предпочтение инсулину аспарт [18].

С марта 2005 г. инсулин НовоРапид® разрешен к применению у детей в возрасте с 2 лет [8, 9]. При решении вопроса о пре- или постпрандиальном введении инсулиновых аналогов короткого действия можно учитывать пищевые привычки пациентов, прием пищи в общественных местах или дома, предпочтения пациентов.

В ходе открытого перекрестного 6-недельного исследования у 76 детей (в возрасте от 6 до 17 лет) в 9 европейских центрах гликемический контроль при постпрандиальном введении инсулина НовоРапид® был аналогичным таковому при препрандиальных инъекциях. Не было выявлено различий в общей частоте гипогликемий и в частоте тяжелых гипогликемических эпизодов [19].

У большинства пациентов доза инсулина короткого действия при переходе с простого человеческого инсулина на инсулин аспарт сопоставима. Коррекция дозы, как правило, требуется при необходимости улучшения гликемических показателей. В зависимости от уровня препрандиальной гликемии инсулин аспарт

вводится либо непосредственно перед едой, либо не более чем за 15 минут до еды. При низких показателях гликемии, а также у маленьких детей, когда заранее неизвестно, какое количество углеводов съест ребенок и сколько времени будет затрачено на прием пищи, инсулин НовоРапид® вводится после еды.

В подростковом возрасте главное преимущество коротко действующих инсулиновых аналогов, кроме возможности вводить непосредственно перед едой, заключается в том, что нет необходимости больших перекусов (для данной возрастной категории это удобно). С другой стороны, при дополнительном приеме пищи, содержащей более 2 хлебных единиц, инъекция коротко действующих аналогов позволяет исключить постпрандиальную гипергликемию без риска развития последующей гипогликемии (спустя 2–3 часа после инъекции). Особенно это актуально в поздние вечерние часы. Обычно такая потребность возникает в старшей возрастной группе подростков в связи с дополнительными занятиями на курсах, работой либо встречей с друзьями в вечерние и ночные часы.

Элизабет Дойл (Elizabeth A. Doyle) и соавт. из Йельского университета докладывали о своем клиническом опыте использования инсулина аспарт в режиме непрерывной подкожной инфузии инсулина с использованием помпы по сравнению с применением инсулинов аспарт и гларгин в режиме многократных инъекций у детей и подростков с СД 1 типа [51]. Было отмечено статистически достоверное более значимое снижение уровня HbA1c с 8,2% до 7,3% в процессе проведения терапии в группе помповой терапии по сравнению с режимом многократных инъекций (рис. 3). Институтом детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ накоплен 6-летний опыт клинического использования инсулиновых помп (более 170 пациентов с СД 1 типа в возрасте от 1,5 до 22 лет). Эффективность помповой инсули-

Фармакокинетический профиль инсулина НовоРапид® у детей и подростков позволяет гибко адаптировать лечение к особенностям пищевого поведения. Клинические исследования у детей и подростков показывают эффективность и удобство постпрандиального введения инсулина аспарт, особенно в сравнении с простым человеческим инсулином.

прандиального введения инсулина аспарт, особенно в сравнении с простым человеческим инсулином. Постпрандиальное введение инсулина НовоРапид® в сравнении с препрандиальным введением простого инсулина было исследовано у детей раннего возраста – от 2 до 6 лет. Результаты исследования свидетельствуют о сходном метаболическом кон-



нотерапии у детей и подростков по сравнению с режимом множественных ежедневных инъекций изучена в двух группах пациентов с СД 1 типа в возрасте 5–22 лет ($12,8 \pm 5,4$) и длительностью заболевания 3–14 лет ($6,2 \pm 2,9$), группы не различались по возрасту, длительности заболевания и исходному уровню гликированного гемоглобина HbA1c. Первая группа получала непрерывную помповую инсулинотерапию (НПИИ) ($n = 31$), вторая группа – множественные инъекции инсулина (МИИ) ($n = 30$). Использовался аналог инсулина ультракороткого действия НовоРапид®. В группе МИИ в качестве базального инсулина применялся аналог гларгин перед сном. Уровень HbA1c в группе МИИ до начала терапии составлял $9,8 \pm 2,0\%$, через 12, 24, 36, 48 месяцев – $9,1 \pm 1,8\%$, $8,9 \pm 2,6\%$, $9,2 \pm 1,5\%$, $9,1 \pm 1,6\%$ соответственно. В группе НПИИ уровень HbA1c до начала терапии составлял $9,9 \pm 1,77\%$, через 12, 24, 36, 48 месяцев – $8,9 \pm 1,29\%$ ($p < 0,05$), $9,2 \pm 2,3\%$, $8,9 \pm 1,94\%$, $8,9 \pm 1,8\%$ соответственно. Диабетический кетоацидоз имел место у двух пациентов в группе НПИИ вследствие окклюзии катетера и у двух пациентов в группе МИИ вследствие вирусной инфекции. Проведенные нерандомизированные и рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность инсулина НовоРапид® при лечении СД 1 типа у детей и подростков как в качестве отличного прандиального регулятора, вводимого после еды при базисно-болюсной терапии, так и при использовании в инсулиновой помпе.

Интенсификация инсулинотерапии СД 2 типа с помощью инсулина НовоРапид®

Неуклонное снижение функции бета-клеток является важным патогенетическим аспектом сахарного диабета 2 типа, определяющим необходимость инсулинотерапии.

Согласно современным рекомендациям ADA, EASD, AACE/ACE, а также Российским клиническим рекомендациям по оптимизации и интенсификации инсулинотерапии при СД 2 типа, в случае неэффективности изменения образа жизни и монотерапии метформинном следующим этапом лечения может быть инсулинотерапия. Назначение базального инсулина в сочетании с метформином, двухфазного инсулинового аналога либо назначение многократных инъекций в виде болюсной и базисно-болюсной терапии – вопрос выбора врача и пациента. Основанием для выбора служит степень декомпенсации углеводного обмена, превалирование тех или иных вариантов нарушения гликемического контроля (гипергликемия преимущественно натощак, постпрандиальная гипергликемия или оба варианта), образ жизни пациента, его способность и возможности выполнять рекомендации. При выборе режима инсулинотерапии также имеет значение собственный опыт врача по применению того или иного инсулина или схемы терапии [20, 21]. Истощение бета-клетки секретаргонами происходит в течение относительно короткого

периода времени, исчисляемого несколькими годами, что определяет необходимость назначения инсулинотерапии. Как показало 3-летнее исследование «4Т», старт инсулинотерапии при неэффективности таблетированных препаратов может осуществ-

Добавление к базальному инсулину прандиального инсулинового аналога НовоРапид® позволяет улучшить контроль гликемии, дополнительно снижая уровень HbA1c на 0,5–1,2% [22, 24, 25], и позволяет достичь компенсации углеводного обмена (HbA1c ≤ 7%) более чем у 60% пациентов [22].

вляться привычным назначением базального или двухфазного инсулиновых аналогов или прандиальной регуляцией гликемии с использованием ультракороткого аналога НовоРапид® [22]. Все три варианта старта инсулинотерапии эффективны с точки зрения снижения уровня гликированного гемоглобина. Однако в группе пациентов, применявших трехинъекционный прандиаль-

! Цель: гликемия натощак/перед едой – 4,0–6,0 ммоль/л; гликемия через 2 часа после еды < 7,7 ммоль/л

Схема титрации инсулина НовоРапид®*

Титрация каждые 3 дня до целевых значений гликемии

Коррекция дозы инсулина НовоРапид® по среднему уровню гликемии перед едой за 3 предшествующих дня

Для коррекции гликемии натощак следует изменить вечернюю дозу базального инсулина

Гликемия перед приемом пищи	Изменение дозы в предшествующую инъекцию	
	Болюсная доза > 5 Ед	Болюсная доза < 5 Ед
< 4,0	-2	-1
4,0–6,0	0	0
> 6,0	+2	+1

* Адаптировано по [50].



ный режим терапии инсулином НовоРапид®, снижение уровня HbA1c было наиболее значимым и достигло 1,4%. Необходимо также отметить, что именно в данной группе у наибольшего числа пациентов удалось достичь целевого параметра HbA1c ниже 7%. Единственным недостатком данного варианта старта инсулинотерапии было несколько большее увеличение массы тела в сравнении с традиционными подходами, что ограничивает данный старт инсулинотерапии у пациентов с выраженной избыточной массой тела. Через год после начала исследования стало очевидным, что дальнейшее

приемом пищи считают: в сравнении с базальной инсулинотерапией данный подход имеет ряд преимуществ:

- более выраженное снижение постпрандиальной гликемии;
- эффективное подавление глюконеогенеза в печени и, как следствие, уменьшение дозы препарата;
- снижение риска гипогликемий вследствие возможности постпрандиального введения;
- снижение инсулинорезистентности, подавление окислительного стресса и защита бета-клетки от апоптоза;
- улучшение сосудистой функции и снижение риска макрососудистых осложнений [23].

Данная схема старта инсулинотерапии не столь широко распространена в России, однако представляется целесообразным обсудить ее применение у пациентов с высоким уровнем постпрандиальной гликемии при относительно хорошей гликемии натощак на фоне приема метформина, а также у пациентов с активным образом жизни и нерегулярным питанием.

В настоящее время наибольшей популярностью пользуется вариант интенсификации инсулинотерапии путем добавления прандиального инсулина к базальному. Эффективность этой схемы подтверждена многочисленными исследованиями и клиническим опытом эндокринологов. Добавление к базальному инсулину прандиального инсулинового аналога НовоРапид® позволяет улучшить контроль гликемии, дополнительно снижая уровень HbA1c на 0,5–1,2% [22, 24, 25], и позволяет достичь компенсации углеводного обмена ($HbA1c \leq 7\%$) более чем у 60% пациентов [22].

При этом в исследовании «4Т» был отмечен минимальный риск тяжелых и легких гипогликемий. Этот показатель составил 1,7 эпизода/пациента в год. В ряде европейских стран, а также США проведен фармакоэкономический анализ эффективности инсулина аспарт в базисно-болюсном

режиме на основании данных исследования PREDICTIVE™. Анализ показал увеличение ожидаемой продолжительности качественной жизни и уменьшение случаев осложнений сахарного диабета при использовании инсулина аспарт в сравнении с человеческим инсулином. Как следствие – снижаются затраты на лечение пациентов [26].

Использование инсулина НовоРапид® у пожилых пациентов

Около 6% взрослого населения планеты страдают СД 2 типа, средний возраст больных СД 2 типа в России составляет 61 год. В связи с увеличением продолжительности жизни число людей пожилого возраста с этим заболеванием становится все больше, особенно в развитых странах мира.

Клиническая симптоматика СД у пожилых людей настолько нетипична, что длительное время заболевание остается нераспознанным. Течение заболевания усугубляется психологическими и когнитивными нарушениями, а также сопутствующими заболеваниями, необходимостью приема многочисленных препаратов. Лечение пожилых людей с СД 2 типа имеет существенные отличия от классических подходов, применяемых в более молодом возрасте. Связано это, главным образом, с высоким риском развития макрососудистых осложнений. При выборе вида и целей лечения учитывается соотношение преимуществ/риск. При этом оценивается риск развития гипогликемий, сопутствующая патология, возможность самостоятельного выполнения рекомендаций и ожидаемая продолжительность жизни.

При длительном течении СД и истощении функции бета-клетки только изменение образа жизни, соблюдение диеты и прием таблетированных сахароснижающих препаратов не позволяют достичь желаемого гликемического контроля, который у пожилых людей может быть менее

Быстрое начало и ультракороткое действие инсулинового аналога НовоРапид® позволяет вводить его не только традиционно перед едой, но и во время еды или непосредственно после еды, что повышает комплаентность пациентов и исключает развитие гипогликемии вследствие превышения дозы относительно съеденных углеводов. Как следствие – минимальное увеличение веса и высокая удовлетворенность пациентов проводимым лечением.

улучшение контроля диабета возможно только при интенсификации режима инсулинотерапии, что и было сделано во всех трех группах. При добавлении базального инсулинового аналога в качестве интенсификации инсулинотерапии было получено дополнительное снижение HbA1c на 0,4%. Число больных, достигших целевого уровня HbA1c менее 7%, было больше, чем в двух других группах, при минимальном числе гипогликемий.

Сторонники старта инсулинотерапии при СД 2 типа с введения ультракороткого аналога перед максимальным либо каждым



жестким, чем рекомендуемый различными руководствами для популяции в целом, и составлять по уровню HbA1c до 7,5% [27].

Выбор инсулинотерапии у пожилых пациентов определяется не только способностью снижать уровень гликемии, но и минимизацией риска гипогликемий, представляющих особую опасность для данной категории пациентов.

Особый интерес в связи с этим вызывает инсулиновый аналог НовоРапид®, быстрое начало и ультракороткое действие которого позволяет вводить его не только традиционно перед едой, но и во время еды или непосредственно после еды, что повышает комплаентность пациентов и исключает развитие гипогликемии вследствие превышения дозы относительно съеденных углеводов. Как следствие – минимальное увеличение веса и высокая удовлетворенность пациентов проводимым лечением [28].

При проведении двойного слепого плацебоконтролируемого перекрестного исследования с участием 19 пациентов с СД 2 типа в возрасте 70 лет с применением эугликемического клэмпа с инсулином НовоРапид® и человеческим инсулином короткого действия в дозе 0,3 Ед/кг были показаны фармакокинетические и фармакодинамические преимущества инсулина НовоРапид®. Данное исследование подтвердило более быстрое начало и меньшую продолжительность действия инсулина НовоРапид® в сравнении с ЧИ короткого действия у пожилых пациентов. Полученные результаты подтверждают возможность введения инсулина НовоРапид® непосредственно после еды у пожилых пациентов [29].

Основываясь на результатах клинических исследований, подтверждающих высокую эффективность и безопасность инсулина НовоРапид® у пожилых людей, в 2007 г. препарат был одобрен в Европе для лечения этой категории больных с СД 2 типа [30].

Таблица 3. Целевые показатели гликемии для больных СД при планировании и в течение всего периода беременности

Время контроля	Гликемия, ммоль/л	
	Капиллярная плазма	Цельная капиллярная кровь
Натощак	3,8–5,5	3,3–5,2
Перед едой	4,4–6,4	4,0–5,8
Через 1 час после еды	6,1–7,5	5,5–6,7
3:00–6:00	4,4–6,1	4,0–5,5

Применение инсулина НовоРапид® во время беременности

По данным американских исследователей, около 4% всех случаев беременности в США осложняются нарушениями углеводного обмена. Из них у 12% женщин диабет диагностируется еще до беременности, а у 88% заболевание возникает непосредственно на фоне беременности.

Беременность, протекающая на фоне СД любого типа, ассоциируется с высоким риском развития различных осложнений как для самой беременной (самопроизвольный аборт, гестоз, артериальная гипертензия, пиелонефрит, многоводие, преждевременные роды, аномалии родовой деятельности, родовой травматизм, послеродовые осложнения, прогрессирование поздних осложнений СД) [31, 32, 33, 34, 35], так и для плода (эмбрио- и фетопатия, проявляющиеся врожденными пороками развития; хроническая гипоксия с последующими нарушениями функции ЦНС; макросомия; гипогликемия новорожденных; гибель плода) [33, 36, 37, 38], причиной которых является гипергликемия у матери.

Во избежание всех вышеперечисленных опасных, а иногда несовместимых с жизнью осложнений необходимо поддерживать идеальный гликемический контроль в течение всей беременности, а также до зачатия, поскольку врожденные пороки развития формируются в процессе органогенеза, то есть до 8-й недели беременности.

Целью лечения беременных с СД является достижение и поддержание уровня гликемии, соответствующего показателям при физиологической беременности (табл. 3), обеспечение акетонурии и отсутствия симптоматической гипогликемии [39–41].

В идеале рекомендуется достичь и поддерживать уровень HbA1c < 6,5% (или < 7,0%, если женщина получает инсулинотерапию), при условии безопасного достижения такого контроля (IDF рекомендует уровень HbA1c < 6,0%) [39, 41]. Достижение компенсации СД до зачатия и на протяжении всей беременности резко снижает опас-

Инсулин НовоРапид® является первым аналогом инсулина ультракороткого действия, официально рекомендованным к применению у беременных женщин с гестационным и сахарным диабетом (в 2006 г. – в Европе, в 2007 г. – в США, в марте 2008 г. – в России), безопасность и эффективность которого подтверждена результатами рандомизированного клинического исследования.

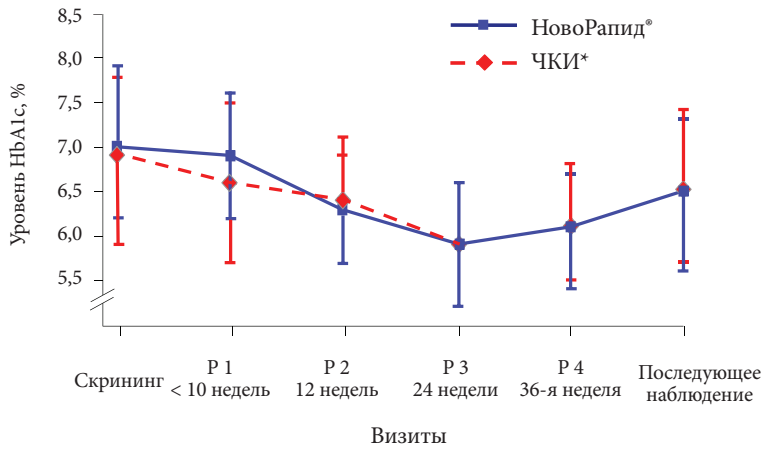
ность любых неблагоприятных последствий этого заболевания как для матери, так и для плода, а большинству женщин позволяет им вообще избежать [41].

Для достижения при беременности стабильной целевой гликемии в течение всех суток необ-



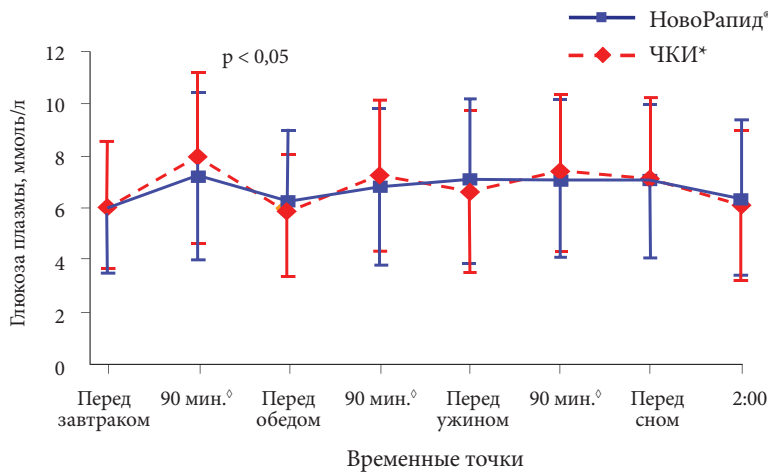
Инсулиноterapia

Рис. 4.
Динамика HbA1c на фоне терапии инсулином НовоРапид® у беременных женщин в сравнении с человеческим инсулином короткого действия

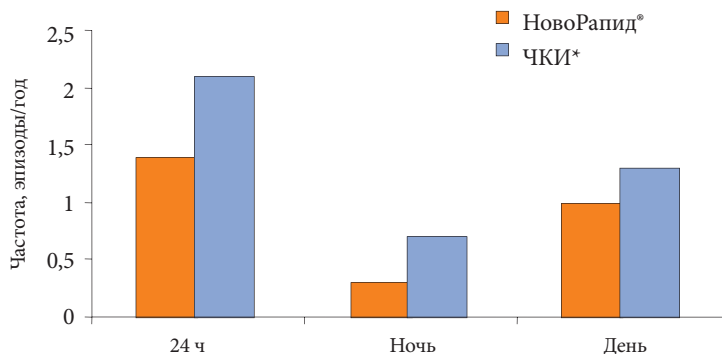


* ЧКИ – человеческий инсулин короткого действия.

Рис. 5. Динамика гликемии (при восьмикратном измерении) на фоне терапии инсулином НовоРапид® у беременных женщин в сравнении с человеческим инсулином короткого действия



* ЧКИ – человеческий инсулин короткого действия.
° После начала приема пищи.



* ЧКИ – человеческий инсулин короткого действия.

Рис. 6. Частота тяжелых эпизодов гипогликемии на фоне терапии инсулином НовоРапид® у беременных женщин в сравнении с человеческим инсулином короткого действия

ходимо постоянно поддерживать такой уровень инсулинемии, который сможет обеспечить близкую к норме базальную, пре- и постпрандиальную гликемию. Однако во время беременности это не так-то просто.

Важнейшим препятствием к достижению целевой гликемии во время беременности является кардинально отличный от физиологического путь поступления экзогенного инсулина в организм. При инъекционном введении человеческого короткодействующего инсулина невозможно обеспечить необходимую инсулинемию в печени для полноценной утилизации принятых с пищей углеводов. Следовательно, каждый прием пищи, особенно углеводистой, сопровождается более или менее выраженной постпрандиальной гипергликемией, подъем которой зависит от количества принятых углеводов и их гликемического индекса. Дальнейшая утилизация постпрандиальной глюкозы происходит в периферических тканях, а в печени не образуется должное количество гликогена, что в дальнейшем является причиной спонтанных гипогликемий, хронического глюконеогенеза и кетогенеза.

Другими причинами, затрудняющими достижение стабильной целевой гликемии, является несоответствие физиологическому ритму времени начала, пика и окончания действия инсулиновых препаратов, а также межличностная вариабельность и интравариабельность действия введенного инсулина, обусловленная различным временем его абсорбции из мест инъекций. Именно последнее обстоятельство нередко является причиной непрогнозируемых гипогликемий, которые опасны не только для матери, но и для ребенка, так как могут вызвать внутриутробную задержку развития плода. А частые, даже самые легкие, гипогликемии сопровождаются рикошетной длительной гипергликемией и являются причиной развития многоводия, отеочного синдрома и макросомии



плода. Это значит, что одним из условий успешного исхода беременности при СД является подбор оптимальной инсулинотерапии, сводящей к минимуму постпрандиальный прирост гликемии, вариабельность гликемии в течение суток, а также риск развития не только тяжелых, но и легких гипогликемий.

Особенности моторики ЖКТ во время беременности усугубляют несовершенство фармакокинетики и фармакодинамики препрандиальных препаратов человеческого инсулина и еще больше затрудняют достижение целевой гликемии после приема пищи. Так, пик действия человеческого короткого инсулина (ЧКИ) обычно наступает через 2–3 часа после его введения, тогда как у беременных самая высокая постпрандиальная гликемия регистрируется уже через 70–90 минут после приема пищи [42, 43]. Введение больших доз ЧКИ перед едой может привести к резкому снижению гликемии через 3–4 часа после приема пищи. Следовательно, во избежание гипогликемии в эти часы требуется дополнительный прием пищи, который может спровоцировать гипергликемию перед следующим приемом пищи, а также способствовать нежелательной прибавке в весе. Кроме того, ЧКИ необходимо вводить за 20–30 минут, а во II и III триместрах – за 40–60 минут до приема пищи, что создает дополнительные неудобства для беременной и снижает качество ее жизни. Несовершенство фармакокинетики и фармакодинамики практически всех современных человеческих инсулиновых препаратов, особенно проявляющееся во время беременности, является объективной причиной значительной вариабельности гликемии. В настоящее время именно вариабельность гликемии, а особенно постпрандиальной, считается основной причиной развития макросомии плода и связанных с ней осложнений [44].

Учитывая вышеизложенное, очевидно, что использование во время беременности аналогов инсу-

лина ультракороткого действия имеет неоспоримые преимущества перед ЧКИ.

Инсулин НовоРапид® является первым аналогом инсулина ультракороткого действия, официально рекомендованным к применению у беременных женщин с гестационным и сахарным диабетом (в 2006 г. – в Европе, в 2007 г. – в США, в марте 2008 г. – в России). Безопасность и эффективность инсулина НовоРапид® подтверждена результатами многоцентрового (63 центра, 18 стран мира, в том числе Россия) рандомизированного контролируемого клинического исследования с участием 322 беременных женщин с СД 1 типа [45, 46]. Прежде всего, результаты исследования доказали, что сахароснижающая эффективность инсулина НовоРапид® аналогична ЧКИ (рис. 4). При этом около 80% женщин, получавших тера-

пию инсулином НовоРапид®, достигли целевого уровня HbA1c < 6,5% [45].

В отличие от ЧКИ, инсулин НовоРапид® можно вводить непосредственно перед приемом пищи, а при необходимости (ранний токсикоз беременных) – и после еды. Максимальное действие инсулина НовоРапид® приходится именно на пик постпрандиальной гипергликемии при беременности (70–90 минут от начала приема пищи), что, безусловно, эффективнее снижает постпрандиальную гликемию (рис. 5), прогностическое влияние которой на риск развития нежелательных исходов у плода более выражено, чем гипергликемии натощак.

Меньшая продолжительность действия инсулина НовоРапид® позволяет снизить риск гипогликемии через 3–4 часа после приема пищи, а также риск ноч-

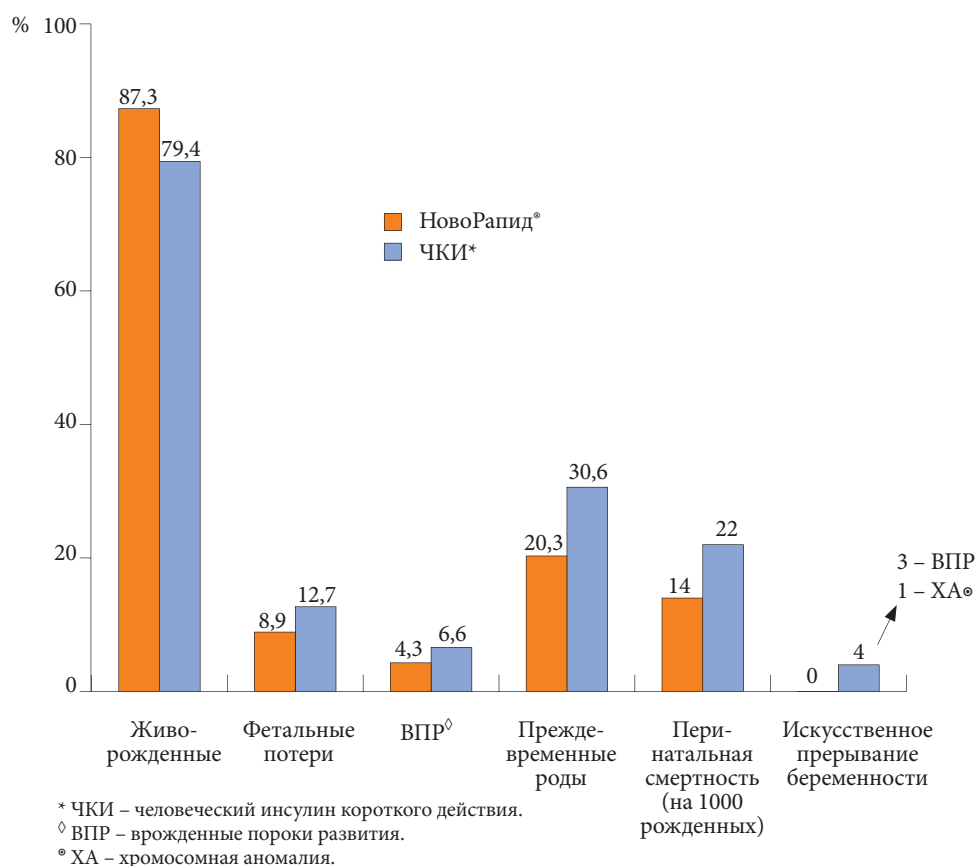


Рис. 7. Влияние терапии инсулином НовоРапид® на исходы беременности по сравнению с человеческим инсулином короткого действия

ных гипогликемий, особенно в I триместре беременности, когда из-за снижения глюконеогенеза сокращается потребность в инсулине. Так, риск тяжелых гипогликемий у беременных женщин, получавших терапию инсулином НовоРапид®, был на 28%, а риск тяжелых ночных гипогликемий – на 52% меньше, чем при терапии ЧКИ (рис. 6). Данное сравнительное клиническое исследование безопасности и эффективности инсулина НовоРапид® и ЧКИ при лечении беременных женщин с СД 1 типа не выявило никакого неблагоприятного воздействия инсули-

на НовоРапид® на течение беременности (рис. 7) или здоровье плода и новорожденного (рис. 8). Так, терапия инсулином НовоРапид® привела к значимому увеличению числа живорожденных по сравнению с человеческим инсулином [46, 47].

Дополнительное клиническое исследование 27 пациенток с гестационным сахарным диабетом, получавших инсулин НовоРапид® (14 женщин) или ЧКИ (13 женщин), свидетельствует о сопоставимой безопасности и большей эффективности этого ЧКИ для коррекции постпрандиальной гликемии (рис. 9) [48].

Таким образом, применение аналога инсулина ультракороткого действия НовоРапид® для лечения нарушений углеводного обмена во время беременности по эффективности достижения гликемического контроля является достойной альтернативой терапии человеческим инсулином короткого действия (как в составе базисно-болюсной терапии, так и в помповой терапии). При этом аналог инсулина НовоРапид® имеет некоторые преимущества в отношении улучшения постпрандиального контроля гликемии, а также улучшенный профиль безопасности по сравнению с человеческим инсулином. А использование инсулина НовоРапид® в виде продленной подкожной инфузии инсулина является в прямом смысле «золотым стандартом» коррекции углеводного обмена у беременных с СД [49].

За 10 лет применения инсулиновый аналог ультракороткого действия НовоРапид® зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат, что подтверждено многочисленными рандомизированными и нерандомизированными клиническими исследованиями. Инсулин НовоРапид® может применяться в разных возрастных группах на любом этапе жизни больного с сахарным диабетом 1 и 2 типов, обеспечивая максимальный контроль, не увеличивая риск развития побочных явлений. ☺

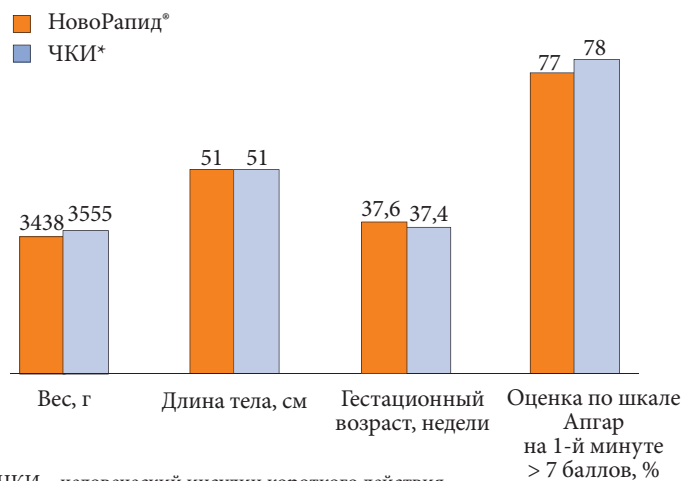


Рис. 8. Влияние терапии инсулином НовоРапид® во время беременности на характеристики новорожденных в сравнении с человеческим инсулином короткого действия

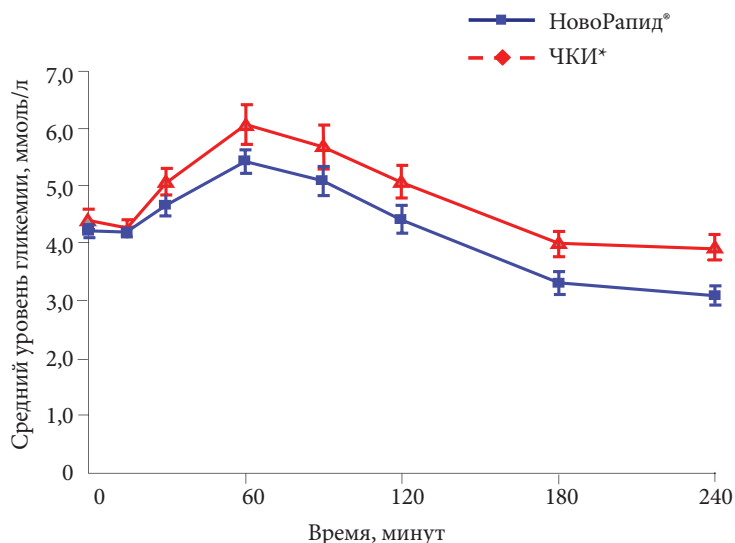
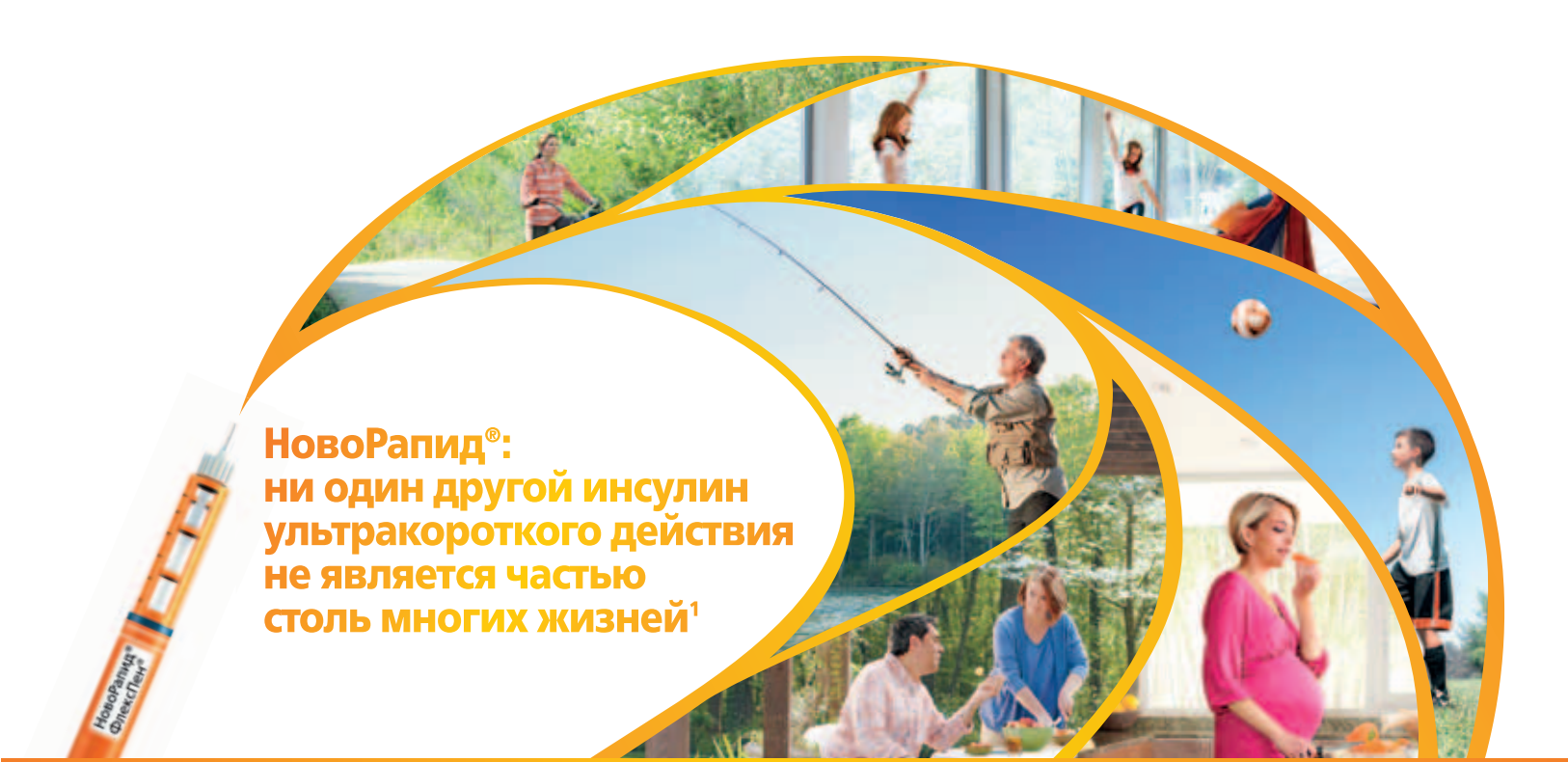


Рис. 9. Динамика постпрандиальной гликемии на фоне терапии инсулином НовоРапид® при гестационном сахарном диабете в сравнении с человеческим инсулином короткого действия



НовоРапид®: ни один другой инсулин ультракороткого действия не является частью столь многих жизней¹

Самый назначаемый инсулин ультракороткого действия в мире¹, с более чем 10-летним опытом клинического применения².

- Показан к применению на каждом этапе жизни с диабетом: у детей с 2-х лет, у беременных женщин, у пожилых пациентов^{2,3}.
- Помогает пациентам достичь и поддерживать целевые значения гликемии⁴.
- Достоверно снижает риск тяжелых ночных гипогликемий на 72% в сравнении с человеческим инсулином^{5,6}.
- Возможность пре- и пост-приандиального введения позволяет пациентам проводить терапию в соответствии с их образом жизни⁷.
- ФлексПен®: доверие миллионов пациентов во всем мире^{8,9}.

Краткая информация для специалистов по применению препарата НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® (более подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению).

МНН: Инсулин аспарт

Фармакотерапевтическая группа: Гипогликемическое средство, аналог человеческого инсулина короткого действия.

Код АТХ – А10АВ05.

Форма выпуска: Раствор для подкожного и внутривенного введения 100 ЕД/мл. Картриджи (Пенфилл®) 5х3 мл, шприц-ручки (ФлексПен®) 5х3 мл.

Показания к применению: Сахарный диабет.

Противопоказания: Повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину аспарт или любому из компонентов препарата. Гипогликемия.

Не рекомендуется применять НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® у детей до 2 лет, т. к. клинические исследования у них не проводились.

Способ применения и дозы: НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® предназначен для подкожного и внутривенного введения. НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® может также использоваться для продолжительных подкожных инсулиновых инфузий в инсулиновых насосных системах. Доза препарата определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае на основании уровня глюкозы в крови. Обычно НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® используют в сочетании с препаратами инсулина средней продолжительности или длительного действия, которые вводят как минимум 1 раз в сутки. НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® следует вводить непосредственно перед приемом пищи, при необходимости можно вводить сразу после приема пищи. НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® вводится подкожно в область передней брюшной стенки, бедра, плеча или ягодицы. Места инъекций в пределах одного и того же участка тела нужно регулярно менять.

Как и при использовании любых других препаратов инсулина, продолжительность действия НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности. Тем не менее, более быстрое начало действия по сравнению с

растворимым человеческим инсулином сохраняется независимо от локализации.

Побочные действия: Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением при применении инсулина является гипогликемия. При лечении инсулином могут наблюдаться местные аллергические реакции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания: НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® можно назначать при беременности. НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® может применяться в период грудного вскармливания, т. к. введение инсулина женщине в период кормления грудью не представляет угрозы для ребенка. Однако может возникнуть необходимость в коррекции дозы инсулина.

Условия хранения: Список Б.

До начала использования НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® хранить при температуре от 2°С до 8°С.

Используемый НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® хранить при температуре не выше 30°С в течение 4-х недель.

Регистрационный номер:

НовоРапид® Пенфилл® ПН: 012703/01 от 02.12.2009, НовоРапид® ФлексПен® ПН: 016171/01 от 01.12.2009.

Срок годности: 30 месяцев.

Ссылки: 1. IMS Health Inc. IMS MIDAS (MAT Q2 2010). 2. Инструкция по медицинскому применению препарата НовоРапид® Пенфилл®. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата НовоРапид® ФлексПен®. 4. Holman R.R., Farmer A.J., Davies M.J., Levy J.C., Darbyshire J.L., Keenan J.F., Paul S.K. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2009; 361(18): 1736-1747. 5. Heller S.R., Colaguri S., Vaaler S., Wolfenbuttel BHR., Koelendorf K., Friberg H.H., Windfeld K., Lindholm A. Hypoglycemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004;21(7):769-775. 6. Data on file. Novo Nordisk Inc, Princeton, NJ. 7. Brunner G.A., Hirschberger S., Sendhofer G., Wutte A., Ellmerer M., Balent B., Schupp L., Kreis G.J., Pieber T.R. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17(5):371-375. 8. Estimated number of patients using FlexPen®, based on worldwide sales in number of packs sold, IMS MIDAS WorldWide data for Q2'10 and Daily Defined Dosage (DDD) for insulin as issued by WHO. 9. Reimer T. et al. Instruction time, intuitiveness and Patient Acceptance of a Prefilled and a Reusable Insulin Delivery Device-The NovoMix® 30 FlexPen® and the HumaPen® Luxura™. *ADA Abstract Book* 2007;56(Suppl1):A2101-PQ. Abstract pending publication.



Техника инъекций инсулина, или Как правильно подобрать иглу

Д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН, к. м. н. А.Н. ОРАНСКАЯ

Инсулинотерапия является единственным методом лечения больных сахарным диабетом 1 типа. Почти четверть пациентов с сахарным диабетом 2 типа в России получают инсулинотерапию. Оптимального лечения этих пациентов можно добиться только в случае соблюдения правил выполнения инъекций, подбора игл, их оптимальной длины. На основании данных новых исследований авторы разбирают технику проведения подкожных инъекций и рассказывают, как уменьшить количество ошибок при введении инсулина и соответственно снизить частоту гипогликемических реакций.

Симптомы сахарного диабета были описаны более двух тысячелетий назад. Так, еще Гиппократ обращал внимание на сладкую мочу у молодых людей, резко худеющих, много пьющих, выделяющих жидкость и быстро погибающих по непонятным причинам. На протяжении многих столетий врачи только констатировали наличие данного заболевания, но помочь больному не могли. В 1921 г. канадские врачи Фредерик Грант Бантинг (Frederick Grant Banting) и Чарльз Герберт Бест (Charles Herbert Best) первыми получили экстракт из поджелудочной железы собак, который устранил гипергликемию и глюкозурию у больных сахарным диабетом. Через год были приготовлены первые коммерческие препараты инсулина из очищенного экстракта поджелудочной железы, а в 1923 г. за открытие

инсулина Бантингу и Бесту была вручена Нобелевская премия. Для введения инсулина понадобились специальные шприцы, позволявшие четко дозировать препарат и обеспечивавшие его введение в подкожно-жировую клетчатку. В 1924 г. компания «Бектон Дикинсон» выпускает первый в мире шприц для введения инсулина. Сегодня применяются несколько способов введения инсулина: с использованием одноразовых шприцев, шприц-ручек (в 1985 г. была разработана многоцветная шприц-ручка для инсулина, в 1989 г. – одноразовая предварительно заполненная шприц-ручка) и инсулиновых дозаторов (помп). Единственным патогномичным препаратом для лечения сахарного диабета (СД) 1 типа является постоянная заместительная инсулинотерапия, так как ведущий механизм развития

СД 1 типа – это аутоиммунное поражение бета-клеток с последующей их деструкцией и развитием абсолютного дефицита инсулина. Длительное время в лечении СД 2 типа в основном применялись таблетированные сахароснижающие препараты. Это обстоятельство объясняется патогенезом формирования СД 2 типа: снижением чувствительности периферических инсулинзависимых тканей к действию инсулина или инсулинорезистентностью (ИР) и недостаточной (неадекватной) секрецией инсулина. В последние годы доказано, что ИР чаще всего является генетически детерминированным процессом, который усугубляется по мере прогрессирования ожирения. Постепенно развивается неспособность инсулярного аппарата поджелудочной железы к адекватной продукции инсулина для преодоления ИР. По данным лабораторных исследований, у таких пациентов формируется сначала недостаточность, а позже – отсутствие 1-й фазы секреции инсулина, физиологическая роль которой состоит в регуляции посталиментарной гликемии и тем самым – в предотвращении гипергликемических пиков. Формируется так называемый порочный круг: снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, с одной стороны, стимулирует его секрецию, а с другой стороны, за счет нарастания постпрандиальной гипергликемии появляется феномен глюкозотоксичности, приводящий



к апоптозу бета-клеток и снижению их секреторных возможностей. Показано, что при установлении СД 2 типа в среднем секреция инсулина снижается на 50%, продолжая снижаться на 4–6% ежегодно [1]. Гиперинсулинизм, направленный на преодоление гипергликемии, приводит к повышению аппетита, следовательно, к нарастанию массы тела, что усугубляет ИР и повышает потребность в секреции инсулина. В последнее время все чаще для достижения компенсации углеводного обмена, уменьшения осложнений сахарного диабета в лечении пациентов с СД 2 типа применяют инсулинотерапию. Данный вид терапии при СД 2 типа в США составляет приблизительно 40%. В России еще 5 лет назад только 10% пациентов с СД 2 типа находились на инсулинотерапии, а в настоящее время уже более 20%.

Еще в 1902 г. Эрнест Генри Старлинг (Ernest Henry Starling) описал эффект секретина. Значительно позже, в 1932 г., для обозначения гормональной активности кишечника, которая приводит к повышению секреции инсулина, стали использовать термин «инкретин». У пациентов СД 2 типа выявляется недостаток инкретинов, и, как следствие, увеличивается постпрандиальная гликемия. Именно поэтому сегодня применяют препараты – агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), которые так же как и инсулин вводят подкожно с использованием шприц-ручек.

Следует помнить, что сахарный диабет относится к числу наиболее распространенных заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации и высокой смертности. По данным Международной федерации диабета (IDF) [2], в настоящее время в мире насчитывается 285 млн больных СД в возрасте 20–79 лет, из которых 85–95% составляют пациенты с СД 2 типа. Предполагается, что к 2030 г. общее число больных СД увеличится до 438 млн человек. Таким образом, СД будет страдать каждый 19-й человек на Зем-

ле. В Российской Федерации численность больных СД составляет около 9 млн, и только за последние 10 лет она возросла в 2 раза [3]. Так, по данным Российского регистра, сахарным диабетом страдают около 3 млн 200 тысяч человек [4]. По прогнозам ВОЗ, к 2030 г. в России будет 13,8 млн больных СД, однако, по нашим оценкам, уже сейчас число больных СД в стране приближается к этому показателю [5]. Учитывая, что каждый третий пациент с СД использует инъекционные препараты, становится понятно, насколько актуальна проблема правильного подбора игл, места введения, техники инъекции.

Использование парентерального пути введения препаратов предполагает выполнение четких и последовательных действий, направленных на соблюдение правил выполнения инъекций, подбора игл, оптимальной длины. От этого зависит как фармакодинамика, так и фармакокинетика, что является решающим фактором для оптимального лечения пациентов с СД [6]. Данная статья посвящена новым исследованиям в этой области. Впервые результаты длительных исследований по технике проведения инъекций были представлены [7], а затем и опубликованы в 2002 г. [8].

Справка

История медицины насчитывает не одно тысячелетие. Наиболее ранними из дошедших до нас источников являются несколько фрагментов медицинских текстов Алкмеона Кротонского (VI в. до н. э.). Первые тексты посвящены описаниям клинической картины различных состояний и веществам, которыми потчевали пациентов. Лишь в 1647 г. французский ученый Блез Паскаль (Blaise Pascal) изобрел шприц, однако данное открытие долгое время оставалось не оцененным в медицинском мире. В 1843 г. шотландский врач Александр Вуд (Alexander F. Wood), изучавший возможности расширения применения морфина для анестезии, впервые использовал шприц, мало отличавшийся от того, который придумал Паскаль. В 1845 г. ирландский врач Фрэнсис Ринд (Francis Rynd) изобрел полую иглу и опубликовал концепцию местного применения лекарственных препаратов, вводимых в область периферических нервов с целью купирования боли. Практически одновременно с Риндом и независимо от него француз Шарль Габриэль Праваз (Charle-Gabrial Pravaz) изобрел приспособление для парентерального введения препаратов. Шприц Праваса состоял из резинового цилиндра, внутри которого размещался поршень из асбеста и кожи, с одной стороны цилиндра наружу выводился металлический штырь, с другой крепилась полая игла. Шприц использовался в основном в хирургии. Спустя 40 лет (1894) француз Фурнье (Fournier) сконструировал шприц из стекла, который начала выпускать крупная промышленная компания «Луер». Так появились многообразные стеклянные шприцы разного объема – от 2 мл до 100 мл. Для появления одноразового шприца из пластмассы понадобилось еще более полувека. В 1956 г. новозеландский фармацевт Колин Мёрдок (Colin Murdoch) изобрел и запатентовал одноразовый пластиковый шприц.

Несмотря на то что большинство терминов в медицинском языке происходит из латинского, греческого и арабского языков, шприц – от немецкого spritzen («брызгать»). Это медицинский инструмент, предназначенный для инъекций, диагностических пункций, отсасывания патологического содержимого из полостей, забора биологических жидкостей и введения лекарственных средств. Для разных медицинских задач используются разные виды шприцев и игл, отличается и техника проведения манипуляции.

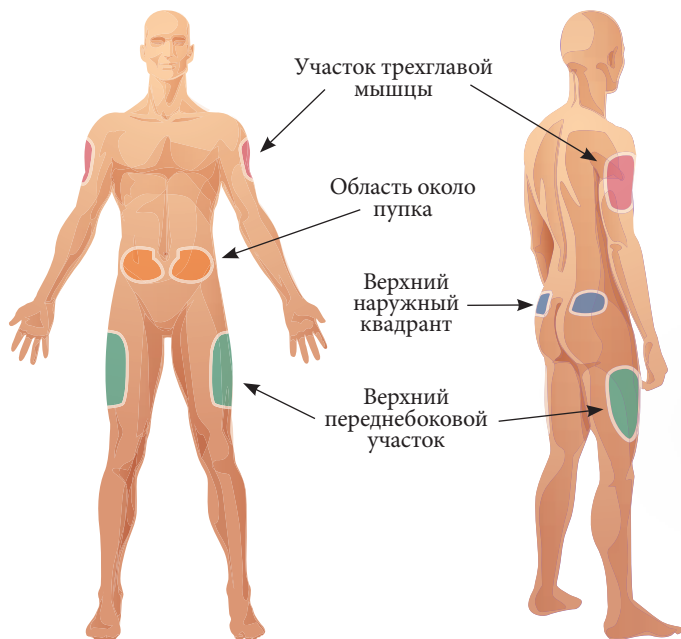


Рис. 1. Места введения инсулина

Прежде всего давайте разберемся, что необходимо учитывать для правильного проведения подкожной инъекции или что включает понятие «тактика подкожной инъекции»? Существует всего четыре основных правила: выбор места введения, длины иглы, угла введения иглы и приподнимание кожной складки.

Места введения подкожных препаратов были определены еще в прошлом столетии. Чаще всего для подкожного введения рекомендуют использовать плечо (участок трехглавой мышцы), бедро (верхний переднебоковой участок), живот (область около пупка), ягодицы (верхний наружный квадрант) (рис. 1).

Пациенты, страдающие сахарным диабетом, – это хронические больные, большинству из которых требуется проведение ежедневных инъекций, при СД 1 типа необходимы многократные ежедневные инъекции. Обозначенные на рисунке 1 зоны определены для возможных самостоятельных инъекций. Имеются ли какие-либо различия в толщине кожи (ТК) и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) между этими местами? Ответ на этот вопрос попытались дать Майкл

Гибни (Michael A. Gibney) и соавт. [9]. Проведя многомерный анализ, они выявили, что существенное влияние на ТК оказывают место инъекции ($p < 0,001$), пол пациента ($p < 0,001$), ИМТ ($p < 0,001$), тип диабета, прием инсулина ($p = 0,008$), раса/национальность ($p = 0,009$). Данные анализа показали, что возраст взрослых реципиентов не имел статистической важности ($p = 0,369$) – в отличие от детей, у которых отмечается увеличение ТК по мере взросления [10]. Среднее значение ТК различается в зависимости от места. Так, в области плеч толщина кожи составляет 2,2 мм, в области бедер – 1,9 мм, в районе живота – 2,2 мм и в области ягодиц – 2,4 мм. Соответственно наиболее тонкая кожа расположена в области бедер, наиболее толстая – в области ягодиц, различие составляет 0,57 мм; и ни в одной из областей средние показатели не превышали 3 мм. У мужчин кожа оказалась толще, чем у женщин, на 0,3 мм.

Показатель индекса массы тела (ИМТ) оказывает некоторое влияние на ТК. Пациенты с ожирением имеют ТК больше, чем худощавые. Изменение ИМТ на 10 кг/м^2 коррелирует с изменением

ТК на менее 0,2 мм. Раса и тип диабета имеют незначительный эффект на значения ТК.

Толщина ПЖК колебалась незначительно – в зависимости от места: бедро – 10,35 мм (минимальное значение), плечо – 10,77 мм, живот – 13,92 мм, ягодицы – 15,45 мм (максимальное значение). Толщина подкожно-жировой клетчатки женщин на 5,1 мм больше, чем у мужчин. Увеличение ИМТ на 10 кг/м^2 приводило к утолщению ПЖК на 4 мм. Выявлено влияние типа СД на ПЖК у пациентов. Так, для СД 2 типа характерно увеличение ПЖК на 5 мм в области живота и снижение на 2,3 мм в области ягодиц, по сравнению с пациентами с СД 1 типа. Это может быть обусловлено абдоминальным типом ожирения на фоне инсулинорезистентности при СД 1 типа. Возрастных отличий по параметру толщины ПЖК не обнаружено.

Выявленные отличия необходимо учитывать при выборе длины иглы. Первые иглы для подкожных инъекций были длиной 16 мм, что часто приводило к введению препарата в мышцу и изменяло его характеристики (фармакодинамику/фармакокинетику). Создание более коротких игл (12,7 мм) уменьшило частоту гипогликемических состояний у взрослых с ожирением, но сохранило высокий риск таких состояний у пациентов с дефицитом массы и у детей [11, 12]. Приблизительно такие же результаты получены при применении игл длиной 8 мм [13]. Частое развитие гипогликемических реакций послужило поводом для создания более коротких игл – длиной 5 и 4 мм. Напомним, что у взрослых пациентов толщина кожи варьирует на различных участках тела, но не бывает более 3 мм. Это позволяет практически исключить проведение внутрискожной вместо подкожной инъекции при введении препарата под углом 90° . Однако инъекция на глубину 6 мм делается на уровне мышечной фасции, а на глубину 8 мм производится в мы-



шечную ткань. Именно поэтому ряд исследователей указывают на необходимость соблюдения еще двух правил: правильного угла введения и формирования кожной складки у ряда пациентов [13–15].

Тем не менее при использовании игл более 6 мм, особенно у детей и лиц с дефицитом массы тела, рекомендуется собирать кожную складку и выполнять инъекцию под углом 45° [16–18].

Наиболее удобной по применению является следующая классификация игл по длине:

- 4–5 мм – короткие иглы;
- 6–8 мм – иглы средней длины;
- 8 мм – длинные иглы.

Данная классификация позволяет выбирать оптимальную технику введения для всех категорий пациентов, тем самым минимизируя риск внутримышечного введения инсулина (рис. 2, 3).

При назначении препаратов для подкожного введения пациентам с СД рекомендовано начинать терапию с использования более коротких игл длиной 4 и 5 мм [17]. Они являются менее травматичными, легче выполняется инъекция (угол 90°), при аналогичном с более длинными иглами эффекте от введения препарата [15–16, 19–21]. Многие врачи полагают, что применение более коротких игл невозможно для пациентов, страдающих ожирением. Но в ряде исследований [22, 23] было показано, что использование более коротких игл пациентами с ожирением так же эффективно, как и использование более длинных игл. Но если расстояние между поверхностью кожи и мышцами все же меньше длины используемой иглы, необходимо правильно сформировать кожную складку для проведения подкожной инъекции.

Правильную кожную складку собирают при помощи большого и указательного пальцев (с возможным добавлением среднего пальца) (рис. 4). Собираение кожной складки при помощи всей руки сопровождается риском захвата мышцы вместе с подкожными тканями и может привести

к внутримышечной инъекции. Не следует сжимать кожу слишком сильно, то есть до ее побледнения или появления боли. Необходимо избегать сдавливания или смещения кожи во время инъекции для предотвращения внутримышечного введения препарата. Собрать кожную складку на ногах или животе сравнительно легко (за исключением очень толстых тугих животов), но гораздо сложнее это сделать в области ягодиц (здесь редко возникает в этом необходимость) и практически невозможно (для пациентов, выполняющих инъекции самостоятельно) правильно проделать эту манипуляцию на руках.

Если необходимо провести инъекцию с использованием кожной складки, следует помнить следующие последовательность действий: во-первых, сформируйте кожную складку; во-вторых, введите иглу под углом 45° или 90°, медленно введите инсулин; в-третьих, не спешите вынимать иглу, задержите ее в коже на 10 секунд (при использовании шприц-ручки) и только после этого извлеките иглу из кожи; и последнее – расправьте кожную складку и безопасно отсоедините использованную иглу. Вне зависимости от длины иглы необходимо использовать разные места для введения препарата, чтобы избежать формирования зон липодистрофий/липогипертрофий [24–26]. Существуют несколько схем чередования зон, например, область для инъекций разделяется на четыре квадранта (или части, когда речь идет о бедрах

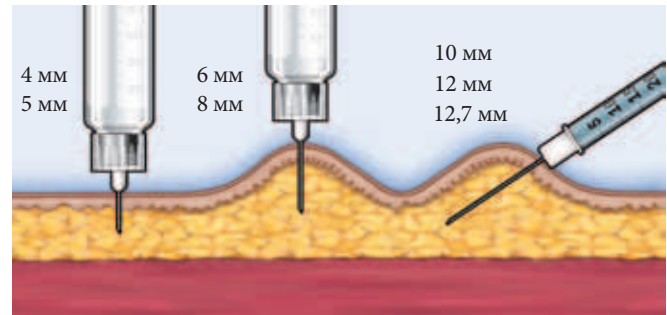


Рис. 2. Техника введения инсулина у взрослых в зависимости от длины иглы

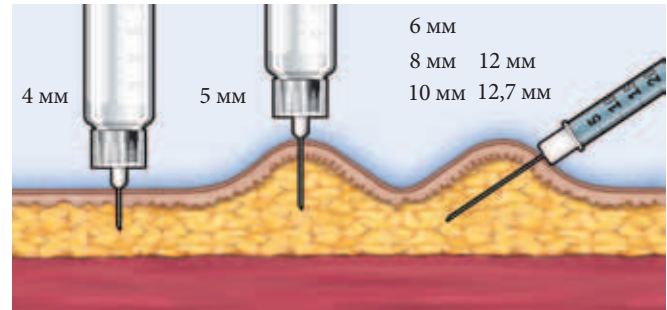


Рис. 3. Техника введения инсулина у детей и подростков в зависимости от длины иглы

или ягодицах), при этом каждую неделю используется только один квадрант, а затем – следующий, с чередованием по часовой стрелке (рис. 5) [27].

Кроме того, могут использоваться различные ротационные решетки для передней брюшной стенки и верхней наружной поверхности бедра, которые помогают определить место следующей инъекции. При этом расстояние между инъекциями должно быть минимум 1 см друг от друга.

Не только длина иглы важна для проведения качественной

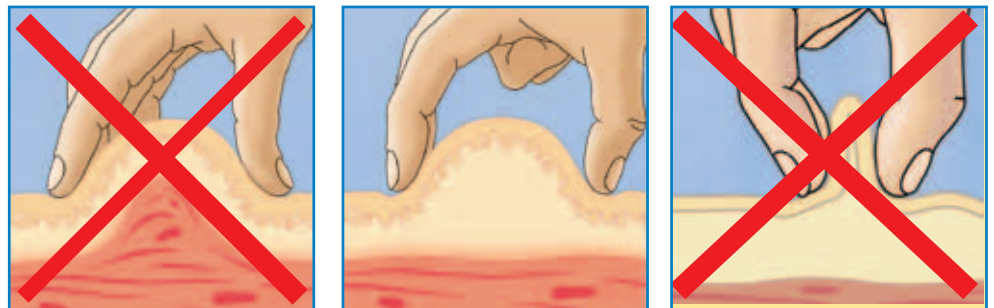


Рис. 4. Формирование кожной складки

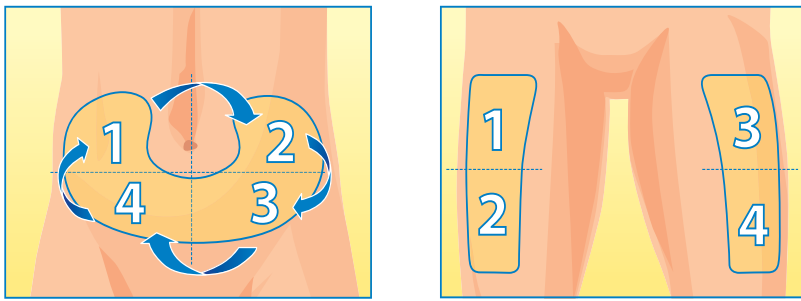


Рис. 5. Чередование квадрантов на животе и бедрах

инъекции. Современные иглы имеют несколько особенностей: у них увеличенный внутренний просвет (так называемая тонкостенная технология, позволяющая увеличить внутренний просвет иглы при сохранении стандартного внешнего диаметра), что позволяет уменьшить силу давления на поршень шприц-ручки, увеличивая скорость введения инсулина. Тройная заточка острия иглы и уникальная геометрия позволяют уменьшить травматичность при проведении инъекции. Лазерная обработка хирургической стали обеспечивает гладкую и ровную поверхность иглы. Финальное электрополирование в гальванических ваннах удаляет все мелкие фрагменты с поверхности иглы.

Патентованное силиконовое покрытие наружной и внутренней поверхности иглы делает инъекцию менее болезненной.

Но как бы ни была высокотехнологична игла, при повторном использовании на ней происходят значимые изменения, что продемонстрировано на рисунке 6.

При повторном использовании прежде всего происходит кристаллизация вводимого препарата, что может привести к закупорке просвета иглы и/или поломке механизма шприц-ручки, таким образом изменив количество вводимого препарата, и вызвать ложную необходимость проведения коррекции проводимой терапии. За счет деформации острия иглы и стирания силиконового покрытия происходят откалы-

вание кончика иглы и травмирование тканей деформированным кончиком иглы, приводящие к развитию липодистрофий и возникновению чувства боли во время инъекции. Во избежание данных осложнений от инъекций рекомендуется регулярная смена игл (после каждого укола!). Если оставлять накрученную на картридж иглу, то через нее могут происходить дополнительное выделение препарата, попадание воздуха и других элементов внутрь шприц-ручки, что увеличивает риск развития инфекции в местах проведения инъекции. Качество и длина иглы играют немаловажную роль в надежной доставке действующего вещества в подкожное пространство – без обратного вытекания инсулина. Важное требование к иглам – наличие универсальной резьбы, что обеспечивает совместимость игл со всеми шприц-ручками (рис. 7).

Доказанная независимыми тестами совместимость обозначается как ISO «TYPE A» EN ISO 11608-2:2000 и указывает на то, что шприц-ручка и иглы «TYPE A» сочетаются между собой. Использование игл, несовместимых со шприц-ручкой, может стать причиной вытекания инсулина.

Более раннее начало инсулинотерапии (при СД 2 типа), разработка и применение новых парентеральных препаратов для лечения диабета обусловили необходимость заново оценить особенности проведения подкожной терапии. Именно поэтому появились иглы более короткие и менее опасные. Модификация игл привела к уменьшению частоты ошибок при введении инсулина и, как следствие, к снижению частоты гипогликемических реакций. Учитывая высказывание Филиппа Крайера (Philip E. Cryer): «Если бы не разрушительные последствия гипогликемии, лечение сахарного диабета было бы очень легким», можно с полной уверенностью сказать, что появление в нашем арсенале новых игл облегчает лечение наших пациентов! 🌟



Рис. 6. Игла под увеличением в 370 раз до и после инъекции



Рис. 7. Шприц-ручки

Литература →
С. 89

**Берегите места инъекций.
Рекомендуйте менять иглы чаще.
Выбирайте короткие иглы!**



Helping all people
live healthy lives



BD Микро-Файн Плюс®

Одноразовые иглы, совместимые со всеми шприц-ручками*

*СолоСтар®, ОптиКлик®, ОптиПен® Про1, ХумаПен® Люкса, ХумаПен® Люкса ДТ, ХумаПен® Эрго, ФлексПен®, НовоПен® 3, НовоПен® 3 Деми, НовоПен® 4, Биосулин® Пен, AutoPen® Classic.

BD, BD лого и BD Микро-Файн Плюс являются собственностью Becton, Dickinson and Company © 2010 BD.

Все остальные торговые марки и знаки являются собственностью соответствующих компаний-производителей.

РУ № ФСЗ 2008/02601, 2008/02602 от 01.10.2008



Представительство компании
«Бектон Дикинсон Б.В.» (Нидерланды):
Россия, Москва, 123317,
Пресненская наб., 10, блок С, 7-й этаж,
тел.: +7 (495) 775 85 82
www.bd.com



Интенсивный контроль гликемии, или Зачем нужен новый Диабетон МВ 60 мг?

В февральском выпуске нашего журнала («ЭФ. Эндокринология».

2011. № 1. С. 12) опубликовано Информационное письмо Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), в котором сообщается о начале применения в российской клинической практике препарата Диабетон МВ 60 мг (таблетки с модифицированным высвобождением).

Напомним, что препарат сульфонилмочевины II поколения Диабетон МВ 30 мг успешно применяется в мировой клинической практике с 2000, а в отечественной – с 2005 г.

Признанная эффективность и безопасность Диабетона МВ 30 мг послужила основанием для его включения в Российские рекомендации и стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом 2 типа, в региональные списки и программу дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО).

В январе 2011 г. компания «Сервье» объявляет о начале выпуска препарата Диабетон МВ в новой лекарственной форме – таблетки с модифицированным высвобождением, содержащие 60 мг активного вещества в одной таблетке. Эксперты РАЭ уверены: новый Диабетон МВ 60 мг в одной таблетке позволит улучшить контроль диабета.

После публикации Информационного письма РАЭ в редакцию журнала поступили письма от практикующих врачей.

Уважаемые читатели, на ваши вопросы отвечает известный ученый, блестящий врач-клиницист, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ, научный редактор нашего журнала Ашот Мусаелович МКРТУМЯН.

? Зачем нужно было создавать Диабетон МВ 60 мг?

– Диабетон МВ 60 мг появился в ответ на результаты исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN modified-release Controlled Evaluation), которое подтвердило практическую необходимость дозы 120 мг в сутки в достижении компенсации сахарного диабета 2 типа: 70% пациентов получали Диабетон МВ 120 мг/сут. Таким образом, вместо 4 таблеток Диабетона МВ 30 мг необходимо всего 2 таблетки Диабетона МВ 60 мг, то есть новый препарат вдвое сокращает число таблеток на прием в случае назначения врачом максимальной дозы. При этом в начале лечения достаточно лишь 1 таблетки перед завтраком!

? Что же нового в Диабетоне МВ 60 мг?

– Диабетон МВ 60 мг – это совершенно новая лекарственная форма. Фактически – первая в диабетологии делимая таблетка с модифицированным высвобождением гликлазида. Инновационный матрикс содержит гликлазид, находящийся внутри миллионов микрогранул, каждая из которых постепенно высвобождает препарат. Таким образом, эффективная концентрация Диабетона МВ в плазме достигается при приеме даже половины таблетки.



? Вы говорите: «Двойная доза – двойная эффективность». На чем основано это утверждение?

– На практике средняя дозировка Диабетона МВ 30 мг составляет 2 таблетки (60 мг), то есть большинство больных получают половину максимальной (120 мг) дозы Диабетона МВ. Принимать по 3–4 таблетки сразу не очень удобно. Диабетон МВ 60 мг облегчает режим дозирования, и даже максимальная доза 120 мг – это всего 2 таблетки, а не 4, как раньше! Словом, Диабетон МВ 60 мг вдвое уменьшает число таблеток на один прием, облегчает режим титрования дозы, повышает приверженность больных к лечению, что в конечном итоге обеспечивает более высокую эффективность лечения и лучший контроль гликемии у большего числа больных.

? У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском желательно снижать уровень HbA1c постепенно, у остальных предпочитают более быстрое снижение уровня HbA1c. В этой связи как титровать дозу Диабетона МВ 60 мг?

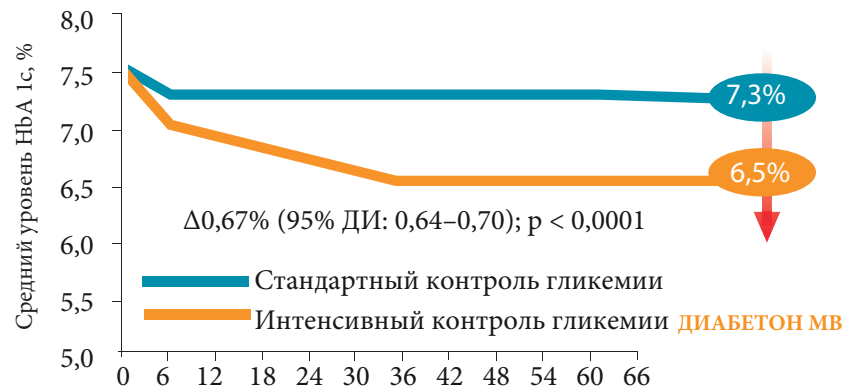
– В случае когда пациент нуждается в более быстрой нормализации уровня гликемии, вы можете начать лечение сразу с 1 таблетки нового Диабетона МВ 60 мг и впоследствии перейти на 2 таблетки. Таким образом вы достигнете дозировки 120 мг – дозы, которая применялась у большинства пациентов в исследовании ADVANCE и подтвердила полную безопасность в отношении гипогликемий. Согласитесь, большинство ваших пациентов – люди пожилого возраста с длительностью сахарного диабета 2 типа более 5 лет, имеющие избыточную массу тела, артериальную гипертензию, возможно, инфаркт или инсульт в анамнезе. Именно такие пациенты являются участниками исследования ADVANCE (проекта ADVANCE-ON, который продолжается в настоящее время), и именно у них терапия, основанная на Диабетоне МВ, продемон-



Крупномасштабное исследование ADVANCE с участием российских центров

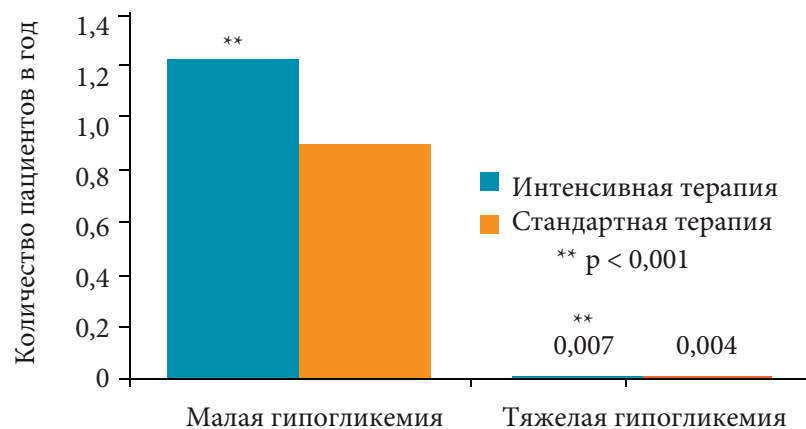
! Высокая эффективность – снижение уровня HbA1c < 6,5%

Снижение уровня HbA1c*



! Безопасность в отношении гипогликемий

Частота развития гипогликемий*



* Zoungas S., Chalmers J., Kengne A.P., Pillai A., Billot L., de Galan B., Marre M., Neal B., Harrap S., Poulter N., Patel A. The efficacy of lowering glycosylated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial // Diabetes Res. Clin. Pract. Vol. 89. 2010. № 2. P. 126–133.

стрировала постепенное и безопасное снижение уровня HbA1c, существенное уменьшение риска развития основных осложнений диабета (нефропатии, сердечно-сосудистой смертности).

? Можно ли переносить результаты исследований, выполненных для Диабетона МВ 30 мг, на Диабетон МВ 60 мг?

– Если ответить коротко – да. В проведенных исследованиях доказана полная биологическая и терапевтическая эквивалентность 1 таблетки Диабетона МВ 60 мг 2 таблеткам Диабетона МВ 30 мг (1/2 таблетки Диабетона МВ 60 мг равна 1 таблетке Диабетона МВ 30 мг). Диабетон МВ 60 мг обеспечивает воспроизведение всех известных вам свойств: высокую

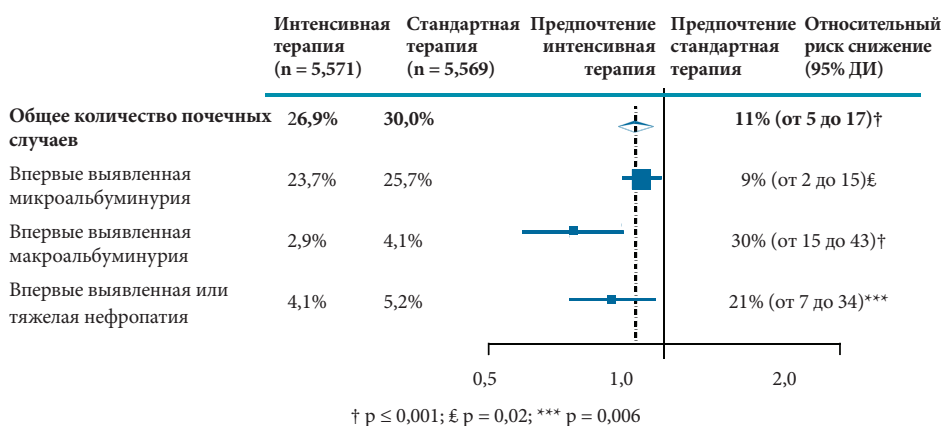
эффективность, бета-клеточную селективность, кардиопротективную, безопасность, защиту от осложнений. А в сочетании с такими «плюсами» Диабетона МВ 60 мг, как уменьшение числа таблеток на прием и более простой режим дозирования, в конечном счете достигается более высокая эффективность лечения и приверженность больных терапии.

ADVANCE

Крупномасштабное исследование ADVANCE с участием российских центров

Почечные осложнения*

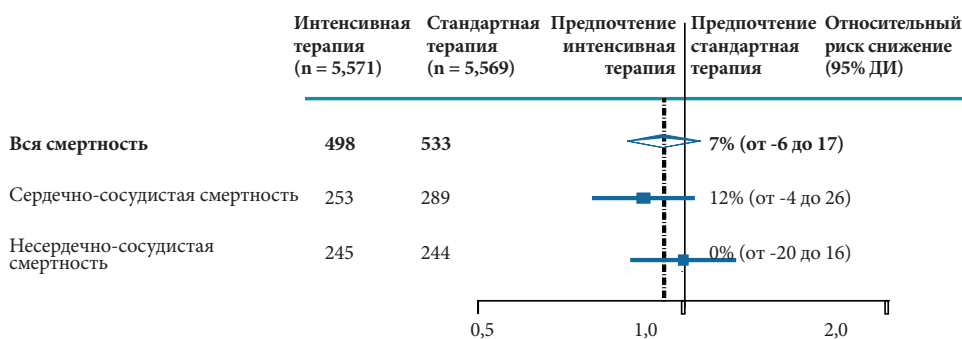
Количество пациентов с почечными случаями



! Снижение диабетической нефропатии на 21% (p = 0,001)

Смертность*

Количество умерших пациентов



! Тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности на 12% (p = 0,06)

? Как перевести пациента, который в настоящее время получает 1 таблетку Диабетона МВ 30 мг, на новую форму с дозировкой 60 мг?

– Схема перевода с Диабетона МВ 30 мг проста:

- 1 таб. Диабетона МВ 30 мг = 1/2 таб. Диабетона МВ 60 мг;
- 2 таб. Диабетона МВ 30 мг = 1 таб. Диабетона МВ 60 мг;
- 3 таб. Диабетона МВ 30 мг = 1 + 1/2 таб. Диабетона МВ 60 мг;
- 4 таб. Диабетона МВ 30 мг = 2 таб. Диабетона МВ 60 мг.

Переведите ваших пациентов на Диабетон МВ 60 мг, и уже сегодня вы обеспечите более эффективный контроль диабета у большинства из них.

? Какова стартовая доза Диабетона МВ 60 мг у пациентов с недостаточным контролем гликемии на фоне приема метформина?

– Как показывает практика, большинству больных сразу требуется достаточно высокая дозировка, так что в зависимости от профиля больного (уровень гликемии, сопутствующая патология, комбинация с другими пероральными сахароснижающими препаратами) вы можете начать терапию сразу с 1 таблетки Диабетона МВ 60 мг. Это позволит более быстро добиться контроля гликемии, не увеличивая риска гипогликемических реакций (как доказало исследование ADVANCE). Тем не менее в определенных ситуациях – и это отмечено в инструкции по препарату – стартовая доза может составлять и половину таблетки Диабетона МВ 60 мг, в частности у лиц пожилого возраста. 🌟

* Zoungas S., Chalmers J., Kengne A.P., Pillai A., Billot L., de Galan B., Marre M., Neal B., Harrap S., Poulter N., Patel A. The efficacy of lowering glycosylated haemoglobin with a gliclidazole modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial // Diabetes Res. Clin. Pract. Vol. 89. 2010. № 2. P. 126–133.

ДИАБЕТОН® МВ 60

— Новая форма
для эффективного
контроля гликемии



новая делимая таблетка

DIA 30

DIA 30

30мг



DIA 60

60мг



→ Простота достижения
максимально эффективной дозы

→ Повышение приверженности
больных к лечению

→ Сохранение всех преимуществ:
• снижение риска осложнений
• низкий риск гипогликемий



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



Производные сульфонилмочевины: микронизированная форма глибенкламида – «золотой стандарт» второй линии терапии СД

К. м. н. А.Н. ОРАНСКАЯ

В статье рассматриваются патогенез и клиника сахарного диабета (СД) 2 типа. Детально описывается действие препаратов сульфонилмочевины на механизмы патогенеза заболевания. На примере микронизированной формы глибенкламида (Манинил®) показано, что данная форма секретогога является «золотым стандартом» второй линии терапии СД 2 типа и его осложнений.

По данным Международной федерации диабета [1], в настоящее время в мире насчитывается 285 млн больных сахарным диабетом (СД) в возрасте 20–79 лет, из которых 85–95% составляют пациенты с СД 2 типа. Предполагается, что к 2030 г. общее число больных СД увеличится до 438 млн человек. В Российской Федерации численность больных СД составляет около 9 млн, и только за последние 10 лет она возросла в 2 раза [2]. Анализируя данные Минздравсоцразвития России (расчет Росстата), можно констатировать: в 2000 г. СД страдали 162 тыс. человек, а в 2009 г. этот показатель увеличился до 308,6 тыс. человек [3]. В России к 2030 г., по прогнозам ВОЗ, будет 13,8 млн больных СД, однако, по оценкам заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ профессора А.М. Мкртумяна, уже сейчас число больных СД в стране приближается к этому показателю [4]. Необходи-

мо отметить, что число больных СД 2 типа превышает число больных СД 1 типа, кроме того, наметилась тенденция значительного омоложения СД 2 типа – участились случаи диагностики данного заболевания у детей и подростков. По сведениям разных авторов, в ближайшее время пациенты с СД 2 типа будут составлять от 92 до 97% общего количества больных диабетом [5]. Уменьшение возраста манифестации заболевания приводит к увеличению доли лиц трудоспособного возраста среди данных пациентов. Немаловажным является вопрос о материальных затратах для лечения и поддержания работоспособности этих пациентов.

В основе патогенеза СД 2 типа рассматриваются несколько «стимулирующих» друг друга процессов. Во-первых, это инсулинорезистентность, которая предшествует развитию СД 2 типа. Было проведено 5-летнее исследование по оценке естественного развития СД

у 114 человек. В результате анализа полученных данных выявлено, что прогрессирование нарушений гликемии достоверно коррелирует с уровнем инсулиновой секреции: нарастает снижение инсулиновой секреции до 27% при нарушении толерантности к глюкозе и до 78% при манифестации СД 2 типа. Действие инсулина также снижается в широком диапазоне – от 7% до 31%. В результате проведенного сравнительного анализа двух групп пациентов авторы сделали достоверный вывод о нарастании гликемии и снижении плазменного уровня инсулина при прогрессировании заболевания [6]. Необходимо обратить внимание и на то, что происходит нарастание как уровня гликемии натощак, так и постпрандиальной гипергликемии с момента выявления нарушения тощачковой гликемии до момента установления диагноза СД. Инсулинорезистентность сохраняется на стабильно высоком уровне, недостаточность бета-клеток прогрессивно увеличивается, и в среднем через 10 лет от начала заболевания (но не установления диагноза) у больных СД 2 типа развивается относительный дефицит инсулина, диктующий необходимость либо постоянной стимуляции его секреции, либо заместительной инсулинотерапии [7].

Во-вторых, постепенно развивается дисфункция бета-клеток. В норме регуляция секреции ин-



сулина осуществляется несколькими путями. Метаболический путь: секреция инсулина стимулируется глюкозой, аминокислотами, ингибируется триглицеридами, свободными жирными кислотами и кетоновыми кислотами и др. Гормональный путь: секреция инсулина стимулируется холецистокинином, глюкозозависимым инсулиноотропным полипептидом (GIP), глюкагоноподобным пептидом (GLP-1), ингибируется адреналином, АКТГ, ТТГ, гормоном роста, пролактином, вазопрессинном, кортизолом, тироксином и др. Нейротрансмиссерный путь: секреция инсулина стимулируется ацетилхолином, а ингибируется норадреналином. Секреция инсулина в течение суток происходит неравномерно, существует базальная и стимулированная – в ответ на углеводную нагрузку – секреция инсулина. В норме ранняя (быстрая) фаза секреции инсулина у здорового человека длится 3–5 минут, а при СД 2 типа она изменена или отсутствует (рис. 1). При этом происходит нарушение превращения проинсулина в инсулин, что приводит к повышению секреции проинсулина и исчезновению раннего пика секреции инсулина. Таким образом, дисфункция бета-клеток выражается в утрате ранней фазы секреции инсулина, что в свою очередь приводит к избыточной продукции инсулина в более позднее время, ухудшению контроля постпрандиальной гликемии, непродуктивной гиперинсулинемии и увеличению массы тела. Дальнейшее развитие заболевания приводит к прогрессивному снижению секреторных запасов продуцирующих инсулин клеток (примерно 5–6% в год) и усугублению количественного и качественного действия инсулина. Формируется стойкая постпрандиальная гипергликемия, которая является тем самым третьим фактором формирования патогенеза СД. Именно глюкозотоксичности отводится ведущая роль в формировании диабетических осложнений. Одной из особенностей СД 2 типа является достаточно длительное бессимптомное течение. Это приводит к низкой обращаемости пациентов

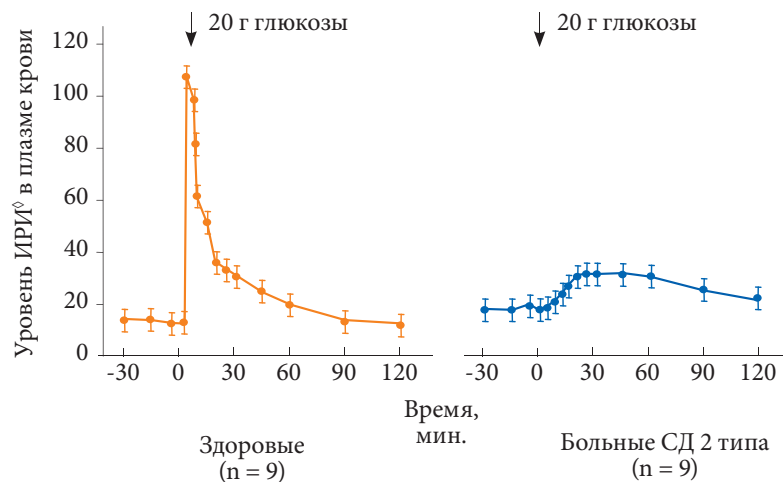


Рис. 1. Ранняя (быстрая) фаза секреции инсулина у здорового человека и у больного СД 2 типа*

♦ ИРИ – иммунореактивный инсулин.

* Адаптировано по [54].

Справка

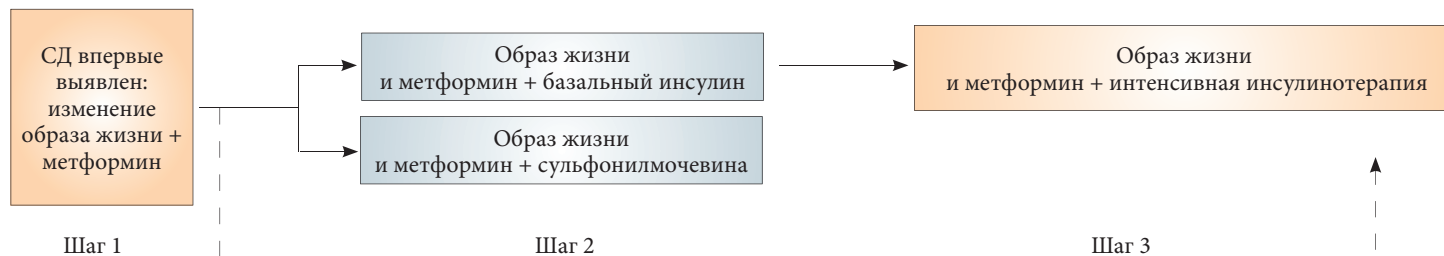
Одно из самых «древних», самых распространенных, коварных и многогранных заболеваний человечества – сахарный диабет (СД). Впервые термин «диабет» для обозначения этого заболевания употребил греческий врач Аретеус (200 год до н.э.). Клинические признаки болезни описывали египетские врачи за 1500 лет до н.э. Индийский врач Сусрат (IV в. до н.э.) первым описал различные клинические формы СД. В 1674 г. Томас Уиллис на основании вкуса мочи больных разделил диабет на сахарный и несакхарный. Через несколько столетий были выделены «островки Лангерганса», доказана эндокринная функция поджелудочной железы. В 1909 г. Жаном де Мейером введен термин «инсулин» для обозначения вещества, снижающего уровень сахара. «Таблетированная» эра терапии СД началась с 1926 г., когда Е. Фрэнк с соавт. синтезировали синтолин – препарат гуанидина. Вещество обладало хорошей сахароснижающей активностью, но наряду с этим имело выраженный гепатотоксический эффект, поэтому было запрещено к применению. Во время Второй мировой войны при применении препаратов сульфаниламидов для устранения лихорадки и лечения брюшного тифа был отмечен гипогликемический эффект. У некоторых больных, особенно истощенных, при приеме этих средств развивались судороги и даже кома, которая быстро купировалась при внутривенном введении раствора глюкозы (данные этих исследований были опубликованы в 1942 г. М. Жабоном). С тех пор последовало множество научных экспериментов, разработок и исследований, которые привели к созданию целого ряда препаратов из класса сульфонилмочевины (ПСМ) – стимуляторов секреции инсулина – вначале первого, а затем и второго поколения. Клиническое применение препаратов сульфонилмочевины началось с 1956 г. (толбутамид, карбутамид), а уже в 1969 г. в практику лечения СД был включен глибенкламид, являющийся первым препаратом второй генерации ПСМ. Наши познания в патогенезе диабета, формировании его осложнений стали значительно больше, но и сейчас полностью не раскрыты все аспекты данного заболевания. СД так и остается эпидемией и занимает одно из первых мест по распространенности в мире.



Пероральная антидиабетическая терапия

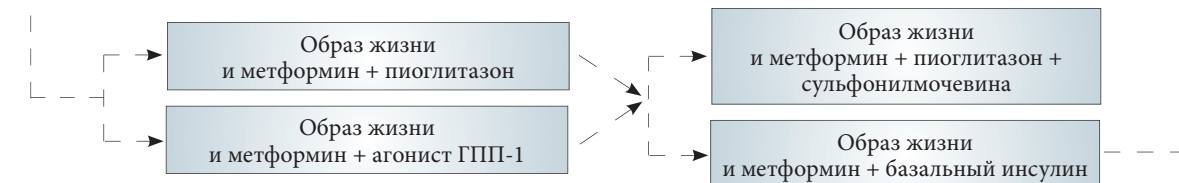
- Напоминание о правильном образе жизни при каждом визите.
- Измерение уровня HbA1c каждые 3 месяца до достижения HbA1c < 7%.
- В последующем – контроль уровня HbA1c каждые 6 месяцев.
- При уровне HbA1c > 7% – коррекция лечения

Уровень 1: Общепринятая схема



Уровень 2: Менее популярная схема

Рис. 2. Алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа в соответствии с Согласованным алгоритмом ADA/EASD*



* Адаптировано по [55].

в медицинские учреждения на ранних стадиях заболевания. Однако уже в этот период времени гипергликемия способствует развитию выраженных нарушений секреции инсулина, быстрому прогрессированию атеросклероза, поражению нервной системы. Все это приводит к тому, что на момент появления явных клинических симптомов СД 2 типа у пациентов уже присутствуют осложнения заболевания в виде нарушения зрения (ретинопатия), почек (микро-, макропротеинурия), поражения сосудов сердца, мозга, нижних конечностей, что впоследствии приводит к инвалидизации.

Учитывая патогенез заболевания и формирования осложнений, на основании клинических исследований [8–12] доказано: нормализация гликемии способствует значительному уменьшению риска возникновения микроваскулярных осложнений и нейропатии, что подтверждено клиническими исследованиями и эпидемиологическими данными [13, 14]. Однако у исследователей нет единого понимания, каким должен быть так называемый целевой уровень HbA1c. Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендует добиваться уровня HbA1c < 7% [15]. Международная диабетиче-

ская федерация (IDF) предлагает добиваться уровня HbA1c < 6,5%. Национальная программа стандартизации Glycohemoglobin (NGSP) считает верхний предел нормального показателя HbA1c равным 6,1% [16]. В России компенсация СД считается достигнутой при показателе HbA1c, равном 7,0% [17]. Согласно рекомендациям ADA/EASD – «Консенсусный алгоритм» по ведению гипергликемии при СД 2 типа (начальная и дополнительная терапия)», уровень HbA1c ≥ 7% должен служить сигналом к началу терапии или изменению тактики лечения СД. Для этого был разработан алгоритм лечения СД (рис. 2).

Формирование СД 2 типа чаще всего происходит на фоне избыточного веса/ожирения и гиподинамии. Всем пациентам мы рекомендуем соблюдение рационального питания и оптимальные физические нагрузки. Речь идет не о диете, как о временном сокращении употребления тех или иных продуктов питания, пониженном калораже, а именно о рациональном питании на всю жизнь. Соблюдение правил питания и активные физические нагрузки оказывают положительный эффект в отношении контроля гликемии при установленном диабете 2 типа [18]. Значимое сни-

жение веса (20 кг и более) может привести к нивелированию СД 2 типа [19–21]. Однако у большинства пациентов снижение массы тела имеет кратковременный положительный эффект, поэтому они нуждаются в дополнительном медикаментозном лечении.

Сахарный диабет 2 типа – это прогрессирующее заболевание с тенденцией к увеличению гликемии с течением времени. Именно поэтому добавление медикаментозной терапии – правило без исключений, разумеется, если преследовать цель постоянного поддержания нормогликемии. Как следует из Согласованного алгоритма ADA/EASD, уже на первом этапе может понадобиться включение в схему лечения препарата метформина. Это единственный препарат из группы бигуанидов, разрешенный к применению в настоящее время. Основные эффекты метформина: снижение продукции глюкозы печенью и уменьшение уровня гликемии натощак. Негликемический эффект метформина – стабилизация или умеренное снижение веса. При проведении монотерапии метформином уровень HbA1c снижается приблизительно на 1,5% [21–23] без риска развития гипогликемических состояний. Именно это определяет возможность его применения у



больных с предиабетической гипергликемией [24]. Противопоказанием к применению препарата является хроническая почечная недостаточность, но в недавно проведенном исследовании показано, что если клубочковая фильтрация снижается до уровня < 30 мл/мин, то назначение метформина является безопасным [25].

На втором этапе лечения применяются препараты, усиливающие секрецию инсулина, или непосредственно инсулин (с учетом индивидуальных особенностей пациента, клинико-лабораторных показателей). Самой изученной группой сахароснижающих препаратов, относящихся к секретогогам, являются препараты сульфонилмочевины, применяемые с конца 1950-х гг.

Их действие основано на способности стимулировать секрецию инсулина через специфические рецепторы плазматической мембраны бета-клетки поджелудочной железы. Препараты первой генерации помимо основного эффекта имели достаточно большое количество недостатков: негативно влияли на липидный обмен, массу тела, имели слабую селективность действия, высокий риск гипогликемии. Создание производных сульфонилмочевины второй генерации позволило максимально усилить основной сахароснижающий эффект, минимизировать круг возможных побочных реакций. Все препараты сульфонилмочевины осуществляют инсулин-стимулирующий эффект через АТФ-зависимые калиевые каналы (рис. 3). Рецепторы к сульфонилмочевине (SUR) являются неотъемлемым компонентом АТФ-зависимых калиевых каналов [26]. Каждый канал состоит из четырех белков Kir 6.2, формирующих центральную пору, и четырех регуляторных субъединиц SUR (регуляторные рецепторы) (рис. 5). Именно SUR-рецепторы имеют видовые отличия в разных тканях. Так, SUR 1 наблюдаются в бета-клетке, SUR 2A – в кардиомиоците, SUR 2B – в гладкомышечных клетках [27, 28]. Селективность действия различных препаратов из группы сульфонилмочевины определяется именно аффинностью к

данному рецептору (рис. 6). Чем выше сродство препарата к рецептору, тем дольше его ингибирующее влияние на АТФ-зависимый калиевый канал и тем сильнее стимуляция секреции инсулина за счет поступления в бета-клетки ионов Ca^{2+} . Производные сульфонилмочевины связываются с рецепторами АТФ-зависимых калиевых каналов по-разному, это зависит от наличия или отсутствия в химической структуре сульфамидных и бензамидных групп. Глибенкламид содержит обе группы, поэтому наиболее быстро и мощно способствует закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов, стимулируя деполяризацию мембраны, повышение внутриклеточного Ca^{2+} и секрецию инсулина. Кроме того, глибенкламид стимулирует секрецию инсулина в соответствии с уровнем глюкозы благодаря повышению чувствительности бета-клеток к глюкозозависимому инсулиноотропному полипептиду (GIP) [29, 30], а также повышает чувствительность тканей к инсулину за счет увеличения числа инсулиновых рецепторов и их сродства к гормону даже в условиях гиперинсулинемии [31, 32] (рис. 4).

Как упоминалось выше, препараты сульфонилмочевины снижают уровень глюкозы и HbA1c приблизительно на 1,5% [33, 34]. Немикронизированная форма глибенкла-

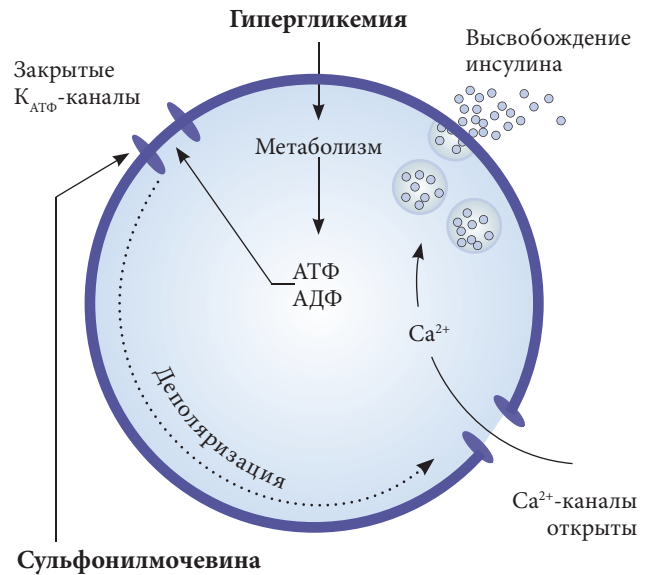


Рис. 3. Механизмы высвобождения инсулина в ответ на действие глюкозы и препаратов сульфонилмочевины

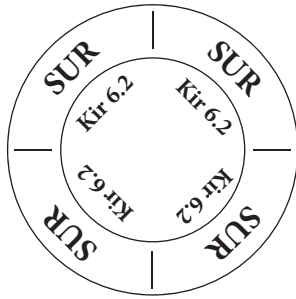
мида 5 мг давно применяется как эффективное сахароснижающее средство и хорошо известна. Но данная форма препарата имеет ряд недостатков: биодоступность составляет 24–69%, время наступления эффекта – от 40 до 60 минут, максимальная концентрация в крови достигается через 4–6 ч после приема препарата внутрь, период полувыведения составляет от 10 до 12 ч. Соответственно, препарат приходилось принимать минимум за 30 минут до еды. «Отсрочен-

Связывание с рецептором
↓
Стимуляция секреции инсулина
↓
Снижение постпрандиальной гипергликемии (подъема уровня сахара в крови после приема пищи)



Рис. 4. Механизм действия Манинила на бета-клетку

Рис. 5.
Структурная
схема рецепторов к
сульфонилмочевине*



SUR 1 – в бета-клетках
SUR 2A – в кардиомиоцитах
SUR 2B – в гладкомышечных клетках
Kir 6.2 формирует в клеточной мембране пору для селективного переноса ионов калия

* Адаптировано по [27], [56].

ный» пик концентрации приводил к формированию гипогликемических состояний между приемами пищи. На этом фоне у пациента развивались «замаскированные» гипогликемические состояния: учащение приступов стенокардии, гипертонических кризов и т.д., которые сменялись «рикошетной» гипергликемией. Часто врачи интерпретировали данные состояния как недостаточность дозы препарата или неэффективность его действия. Увеличение дозы принимаемого препарата приводило к усилению инсулинорезистентности и, как следствие, к набору веса. Имеющиеся недостатки «классической» эталонной формы глибенкламида 5 мг удалось преодолеть с помощью создания микронизированных форм препарата. Микронизация – это процесс сверхтонкого измельчения частиц,

после которого их размер колеблется от 0,5 до 10 микрон (рис. 7). Такая форма позволяет повлиять на свойства препарата. Сверхмалые частицы обеспечивают наилучшую способность к проникновению, более полное растворение, это приводит к возрастанию концентрации препарата в крови и существенно ускоряет время наступления эффекта (рис. 8, 9) [35]. Добавление метилгидроксиэтилцеллюлозы – индифферентной для организма добавки – позволило увеличить дисперсную фазу препарата и расширить площадь всасывания глибенкламида [36].

Микронизированная форма препарата характеризуется следующими параметрами:

- полное высвобождение действующего вещества происходит в течение 5 минут после растворения таблетки;

Рецепторы к сульфонилмочевине являются составными элементами АТФ-зависимых калиевых каналов

- биодоступность составляет 100%;
- время наступления эффекта – от 15 до 30 минут;
- максимальная концентрация в крови составляет 1,7 ч (для дозировки 1,75 мг) и 2,5 ч (для дозировки 3,5 мг) после приема препарата внутрь.

Полная биодоступность препарата позволяет снизить суточную потребность в глибенкламиде на 30–40%. Было проведено рандомизированное сравнительное исследование с применением двойного слепого контроля с участием 206 больных СД 2 типа по сравнительной оценке между «классической» и микронизированной формами глибенкламида [37]. В результате было установлено: меньшая дозировка в модифицированном препарате дает такой же пик, как и большая в обычном препарате, степень компенсации не отличалась (уровень HbA1c составил 7,5%, а модифицированного – 7,4%).

Гипогликемия – одна из самых часто встречающихся побочных реакций при терапии пероральными сахароснижающими препаратами. В мультицентровом сравнительном исследовании, которое проводилось в течение 12 месяцев среди 425 пациентов с СД 2 типа, микронизированный глибенкламид продемонстрировал высокую безопасность [38]. В сравнении с «классическим» глибенкламидом число гипогликемий было меньше

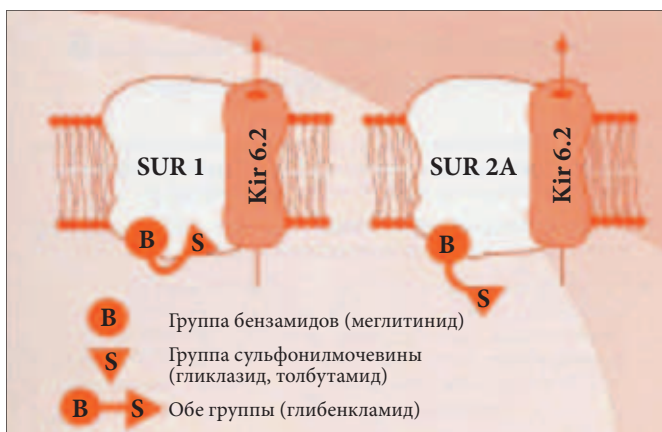


Рис. 6. Схема различных типов SUR-рецепторов*

* Адаптировано по [27], [56].

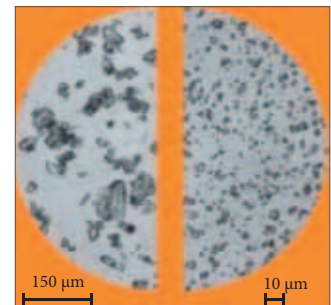


Рис. 7. Микронизированные частицы



на 5–7%. При сравнении микро-низированного глибенкламида с репаглинидом отмечено, что риск гипогликемий в группах был сопоставимым и составил 0,93 (95% ДИ: 0,39–2,24) и 0,97 (95% ДИ: 0,51–1,83) соответственно. Стремление достичь целевых значений гликемии, компенсации СД связано прежде всего со стремлением предотвратить и/или уменьшить риск развития поздних осложнений СД. Глибенкламид можно считать самым изученным ПСМ второго поколения, участвовавшим во всех крупных многоцентровых исследованиях, посвященных лечению и оценке отдаленных последствий среди пациентов СД 2 типа. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) – одно из самых крупных и длительных исследований – показало, что на фоне сахароснижающей терапии частота микро- и макрососудистых осложнений снижается прямо пропорционально уменьшению уровня гликозилированного гемоглобина. Риск развития всех диабетических осложнений снизился на 12%, микрососудистых – на 25% (в том числе ретинопатии на 21%, а нефропатии на 33%), инфаркта миокарда – на 16% [11].

Достаточно долго в медицинской литературе дискутировались вопросы кардиоваскулярного риска при применении препаратов сульфонилмочевины. Это не случайно, ведь сердечно-сосудистые заболевания составляют почти 60% среди причин смерти больных СД 2 типа. На момент диагностирования СД 2 типа частота сосудистых катастроф увеличивается в 2–5 раз по сравнению с общей популяцией [39]. Объяснить это обстоятельство можно наличием характерных для СД 2 типа гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, которые ускоряют прогрессирование атеросклероза. Компенсация углеводного обмена способствует предотвращению прогрессирования сосудистых осложнений, в том числе макроангиопатии [40, 41]. Систематический анализ долгосрочных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа, проведенный в 2008 г., не выявил

корреляции между приемом сахароснижающих препаратов и повышением частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также общей смертности [42]. В 2010 г. проведен анализ различных исследований, данные которого свидетельствуют: при сравнении монотерапии глибенкламидом и другими секреторагами (хлорпропамид, репаглинид и глимепирид) не выявлено статистически значимых отличий между группами (относительный риск для глибенкламида по сравнению с хлорпропамидом, репаглинидом и глимепиридом составил 0,84; 95% ДИ: 0,56–1,26) [43]. Отсутствие отрицательного влияния ПСМ на сердце объясняется следующим. АТФ-зависимые K^+ -каналы присутствуют на плазматических мембранах многих тканей, в том числе и на кардиомиоците. Выход ионов калия инициирует реполяризацию клеточной мембраны, укорачивает потенциал действия и амплитуду сокращений кардиомиоцита, что снижает потребность миокарда в кислороде, снижает сосудистую резистентность, повышает коронарный кровоток и снабжение миокарда кислородом [44]. Стоит отметить, что чувствительность АТФ-зависимых K^+ -

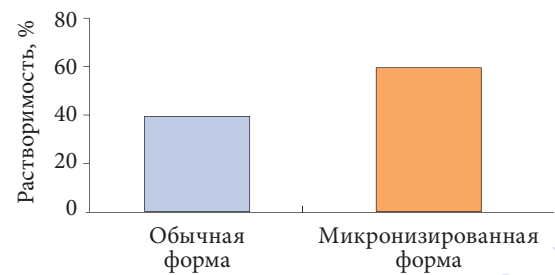


Рис. 8. Степень растворимости обычной и микроинизированной формы глибенкламида*

* Адаптировано по [35].

каналов к глибенкламиду в миокардиоцитах значительно ниже, чем в бета-клетках поджелудочной железы [45]. Положительное влияние глибенкламида на АТФ-зависимые K^+ -каналы проявляется антиаритмическим эффектом. При закрытии АТФ-зависимых K^+ -каналов (блокада около 10% каналов) происходит снижение потери ионов K^+ клетками миокарда при выраженной ишемии. Так, глимепирид практически не связывается с рецепторами к сульфонилмочевине в миокарде, а гликлазид обладает наиболее выраженным аритмогенным эффектом [46, 47]. В исследованиях отмечается, что при приеме пациентами с СД 2 типа глибенкламида на фоне

А – кривая всасывания препарата
Б – концентрация в плазме крови (схема)

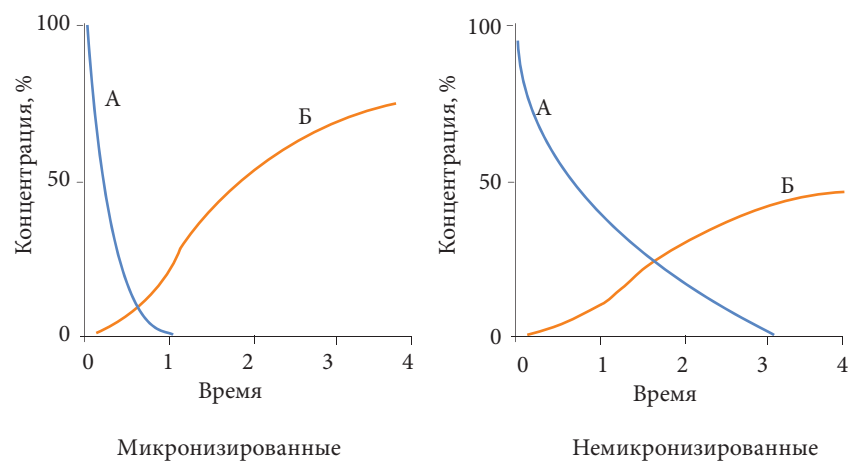


Рис. 9. Различия в кинетике быстро- (микроинизированные) и медленнорастворимых (немикроинизированных) соединений



развившейся ишемии снижается вероятность развития желудочковой аритмии и фибрилляции – частых причин смерти пациентов в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) [46]. При сравнении частоты возникновения аритмии у пациентов с СД 2 типа, как острого осложнения ИМ, выявлено, что фибрилляция желудочков достоверно реже возникала у пациентов, принимавших глибенкламид (1,9%), по сравнению с другими сахароснижающими препаратами (7,9%) и без терапии (9,9%) [48]. Тимоти Дэвис (Timothy M.E. Davis) провел ретроспективный анализ 5715 историй болезни пациентов с ИМ, 745 из которых были с СД 2 типа. При оценке частоты аритмий и смертности от ИМ выявлено, что частота развития фибрилляции желудочков, послужившая причиной смерти у пациентов, страдавших СД и получавших глибенкламид, была аналогична таковой у пациентов без СД (11,8 и 11,0% соответственно), однако она оказалась меньше, чем у пациентов, принимавших гликлазид (18%, $p < 0,05$) или инсулин (22,8%, $p < 0,05$) [49]. В опубликованных в 2003 г. результатах проспективного исследования LAMBDA (The LAngendreer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment) показано, что предшествующий прием глибенкламида, как и других ПСМ, не оказывал отрицательного влияния на уровень выживаемости больных СД 2 типа после перенесенного ИМ [50]. При оценке смертности от ИМ среди пациентов СД 2 типа, находившихся на терапии препаратами сульфонилмочевины второго поколения и инсулином, отмечена более высокая летальность в группе на инсулинотерапии [51].

В последние годы стали обращать внимание на положительный эффект ПСМ у пациентов, перенесших инсульт головного мозга. Ретроспективный анализ Хагена Кунте (Hagen Kunte) и соавт. [52] показал: достоверно лучшие неврологические исходы инсульта имели пациенты, находившиеся на терапии ПСМ до и во время

инсульта. Эти результаты требуют дальнейшего подтверждения из-за малого количества наблюдавшихся Х. Кунте и соавт. пациентов (33 человека). В лабораторных условиях на модели ишемического инсульта у грызунов инфузии глибенкламида действительно предотвращали расширение зоны инфаркта мозга и снижали смертность в 2 раза [53]. На основании данных вышеперечисленных исследований можно сделать вывод, что глибенкламид обладает не только активным гипогликемическим эффектом, но и кардиопротективным противоритмическим, возможно, и противоишемическим эффектами. Микронизированная форма препарата, на фоне уменьшения доз, позволяет легко титровать дозу, принимать его за короткое время перед едой, уменьшить частоту гипогликемических состояний.

В 2010 г. препарату Манинил® (глибенкламид) была присуждена Премия лекарственных средств им. Г.Г. Крейтцфельдта. Данной премией награждается препарат, сыгравший важную роль в терапии того или иного заболевания, при этом особое внимание уделяется эффективности, безопасности и долгосрочным благоприятным эффектам, подтвержденным в результате многоцентровых исследований. Впервые данная премия была учреждена на 40 Конгрессе терапевтов Германии и названа в честь выдающегося ученого Ганса Герхарда Крейтцфельдта, немецкого нейроинфекциониста, который выявил и описал прионовые болезни. Препарат, «номинаруемый» на премию Крейтцфельдта, оценивают по семи критериям:

1) эффективность, подтвержденная долгосрочными исследованиями. Как указывалось выше, глибенкламид – один из самых первых сахароснижающих препаратов, клиническое применение которого началось в 1969 г. Действие препарата изучали во многих исследованиях, причем в качестве как моно-, так и комбинированной терапии. Сегодня глибенкламид считается «золотым стандартом» среди перо-

ральных сахароснижающих препаратов. При монотерапии Манинил® (глибенкламид) приводит к снижению уровня HbA1c на 1,2–1,9%, в зависимости от его исходной концентрации;

2) при оценке риска развития отсроченных осложнений выявлено, что снижение уровня HbA1c на 1% приводит к уменьшению относительного риска инфаркта миокарда на 14%, а микрососудистых осложнений на 37% [54];

3) эффективность и безопасность, подтвержденная в долгосрочных испытаниях. В Германии глибенкламид оказался единственным производным сульфонилмочевины, который привел к значимому снижению частоты микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [11];

4) оценивается не только эффективность, но и возможность комбинировать лекарственные вещества. При комбинации глибенкламида с метформином доказано значительное улучшение метаболического контроля [12]. В случае недостаточной эффективности в качестве монотерапии глибенкламид может быть назначен и в комбинации с ингибиторами альфа-глюкозидаз и агонистами PPAR-гамма (при противопоказаниях или непереносимости метформина).

Ряду пациентов может быть назначена и тройная терапия (глибенкламид + метформин + глитазон) [55–58];

5) оценка возможности назначения препарата пожилым пациентам, с коморбидной патологией;

6) наличие препарата в Списке жизненно важных лекарственных средств ВОЗ. Глибенкламид входит в Список жизненно важных лекарственных средств ВОЗ (16-я редакция списка (март 2010));

7) доступная цена препарата. Глибенкламид имеет значимо более низкую стоимость по сравнению с другими производными сульфонилмочевины, не говоря уже о новых классах сахароснижающих препаратов.

С учетом перечисленных выше критериев препарат Манинил® в 2010 г. был удостоен премии Крейтцфельдта. ☼

Манинил®

глибенкламид 1,75/3,5



Золотой стандарт в лечении сахарного диабета 2-го типа

- Уникальная микронизированная форма
- Возможность индивидуального подбора дозы
- Оптимальный сахароснижающий эффект
- Длительный опыт применения

 **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург

Место ингибиторов ДПП-4 в современной диабетологической практике

Д. м. н. Ю.Ш. ХАЛИМОВ¹, А.А. ЕФИМОВА¹, к. м. н. И.А. КАРПОВА²

Авторы определяют место инкретиновых препаратов в алгоритмах сахароснижающей терапии. Рассматривают достоинства и недостатки агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 по сравнению с традиционно используемыми сахароснижающими препаратами (метформин, препаратами сульфонилмочевины, тиазолидиндионами). На примере вилдаглиптина показано, что ингибиторы ДПП-4 могут назначаться больным СД 2 типа в виде монотерапии при дебюте заболевания, а также в комбинации с основными сахароснижающими препаратами других групп и с препаратами инсулина с целью интенсификации лечения.

Поиск новых, эффективных и безопасных препаратов для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа остается наиболее актуальной задачей современной диабетологии. Согласно данным национальных систем здравоохранения, в большинстве стран мира доля пациентов, достигающих устойчивой компенсации сахарного диабета, не превышает 50%. Этот факт во многом объясняется такими субъективными причинами, как нерациональный выбор препаратов и схем их назначения врачом, а также недостаточная комплаентность пациентов. Вместе с тем важнейшими объективными факторами, снижающими эффективность терапии СД 2 типа, являются недостатки и ограни-

чения традиционных сахароснижающих препаратов, во многом обусловленные тем, что ни один из них не воздействует на все патогенетические дефекты, характерные для пациентов с СД 2 типа: инсулинорезистентность, острую и хроническую дисфункцию бета-клеток, нарушение функции альфа-клеток поджелудочной железы (рис. 1). До недавнего времени наиболее близким к критериям «идеального» сахароснижающего средства был метформин, обладающий такими преимуществами, как хорошая доказательная база, низкий риск гипогликемий на фоне выраженного сахароснижающего эффекта, нейтральность по отношению к массе тела, наличие плеiotропных эффектов,

доступность. В связи с этим в международные алгоритмы ADA/EASD 2006 и 2009 гг. метформин был включен в качестве единственного препарата первой линии, назначение которого рекомендовалось одновременно с изменением образа жизни в качестве стартовой терапии СД 2 типа [5]. Однако очевидно, что данный подход имел определенные ограничения. Во-первых, как показали результаты масштабных проспективных исследований UKPDS и ADOPT [1, 2], лечение метформин не позволяло у значительной части пациентов добиться целевых показателей углеводного обмена и долгосрочно их поддерживать, а также предотвратить прогрессирующее снижение функции бета-клеток у большинства пациентов. Кроме того, общеизвестны и другие недостатки и ограничения терапии метформин, к которым относятся достаточно высокая частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, ограниченность использования этого препарата при гипоксических состояниях, анемии, нарушениях функции печени и почек, плохая совместимость с алкоголем [5]. Новые перспективы в клинической диабетологии появились с открытием роли инкретиновых гормонов в регуляции углеводного обмена. Основным «игроком» здесь выступает глюкагоноподобный полипептид 1 типа

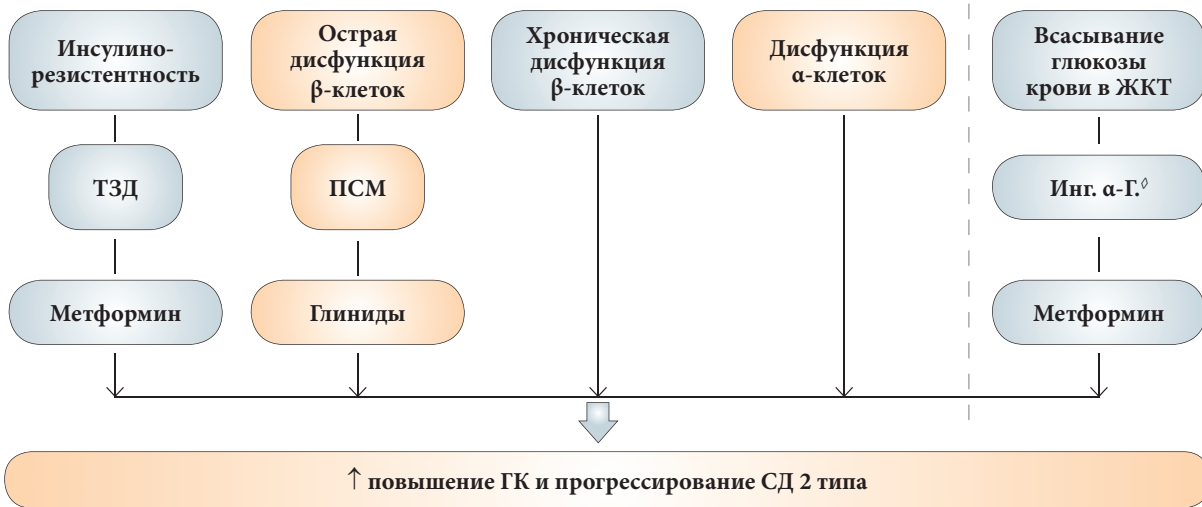


Рис. 1. Влияние неинкретиновых сахароснижающих препаратов на патогенетические дефекты при СД 2 типа*

* Адаптировано по [27].
° Ингибиторы альфа-глюкозидаз.

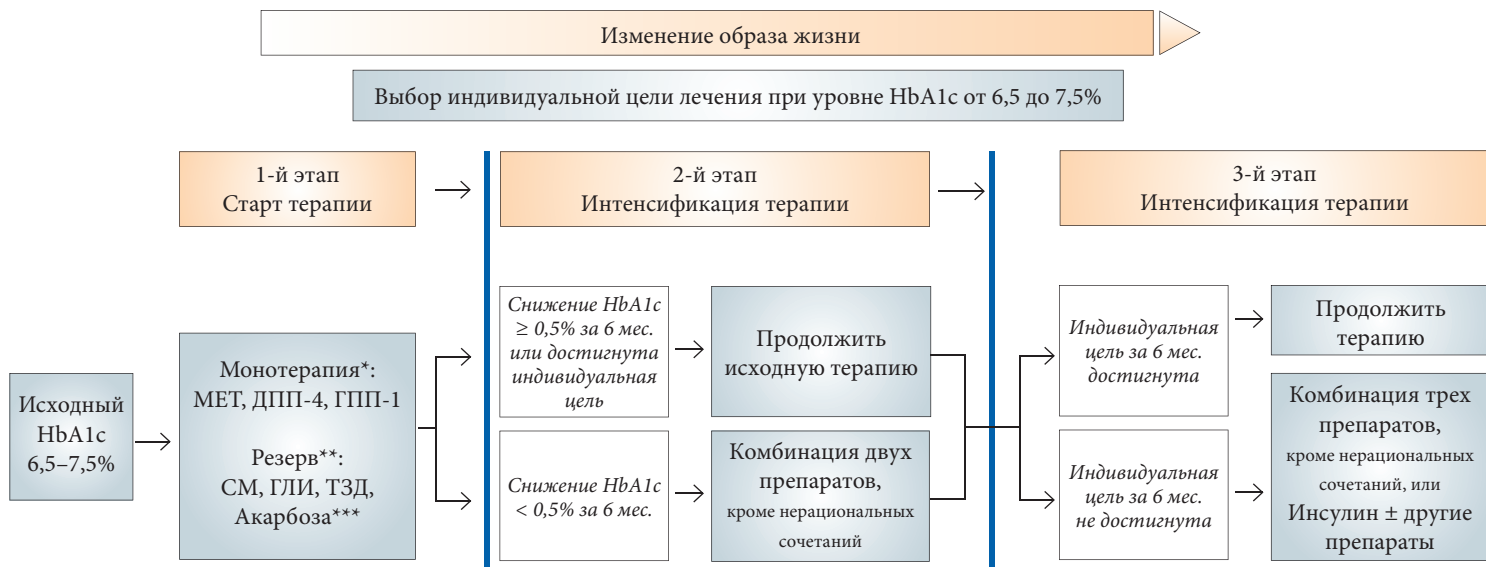
(ГПП-1). Оказалось, что инкретины обеспечивают более 60% прироста секреции инсулина после приема пищи [3]. Уникальным свойством ГПП-1 оказалась его способность влиять на углеводный обмен через глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина, а также глюкозозависимое подавление продукции глюкагона панкреатическими альфа-клетками, что приводило к снижению центральной и периферической инсулинорезистентности. Работами ряда авторов было показано, что секреция ГПП-1 снижена у больных СД 2 типа, а инфузия ГПП-1 способна улучшить показатели углеводного обмена, восстанавливая физиологическую секрецию инсулина даже при выраженной декомпенсации сахарного диабета. Кроме того, *in vitro* и *in vivo* на животных было показано, что ГПП-1 обладает способностью усиливать пролиферацию и снижать апоптоз бета-клеток, то есть потенциально обладает способностью влиять на естественное течение СД 2 типа [3]. Основным ограничением применения нативного ГПП-1 в клинической практике оказался его короткий период полужизни, составляющий всего 2–3 минуты, что определяло необходимость постоянной инфузии ГПП-1. Исследования по созданию приемлемых для клинического применения фармакологических

препаратов на основе инкретин проводились в двух направлениях: создание аналогов молекулы ГПП-1 человека или поиск молекул, сходных с ГПП-1 по биологическим эффектам, но с большей продолжительностью действия, а также разработка препаратов, пролонгирующих действие эндогенных инкретин с помощью подавления активности фермента, разрушающего в крови ГПП-1, – дипептидилпептидазы 4 типа. С 2005 г. по настоящее время в Российской Федерации, как и во многих странах мира, зарегистрированы 5 препаратов, обладающих инкретиновой активностью, которые относятся к двум группам сахароснижающих средств: агонистам рецепторов ГПП-1 (инкретинмиметики/аналоги ГПП-1) и ингибиторам дипептидилпептидазы 4 типа (табл. 1).

Уникальные свойства и большой терапевтический потенциал инкретиновых препаратов позволили им за беспрецедентно короткий срок завоевать прочное место в современных алгоритмах лечения СД 2 типа. Действительно, всего через 4 года после начала широкого клинического применения первого инкретинмиметика – эксенатида – и через 3 года после одобрения FDA первого ингибитора ДПП-4 – ситаглиптина – препараты указанных групп стали рекомендоваться экспертами в области диабетологии для стартовой терапии СД 2 типа или с целью интенсификации лечения этого заболевания. Так, если в консенсусном алгоритме лечения СД 2 типа ADA/EASD (2009) агонисты ГПП-1 рекомендованы как препараты 2-го ряда при неэффективности стартовой фармакотерапии мет-

Таблица 1. Препараты с инкретиновой активностью, зарегистрированные в РФ

Группа препаратов	Международное непатентованное название	Торговое название, производитель
Агонисты рецепторов ГПП-1	Эксенатид	Баета®, «Эли Лили»
	Лираглутид	Виктоза®, «НовоНордиск»
Ингибиторы ДПП-4	Ситаглиптин	Янувия®, «Мерк Шарп и Доум»
	Вилдаглиптин	Галвус®, «Новартис»
	Саксаглиптин	Онглиза®, «Бристол-Майерс Сквибб» и «АстраЗенека»



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

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

*** Кроме глибенкламида.

Рис. 2. Старт и интенсификация лечения СД 2 типа при исходном уровне HbA1c 6,5–7,5%[◇]

[◇] Адаптировано по [4].

форминном у больных, для которых особенно нежелательны гипогликемические состояния [5], то в конце того же 2009 г. экспертами Ассоциации американских клинических эндокринологов (ААСЕ) и Американского колледжа эндокринологии представлен новый консенсус по терапии СД 2 типа [6], в котором ингибиторы

ДПП-4 наряду с метформином, тиазолидиндионами и ингибиторами альфа-глюкозидаз фактически были отнесены к препаратам первого ряда и рекомендованы в качестве монотерапии при инициации лечения пациентов с умеренными нарушениями углеводного обмена (уровень HbA1c 6,5–7,5%). Кроме того, ингибиторы ДПП-4 рекомендовались в качестве препаратов для интенсификации сахароснижающей терапии в комбинации с метформином, тиазолидиндионами и препаратами сульфонилмочевины (ПСМ). Агонисты рецепторов ГПП-1 в указанном консенсусе предлагается использовать как при старте лечения у пациентов с уровнем HbA1c более 7,5%, так и в качестве компонента комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин [6].

В первом номере журнала «Сахарный диабет» 2011 г. был опубликован проект Консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа, в котором основными

приоритетами в выборе терапии признаны безопасность и эффективность лечения, а также выделены 3 этапа лечения (старт – интенсификация – дальнейшая интенсификация) [4]. Консенсус совета экспертов РАЭ рекомендует индивидуализированный выбор целевого уровня HbA1c и стратификацию терапевтической тактики в зависимости от исходного уровня HbA1c у больного, а также определяет место ингибиторов ДПП-4 в алгоритмах сахароснижающей терапии.

При уровне HbA1c от 6,5 до 7,5% для старта сахароснижающей терапии Консенсус совета экспертов РАЭ рекомендует использовать следующие препараты: метформин, ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов ГПП-1 (рис. 2). Кроме того, в качестве препаратов резерва при инициации лечения могут использоваться препараты сульфонилмочевины (кроме глибенкламида), глиниды, пиоглитазон, акарбоза. Учитывая возможность нескольких вариантов для старта сахароснижающей терапии, практическую важность имеет вопрос выбора для этой цели наиболее

Ингибиторы ДПП-4 при инициации терапии СД 2 типа могут рассматриваться в качестве альтернативного метформину препарата, так как, обладая сопоставимой сахароснижающей активностью и низким риском гипогликемий, характеризуются лучшей переносимостью, не вызывают желудочно-кишечных расстройств и не ограничены при использовании у лиц с гипоксическими состояниями различной этиологии, а также с умеренными нарушениями функции почек и печени.

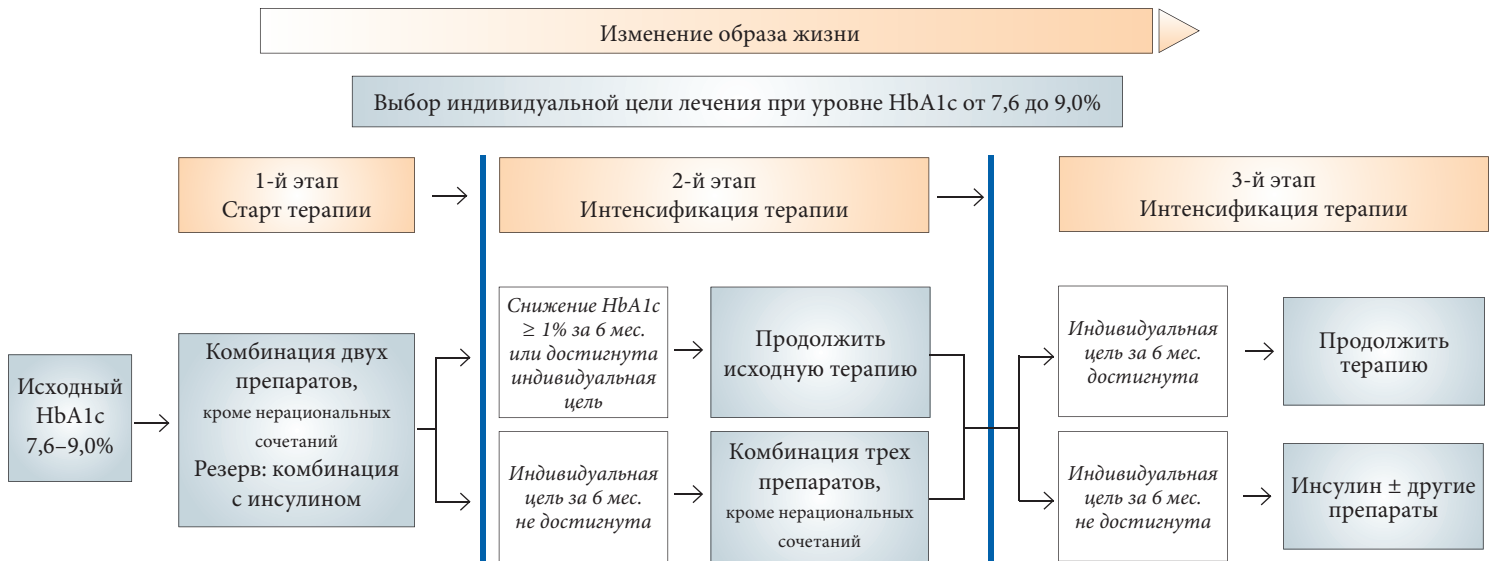


Рис. 3. Старт и интенсификация лечения СД 2 типа при исходном уровне HbA1c 7,6–9,0%[◇]

[◇] Адаптировано по [4].

эффективного и безопасно-го препарата. Если сравнивать группы препаратов с инкретиновой активностью между собой, то положительными свойствами агонистов рецепторов ГПП-1 (эксенатид, лираглутид) и ингибиторов ДПП-4 являются отсутствие гипогликемий при их применении и потенциальная способность положительно влиять на функцию бета-клеток [4]. Аналоги ГПП-1 по сравнению с ингибиторами ДПП-4 обладают большей сахароснижающей активностью, а также способствуют снижению массы тела [3]. Вместе с тем очевидными недостатками этой группы препаратов является необходимость инъекций, частые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и высокая стоимость лечения, что существенно ограничивает их клиническое применение.

Ингибиторы ДПП-4 при инициации терапии СД 2 типа могут рассматриваться в качестве альтернативного метформину препарата, так как, обладая сопоставимой сахароснижающей активностью и низким риском гипогликемий, характеризуются лучшей переносимостью, не вызывают желудочно-кишечных расстройств и не ограничены при

использовании у лиц с гипоксическими состояниями различной этиологии, а также с умеренными нарушениями функции почек и печени.

Преимуществами ПСМ по сравнению с ингибиторами ДПП-4 являются более высокая сахароснижающая активность, хорошая доказательная база и наименьшая, по сравнению с другими сахароснижающими препаратами, стоимость лечения. Тем не менее лечение ПСМ сопряжено с более высоким риском гипогликемий и различных лекарственных взаимодействий, увеличением массы тела, ограничениями при использовании у больных с почечной и печеночной недостаточностью, а также с риском развития ряда побочных эффектов.

При сопоставимой с ингибиторами ДПП-4 сахароснижающей активностью и низким риском гипогликемий тиазолидиндионы способны положительно влиять на течение неалкогольной жировой болезни печени. Однако существенным недостатком препаратов этой группы является их способность увеличивать риск переломов (особенно у женщин), вызывать периферические отеки, гепатотоксический эффект и усиливать проявления сердечной недостаточности.

Согласно Консенсусу совета экспертов РАЭ, при инициации терапии СД 2 типа у больных с уровнем HbA1c от 7,6 до 9% (рис. 3), а также с целью интенсификации лечения у пациентов,

К клиническим преимуществам сочетанного использования ингибиторов ДПП-4 и метформина относятся: потенцирование и усиление сахароснижающего эффекта, низкий риск гипогликемий, отсутствие прибавки массы тела пациента, сохранение плейотропных эффектов метформина, а также предполагаемая способность сохранять и восстанавливать функцию бета-клеток.

не достигших цели гликемического контроля при монотерапии, необходимо использовать такие рациональные комбинации сахароснижающих препаратов, как «метформин + ингибиторы ДПП-4 / агонисты рецепторов ГПП-1 / ПСМ / глиниды». Допустимыми комбинациями являются и другие сочетания препаратов, за исключением таких, как «ПСМ + глинид», «ингибитор ДПП-4 +

Иновационные сахароснижающие препараты

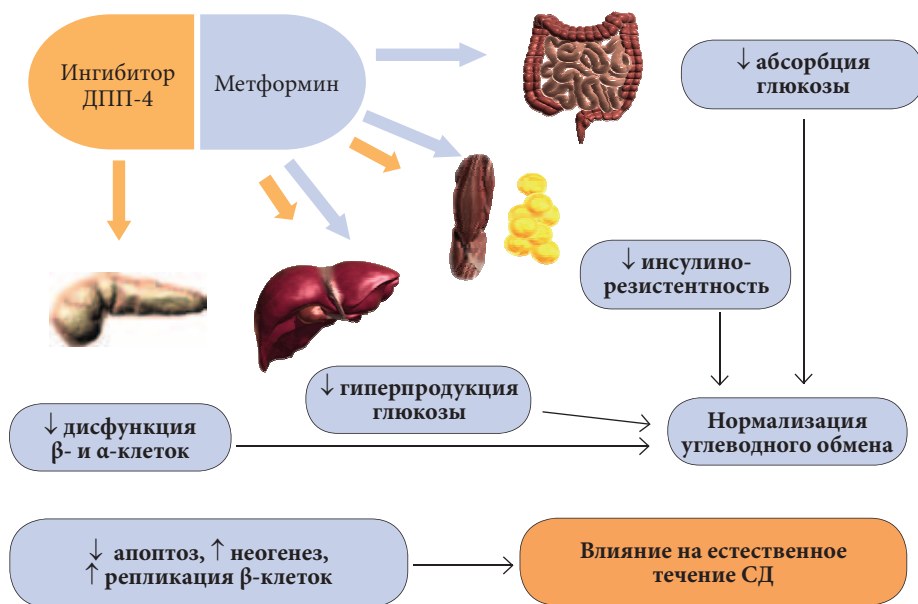


Рис. 4. Влияние комбинации «ингибитор ДПП-4 + метформин» на патогенетические механизмы развития СД 2 типа

агонист ГПП-1», «ПСМ + ПСМ» и «ДПП-4 или агонист ГПП-1 + глинид», которые признаны нерациональными или не разрешенными к применению [4].

Наиболее физиологически обоснованной из перечисленных выше является комбинация метформина и ингибитора ДПП-4, которая воздействует на все

основные патогенетические механизмы развития СД 2 типа (рис. 4). К клиническим преимуществам сочетанного использования ингибиторов ДПП-4 и метформина относятся: потенцирование и усиление сахароснижающего эффекта, низкий риск гипогликемий, отсутствие прибавки массы тела пациента, сохранение плеiotропных эффектов метформина, а также предполагаемая способность сохранять и восстанавливать функцию бета-клеток.

У больных с выраженной декомпенсацией углеводного обмена, когда уровень HbA1c превышает 9%, Консенсус совета экспертов РАЭ рекомендует стартовать с различных режимов инсулинотерапии: базальный инсулин (предпочтительно беспиновый аналог инсулина длительного действия) в комбинации с метформинном или ингибитором ДПП-4 или ПСМ; готовые смеси инсулина продленного и короткого действия или базально-болюсная инсулинотерапия (рис. 5). Инсулинотерапия также рекомендована в тех случаях, когда не достигается индивидуальная цель при использовании комбинации

из 2–3 пероральных сахароснижающих препаратов.

При достижении необходимого эффекта (снижение уровня HbA1c более чем на 1,5% за 6 мес. терапии) возможна отмена инсулинотерапии и переход на комбинацию пероральных препаратов, одним из которых должен быть метформин (при отсутствии противопоказаний к его применению) [4].

Таким образом, согласно современным отечественным и зарубежным рекомендациям, ингибиторы ДПП-4 могут назначаться больным СД 2 типа в виде монотерапии при дебюте заболевания, а также в комбинации с основными сахароснижающими препаратами других групп с целью интенсификации лечения.

Благодаря своим положительным свойствам и клиническим преимуществам ингибиторы ДПП-4 с каждым годом все активнее используются в отечественной клинической практике. Так, результаты анкетирования 92 врачей-эндокринологов Санкт-Петербурга, проведенные в 2010 г., свидетельствуют о том, что около 60% из них регулярно применяют ингибиторы ДПП-4 у больных СД 2 типа. При этом 72% опрошенных врачей чаще назначают больным СД 2 типа ингибиторы ДПП-4, чем аналоги ГПП-1. В качестве преимуществ данного класса препаратов 28% врачей отметили возможность сохранения бета-клеток поджелудочной железы, 27% – низкий риск гипогликемий, 18% – отсутствие серьезных побочных эффектов, а остальные участники опроса оценили удобство применения (13%) и эффективность (13%) препаратов. Данную группу препаратов были готовы использовать при впервые выявленном СД 2 типа 27% врачей, а 57% опрошенных считали необходимым их применение при плохой переносимости и неэффективности монотерапии метформинном [7].

Одним из современных и хорошо изученных препаратов, относящихся к группе ингибиторов

Одним из современных и хорошо изученных препаратов, относящихся к группе ингибиторов ДПП-4, является вилдаглиптин (Галвус®, «Новартис»), поскольку в программе (более 70 рандомизированных многоцентровых исследований) по изучению его клинической эффективности участвовало более 22 000 пациентов, из которых более 14 000 принимали данный препарат. В 2010 г. в России препараты Галвус и комбинированный препарат ГалвусМет получали более 10 000 пациентов с СД 2 типа.

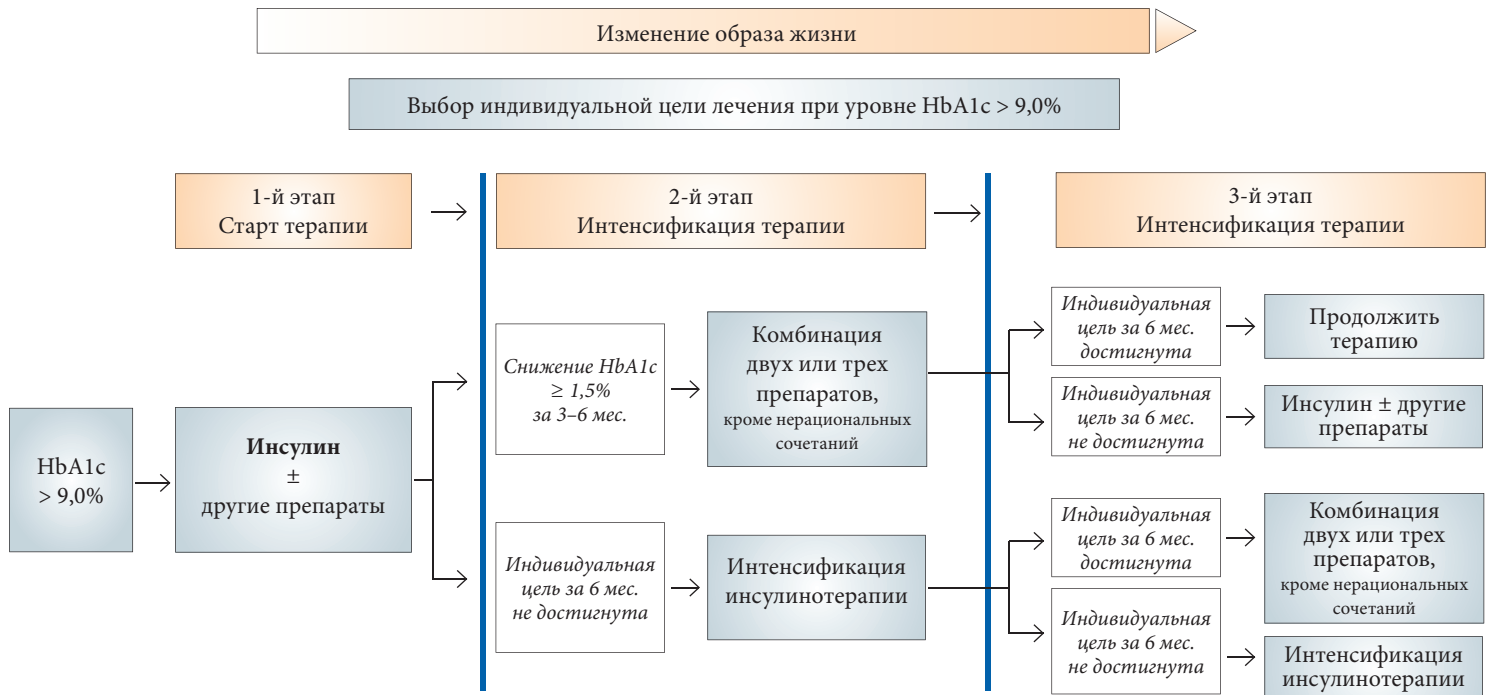


Рис. 5. Старт и интенсификация лечения СД 2 типа при исходном уровне HbA1c более 9,0%*

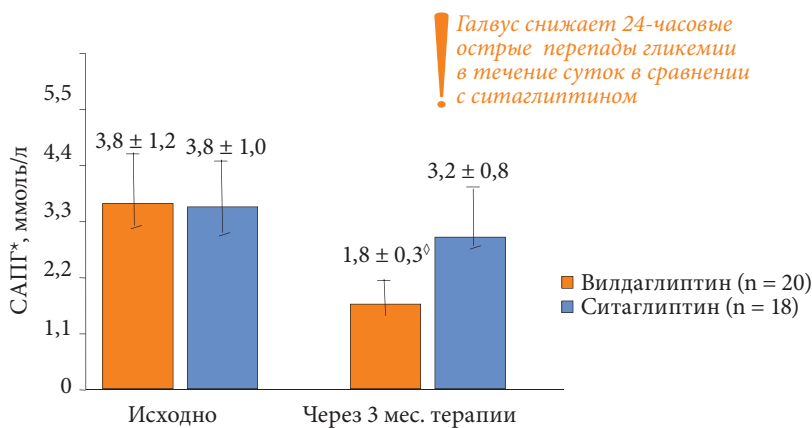
* Адаптировано по [4].

ДПП-4, является вилдаглиптин (Галвус®, «Новартис»), поскольку в программе (более 70 рандомизированных многоцентровых исследований) по изучению его клинической эффективности участвовало более 22 000 пациентов, из которых более 14 000 принимали данный препарат. В 2010 г. в России препараты Галвус и комбинированный препарат ГалвусМет получали более 10 000 пациентов с СД 2 типа. Изучение фармакокинетики вилдаглиптина показало его быстрое всасывание при приеме внутрь (t_{\max} 0,5–1,5 часа), дозозависимое, высокоселективное, быстрое и обратимое подавление активности ДПП-4 [8]. Биодоступность препарата, превышающая 80%, не зависит от приема пищи. Вилдаглиптин в незначительной степени связывается с белками крови (9%), а метаболизм осуществляется путем гидролиза, при этом действующее вещество не является ингибитором или индуктором P450 (CYP), основные метаболиты не обладают фармакологической активностью и на 85% выводятся с мочой, а на 15% – с калом [8, 9].

Анализ клинических исследований, в общей сложности включающих результаты наблюдения более 20 тыс. больных СД 2 типа, показал, что вилдаглиптин эффективен при гипергликемии различной степени тяжести, у пациентов с разным ИМТ, а также у больных различных возрастных групп [3]. При назначении вилдаглиптина в дозе 100 мг/сут в течение 24 недель было отмечено снижение уровня HbA1c от 0,6% при исходном уровне HbA1c ≤ 8% до 1,9% при уровне HbA1c > 10% [10]. Также уровень HbA1c снизился в среднем на 1,0% как у больных СД 2 типа с нормальной массой тела без ожирения, так и у обследованных с ИМТ ≥ 35 кг/м². Кроме того, степень снижения уровня HbA1c в группах пациентов с СД 2 типа моложе 65 лет и более старшего возраста на фоне лечения вилдаглиптином составила в среднем 1,1% [10]. В других рандомизированных клинических исследованиях было показано, что монотерапия вилдаглиптином в течение 6 месяцев и более по эффективности сопоставима с монотерапией

метформин, тиазолидиндионами и акарбозой [11, 12, 13]. Так, пациенты с СД 2 типа, получавшие вилдаглиптин в дозе 100 мг/сут или метформин в дозе до 2000 мг/сут, с исходным уровнем HbA1c, составлявшим 7,5–11,0%,

Многочисленные клинические плацебоконтролируемые исследования продемонстрировали отличную переносимость вилдаглиптина (частота нежелательных явлений была сопоставима с таковой при использовании плацебо) и низкий риск развития гипогликемий. Было убедительно показано, что терапия вилдаглиптином не повышает риск развития панкреатитов, не оказывает негативного влияния на гепатобилиарную и иммунную системы, а также не увеличивает риски сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий.



* САПГ – средняя амплитуда колебаний гликемии; [◇] p < 0,01.

Рис. 6. Сравнительная оценка влияния комбинаций «вилдаглиптин + метформин» и «ситаглиптин + метформин» на суточную вариабельность гликемии у больных СД 2 типа при 24-недельном лечении

через 54 недели наблюдения отметили значительное снижение уровня HbA1c на фоне приема как вилдаглиптина (1,0 ± 0,1%), так и метформина (1,4 ± 0,1%), при этом различия в уровне HbA1c между группами обследованных после лечения оказались недостоверными [11].

Учитывая сравнительно небольшой срок практического применения ингибиторов ДПП-4, особое место в программе клинических исследований вилдаглиптина занимают вопросы безопасности терапии этим препаратом. Многочисленные клинические плацебоконтролируемые исследования продемонстрировали отличную переносимость вилдаглиптина (частота нежелатель-

ных явлений была сопоставима с таковой при использовании плацебо) и низкий риск развития гипогликемий [3, 14]. Кроме того, в метаанализах результатов проведенных исследований было убедительно показано, что терапия вилдаглиптином не повышает риск развития панкреатитов, не оказывает негативного влияния на гепатобилиарную и иммунную системы, а также не увеличивает риски сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [15, 16, 17].

По результатам исследований на здоровых добровольцах, у которых вилдаглиптин применялся в дозе 100 мг один раз в день в комбинации с рамиприлом, дигоксидом, варфарином, симвастатином,

валсартаном, амлодипином, не отмечено клинически значимых случаев взаимодействия между вилдаглиптином и исследуемыми препаратами, что подтверждает низкий риск лекарственных взаимодействий при его использовании [19, 20, 21].

Необходимо подчеркнуть, что проведенные клинические исследования подтвердили высокую эффективность комбинации вилдаглиптина с метформином и другими пероральными сахароснижающими препаратами. Так, пациентам с СД 2 типа и неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена (HbA1c – 7,5–11%) на фоне приема метформина в максимальной дозе был добавлен вилдаглиптин в дозе 50–100 мг в сутки. В группе сравнения пациенты продолжали принимать метформин в прежней дозировке. Результаты исследования через 24 недели лечения показали существенное снижение уровня HbA1c в среднем на 0,7% и 1,1% в группах больных на комбинации метформина и вилдаглиптина в дозе 50 мг и 100 мг соответственно по сравнению с группой больных, получавших монотерапию метформином [22]. Добавление вилдаглиптина к терапии метформином также продемонстрировало высокую эффективность у различных категорий больных СД 2 типа: у лиц пожилого возраста, пациентов с ожирением и у лиц с неудовлетворительным гликемическим контролем.

Таблица 2. Клиническая характеристика обследуемых групп

Параметры / Группы терапии	1-я группа (Галвус)	2-я группа (Галвус + метформин)	3-я группа (Галвус + ПСМ)
Возраст, годы	52 ± 7,5	55 ± 7,8	61 ± 9,4
Пол (м/ж)	32/67	26/74	30/70
Длительность СД, годы	2,5 ± 0,3	3,2 ± 0,4	4,2 ± 0,5
ИМТ, кг/м ²	30,3 ± 4,5	34 ± 5,7	29 ± 4,6
САД/ДАД, мм рт. ст.	128/82	136/86	139/85
HbA1c, %	8,4 ± 0,8	8,3 ± 1,0	8,5 ± 1,1
Гликемия натощак (ммоль/л)	8,0 ± 1,3	8,8 ± 1,6	8,7 ± 1,5



Представляют интерес данные Элизабет Мигойи (Elizabeth M. Migoya) и соавт. [28], свидетельствующие о том, что вилдаглиптин, назначенный больным СД 2 типа, ранее получавшим метформин, приводит к более выраженному повышению уровня активного ГПП-1 в крови, чем терапия вилдаглиптином пациентов без предшествующего лечения метформином. Предполагается, что потенцирование эффекта вилдаглиптина обусловлено независимым от ингибции ДПП-4 стимулированием под влиянием метформина секреции ГПП-1. При прямой сравнительной оценке результатов лечения больных СД 2 типа в течение 24 недель комбинациями «вилдаглиптин + метформин» и «ситаглиптин + метформин» с суточным мониторингом гликемии и оценкой уровнем активной ГПП-1 и глюкагона в крови до и после лечения показано, что сахароснижающий эффект обеих комбинаций существенно не различался, однако на фоне терапии вилдаглиптином средняя амплитуда суточных колебаний гликемии (самостоятельный фактор риска развития сосудистых осложнений диабета) составила $1,8 \pm 0,3$ ммоль/л, что было существенно ниже данного показателя у лиц, получавших вилдаглиптин, который составил $3,3 \pm 1,9$ ммоль/л (рис. 6). Полученные данные, вероятно, объясняются более выраженным посталиментарным подавлением секреции глюкагона на фоне более высоких уровней ГПП-1 в промежутках между приемами пищи, что было установлено в группе пациентов, получавших вилдаглиптин [23]. Добавление вилдаглиптина в дозе 100 мг/сут больным СД 2 типа с неудовлетворительным гликемическим контролем на фоне лечения современным препаратом сульфонилмочевины глимепиридом приводило к достоверному снижению уровня HbA1c на $0,7 \pm 0,1\%$ по сравнению с группой пациентов, получавших глимепирид + плацебо. В этом исследовании также отмечено снижение

Продолжительность: 24 недели

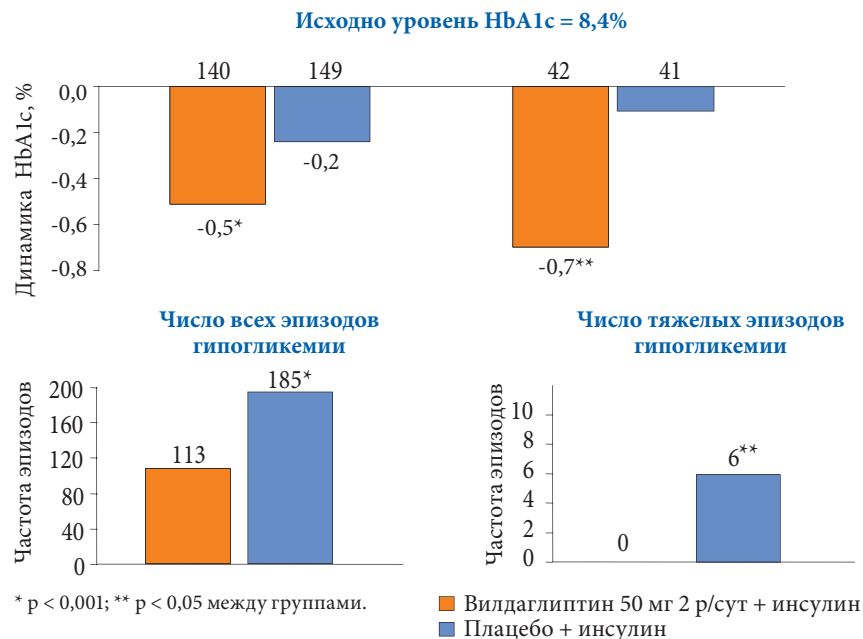


Рис. 7. Влияние комбинации «Галвус + инсулин» на уровень HbA1c и частоту гипогликемий у больных СД 2 типа

* Адаптировано по [26].

HbA1c у больных старше 65 лет ($0,8 \pm 0,2\%$) и у пациентов с исходным уровнем HbA1c $> 9\%$ ($0,9 \pm 0,2\%$) [24].

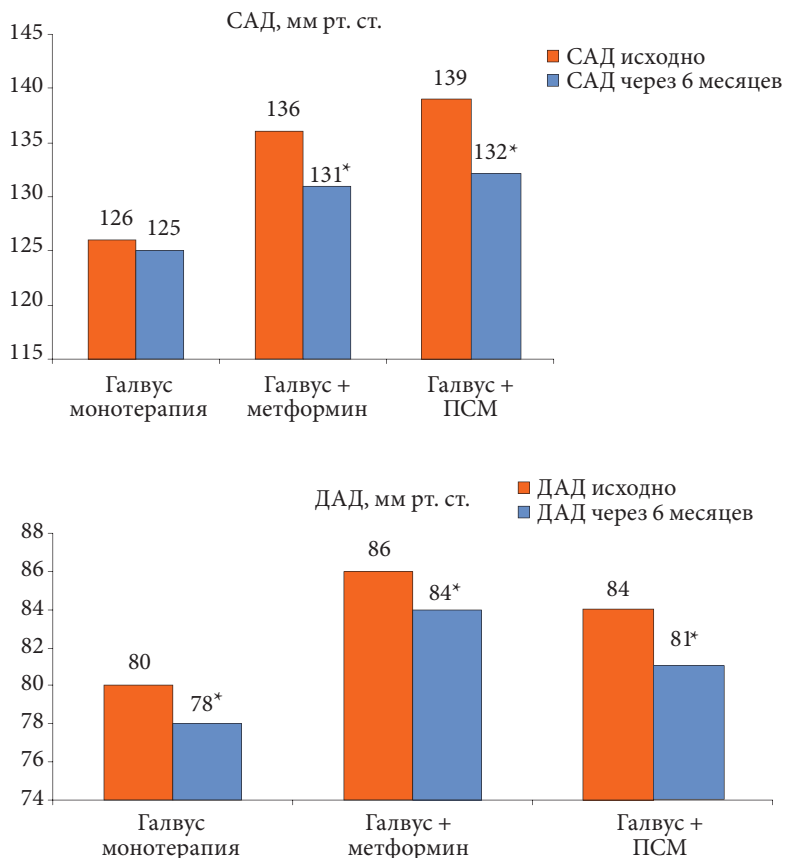
Назначение вилдаглиптина в дозе 100 мг/сут больным с декомпенсацией СД 2 типа на терапии пиоглитазоном в дозе 45 мг/сут показало достоверное снижение уровня HbA1c за 24 недели на $1,0 \pm 0,1\%$ в группах, получавших вилдаглиптин по сравнению с комбинацией «плацебо + пиоглитазон» [25].

В настоящее время вилдаглиптин является единственным препаратом группы ингибиторов ДПП-4, комбинация которого с препаратами инсулина разрешена в РФ. Вивиан Фонсека (Vivian A. Fonseca) и соавт. (2008) показали, что сочетание вилдаглиптина и инсулина позволяет достичь снижения уровня HbA1c у больных СД 2 типа на $0,3\%$ больше по сравнению с группой пациентов, получавшей инсулин в сочетании с плацебо (рис. 7). Отмечено, что добавление вилдаглиптина к инсулину обеспечивало более выраженное снижение уровня HbA1c у обследованных пациентов стар-

ше 65 лет. Так, в подгруппе пожилых больных СД 2 типа снижение уровня HbA1c составило на $0,6\%$ больше, чем в группе плацебо [26]. Кроме того, добавление вилдаглиптина пациентам, получавшим инсулинотерапию, сопровождалось достоверным снижением общего числа случаев гипогликемий, а также гипогликемий тяжелой степени. Предполагается, что выявленные благоприятные эффекты объясняются тем, что вилдаглиптин может восстанавливать функцию альфа-клеток поджелудочной железы, улучшая их чувствительность к глюкозе в плазме крови [27].

С целью оценки эффективности вилдаглиптина в реальной клинической практике в Санкт-Петербурге в 2010 г. стартовала открытая наблюдательная программа по изучению эффективности и безопасности применения препарата Галвус в моно- и комбинированной терапии у пациентов с СД 2 типа и неудовлетворительным контролем на предшествующей терапии. Всего в программу было включено 670 пациентов с СД 2 типа, из кото-

эндокринология



* $p < 0,05$.

Рис. 8. Динамика АД у обследованных на фоне терапии

рых к настоящему времени 599 человек прошли второй визит и 100 пациентов – третий визит. Все больные были рандомизированы на 3 группы (табл. 2):

- 1-я группа (n = 134) – больные, получающие монотерапию Галвусом;
- 2-я группа (n = 349) – больные, получающие комбинацию «Галвус + метформин»;
- 3-я группа (n = 187) – больные, получающие комбинацию «Галвус + ПСМ».

Обследованные пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, длительности диабета, уровню артериального давления, степени компенсации углеводного обмена (табл. 2).

Результаты оценки исследования 599 пациентов, прошедших 2-й визит через 5–6 месяцев терапии, показали снижение уровня HbA1c на 1,4% в 1-й группе, на 1,3% – во 2-й и на 1,7% – в 3-й группе обследованных. Кроме

того, по сравнению с исходными значениями достоверно ($p < 0,001$) снизился уровень гликемии натощак во всех группах пациентов (на 1,2 ммоль/л; 1,9 ммоль/л и 1,8 ммоль/л соответственно). Также отмечено статистически значимое снижение значений ИМТ во 2-й (с 34 кг/м² до 32 кг/м², $p < 0,03$) и 3-й группах (с 29 кг/м² до 27 кг/м², $p < 0,03$) при отсутствии прибавки массы тела в 1-й группе (ИМТ исходно составлял 30,3 кг/м², через 6 месяцев терапии – 29 кг/м², $p > 0,05$). Кроме того, в ходе исследования зарегистрировано снижение уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления по сравнению с исходными уровнями во всех группах больных СД 2 типа (рис. 8).

Результаты опроса участников программы с помощью анкеты показали, что практически все больные (98%) были удовлет-

ворены терапией препаратом Галвус (61% ответов – «очень удовлетворен» и 37% ответов – «удовлетворен»). Неудовлетворенными терапией остались 1% пациентов и еще 1% опрошенных затруднились с ответом. 97% больных, принимавших Галвус, хотели бы продолжить лечение данным препаратом.

Промежуточные результаты проведенного исследования показали, что в реальной диабетологической практике применение Галвуса в виде монотерапии или в комбинации с основными группами сахароснижающих препаратов способствует достижению строгого гликемического контроля у больных СД 2 типа, препарат хорошо переносится, благоприятно влияет на массу тела и уровень артериального давления, что определяет высокую приверженность пациентов рекомендованному лечению.

Таким образом, применение в качестве сахароснижающей терапии ингибиторов ДПП-4 у больных СД 2 типа является эффективной и безопасной терапией, преимущества которой обусловлены как многосторонним воздействием на основные патогенетические механизмы развития этого заболевания (особенно при использовании в комбинации с метформином), так и физиологичностью сахароснижающего действия. Современный препарат группы ингибиторов ДПП-4 вилдаглиптин и его фиксированная комбинация с метформином в наибольшей степени соответствуют критериям «идеального» сахароснижающего препарата, главными из которых являются высокая сахароснижающая активность в сочетании с низким риском гипогликемий и различных побочных эффектов, достаточная доказательная база. Это позволяет рекомендовать применение вилдаглиптина и его фиксированной комбинации с метформином в качестве препаратов выбора при инициации терапии, а также на всех этапах интенсификации лечения больных СД 2 типа. Ⓢ

ГАЛВУС и ГАЛВУС МЕТ

вилдаглиптин
вилдаглиптин/метформин

α и β В КОНТРОЛЕ ДИАБЕТА

ИНСУЛИН ПЛЮС

ГЛЮКАГОН МИНУС

Краткая информация о 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; при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптин или метформин или любым другим компонентом препарата. Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. **Способ применения и дозы.** Галвус принимается 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, тиазолидином 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 сходной 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, тиазолидинона или инсулина. **Пациенты с нарушениями функции печени или почек.** У больных с легкими 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 ВГН); с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек с непереносимостью галектоза, дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы; у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Перед назначением Галвуса в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами необходимо регулярно контролировать функцию почек. При развитии желтухи или других признаков нарушения печени на фоне применения Галвуса терапию препаратом следует немедленно прекратить. При необходимости инсулинотерапия Галвус применяется 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 (гипонолептиками, инсулинами, метформин, акарбозой, дигоксин, рамиприлом, симvastатином, вальсартаном, варфарин), 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: агитированный ритм и нарушение функции печени (включая гепатит). **Мониторинг.** Часто: головная боль, запор, периферические отеки. В комбинации с метформин. Часто: головная боль, тремор, головокружение. В комбинации с сульфонилмочевинной. Часто: головная боль, тремор, головокружение, астения. В комбинации с тиазолидиноном. Часто: увеличение массы тела, периферические отеки. Иногда: головная боль. В комбинации с инсулином. Часто: гипогликемия, головная боль, тошнота, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. **Форма выпуска.** Таблетки 50 мг по 7 или 14 шт. в блистерах. 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 о применении препарата ГАЛВУС MET/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, ранее получавший комбинированную терапию вилдаглиптин и метформин в виде концентратов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата. Почечная недостаточность или нарушения функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг/л (> 135 мкмоль/л) для мужчин и $\geq 1,4$ мг/л (> 110 мкмоль/л) для женщин), острое состояние, протекающее с риском развития нарушения функции почек, дегидратация (при диарее, рвоте, лихорадке, тяжелых инфекционных заболеваниях, состоянии гиповолемии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания)). Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), дилатативная недостаточность. Нарушения функции печени. Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз) в сочетании с комой или без таковой). Диабетический кетоацидоз должен корректно оцениваться инсулинотерапией. Лактоацидоз (в том числе и в анамнезе). Препарат не назначается за 2-е суток перед хирургическими операциями, радиационными, 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 нарушениями функции печени в ряде случаев отмечается 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 принимается внутрь. Режим дозирования Галвус Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении Галвус Мет не следует превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг). Рекомендуемую начальную дозу Галвус Мет следует подбирать, учитывая уже применявшиеся у пациента схемы лечения вилдаглиптин и метформин. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус Мет принимается во время еды. Начальная доза Галвус 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 Галвус 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 или 50 мг/850 мг 2 раза в сутки. Начальная доза Галвус Мет у больных, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптин и метформин в виде отдельных таблеток. В зависимости от дозы уже применяемого 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 с почечной недостаточностью или с нарушениями функции почек, при уровне креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг/л (> 135 мкмоль/л) для мужчин и $\geq 1,4$ мг/л (> 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 назначается в минимальной дозе, обеспечивающей нормальное значение 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 Галвус Мет у детей и подростков младше 18 лет не изучена, препарат не рекомендуется применять у данной категории больных. **С осторожностью.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуются применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной опасностью развития лактоацидоза. **Беременность и период лактации.** В экспериментальных исследованиях при назначении вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызывал 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 Галвус Мет у беременных женщин нет, препарат не следует применять при беременности. При нарушениях 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 инсулином. Поскольку мочевыводителем при вилдаглиптин или метформин с грудным молоком у человека, Галвус Мет не следует применять в период лактации. **Взаимодействие.** Вилдаглиптин. Клинического значимого взаимодействия вилдаглиптина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (гипонолептиками, инсулинами, метформин) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксин, рамиприлом, симvastатином, вальсартаном, варфарин), не установлено. **Метформин.** Установлено взаимодействие со следующими препаратами: фторидом, инфантином, органическими катионами, препараты, вызывающие гипергликемию, индолодергические рентгеноконтрастные вещества, бета-2-симпатомиметики, а также алкоголь (риск развития лактоацидоза). **Соблюдение указаний.** У пациентов, получающих инсулин, Галвус Мет не может заменить инсулин. **Побочные эффекты.** Часто: головная боль, головокружение, тремор, гипогликемия. Побочные эффекты, связанные с приемом вилдаглиптина. Часто: головная боль, запор, артралгия. Иногда: гипогликемия, 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: металлический привкус во рту. Очень редко: снижение всасывания витамина B12, лактоацидоз, нарушение биохимических показателей функции печени, кожные реакции (в частности, эритема, зуд, крапивница). Отдельные случаи нарушения биохимических показателей функции печени и гепатита, развивавшихся на фоне приема метформина, разрешались после отмены метформина. По данным постмаркетинговых исследований: крапивница. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг по 10 шт. в блистере. 1, 3, 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.





Особенности лечения сахарного диабета 2 типа на фоне метаболического синдрома

Н.Н. ИГНАТЧЕНКО

В статье представлены результаты исследования 28 пациентов, получавших эксенатид ($n = 14$) и препараты сульфонилмочевины и метформина ($n = 14$). Исследование по оценке динамики веса у больных сахарным диабетом 2 типа с метаболическим синдромом при лечении миметиком ГПП-1 эксенатидом в сравнении со стандартной терапией препаратами сульфонилмочевины и метформином проводилось на базе эндокринологического отделения МУЗ «Городская поликлиника № 7» города Воронежа. Результаты исследования показали: терапия эксенатидом достоверно приводит к улучшению гликемического контроля и снижению веса практически у всех пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом. Как следствие происходит снижение общего ХС, триглицеридов и АД. Значительное уменьшение веса является неоспоримым преимуществом терапии эксенатидом по сравнению со стандартным лечением.

Метаболический синдром (МС) – это сочетание различных метаболических нарушений, являющихся факторами риска раннего развития атеросклероза и

его сердечно-сосудистых осложнений. Основными симптомами и проявлениями метаболического синдрома являются:

- абдоминально-висцеральное ожирение;

- инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия (ГИ);
- дислипидемия;
- нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа;
- ранний атеросклероз, ИБС;
- гиперурикемия и подагра;
- микроальбуминурия;
- гиперандрогения и др.

В последние годы многие исследователи предлагают расширить рамки метаболического синдрома, включив в него стеатоз печени и синдром апноэ во сне. Клиническая значимость нарушений, объединенных понятием метаболического синдрома, заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклеротических сосудистых заболеваний, которые, по оценкам ВОЗ, занимают первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран. При развившемся сахарном диабете 2 типа риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений в 3–4 раза выше, чем без него. Абдоминальное ожирение является важнейшим диагностическим критерием МС, а инсулинорезистентность и гиперинсулинемия – ключевым связующим звеном



всех его компонентов. Механизмы развития ИР гетерогенны, но определяющую роль играет генетическая предрасположенность, закрепленная в ходе эволюции человека как биологического вида. Генетическая предрасположенность к инсулинорезистентности проявляется под воздействием факторов внешней среды: высококалорийного питания с избыточным потреблением жиров и низкой физической активностью. Развивающаяся вследствие длительной ИР компенсаторная гиперинсулинемия приводит к дегенерации бета-клеток поджелудочной железы, снижению объема инсулинового ответа и дальнейшему ухудшению обмена углеводов. В печени в условиях ИР и ГИ усиливается синтез триглицеридов, возрастает секреция липопротеидов очень низкой плотности и апопротеида В, снижается уровень ХС ЛПВП, особенно кардиопротекторной фракции.

Краеугольным камнем в лечении метаболического синдрома являются мероприятия, направленные на снижение веса. При наличии сахарного диабета 2 типа очень сложной задачей является подбор сахароснижающей терапии, так как препараты основных групп имеют побочные эффекты в виде гипогликемических состояний и увеличения веса тела, что повышает риск сердечно-сосудистых осложнений.

В этой ситуации могут помочь препараты нового класса – миметики и аналоги инкретиннов. Их действие направлено на восстановление физиологической регуляции уровня глюкозы, замедление скорости эвакуации пищи, снижение аппетита – при этом уменьшается масса тела, что потенцирует снижение риска развития макрососудистых осложнений.

Учитывая актуальность проблемы, было принято решение оценить влияние миметика ГПП-1 эксенатида под торговым названием Баета на снижение веса у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне метаболического синдрома.

Цель исследования: оценить динамику веса у больных сахарным диабетом 2 типа при лечении миметиком ГПП-1 эксенатидом в сравнении со стандартной терапией препаратами сульфонилмочевины и метформином.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе эндокринологического отделения МУЗ «Городская поликлиника № 7» города Воронежа.

Обследованы 14 больных с метаболическим синдромом (абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия) в возрасте от 35 до 50 лет, получающих эксенатид. Стаж диабета не превышал 5 лет. В группу сравнения включены 14 человек с тем же диагнозом, получающих препараты сульфонилмочевины и метформин.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови. Содержание глюкозы крови

определяли в капиллярной плазме глюкозооксидазным методом. Всем пациентам определялся уровень HbA1c до и после лечения. Учитывались возраст, пол, вес, окружность талии, стаж сахарного диабета, АД. В школе сахарно-

Действие миметиков и аналогов инкретиннов направлено на восстановление физиологической регуляции уровня глюкозы, замедление скорости эвакуации пищи, снижение аппетита – при этом уменьшается масса тела, что потенцирует снижение риска развития макрососудистых осложнений.

го диабета все пациенты прошли обучение методам самоконтроля, изменения стереотипов питания, увеличения физической активности. Лечение проводилось в течение 6 месяцев.

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели пациентов (исходные данные)

Показатели, среднее значение	1-я группа, на эксенатиде	2-я группа, на СМ +МФ
Возраст	41,7	41,3
Стаж СД (годы)	3,2	3,3
ИМТ	35,5	35
Масса тела (кг)	99,8	98,5
Окружность талии (см)	125,1	120,4
АД (мм рт. ст.)	165/100	160/100
Триглицериды (ммоль/л)	2,9	2,8
Общий ХС (ммоль/л)	6,2	6,1
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	8,5	8,4
Глюкоза крови после еды (ммоль/л)	10,3	10,1
HbA1c (%)	7,78	7,73



Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели пациентов (через 6 месяцев)

Показатели, среднее значение	1-я группа, на эксенатиде	2-я группа, на СМ + МФ
Возраст	41,7	41,3
Стаж СД (годы)	3,2	3,3
ИМТ	31,5	34,7
Масса тела (кг)	82,8	97,3
Окружность талии (см)	97,2	116,7
АД (мм рт. ст.)	135/90	150/95
Триглицериды (ммоль/л)	2,3	2,6
Общий ХС (ммоль/л)	5,1	5,8
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	6,3	7,3
Глюкоза крови после еды (ммоль/л)	7,1	8,6
HbA1c (%)	5,93	6,92

Баета вводилась подкожно 2 раза в день, сначала по 5 мкг в течение месяца, далее по 10 мкг дважды в день в течение 5 месяцев. Пациенты контрольной группы получали глибенкламид и метформин. По поводу артериальной гипертензии все пациенты получали соответствующее лечение (ИАПФ и индапамид).

Значительное снижение веса является неоспоримым преимуществом терапии эксенатидом по сравнению со стандартным лечением сахарного диабета 2 типа с метаболическим синдромом. На фоне терапии эксенатидом происходит снижение общего ХС, триглицеридов и АД.

стью, хроническим панкреатитом в анамнезе, гастропарезом.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования отмечена выраженная положительная динамика в гликемическом контроле. Все пациенты переносили лечение эксенатидом удовлетворительно. У всех пациентов было отмечено снижение аппетита. Из побочных явлений отмечены тошнота (100%), диарея (55%).

Эти симптомы были средней степени выраженности и уменьшались после первого месяца терапии. Одна пациентка через 3 месяца отказалась от лечения Баетой из-за тошноты и диареи, хотя похудела на 10 кг. Клинически значимых изменений в лабораторных показателях отмечено не было. Легкие гипогликемии наблюдались у 2 пациентов.

Клинико-лабораторная диагностика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Все пациенты имели сахарный диабет 2 типа средней тяжести. Дав-

ность диабета составила от 1,5 до 5 лет. Распределение по полу в группах было следующим: 12 женщин и 2 мужчин. ИМТ составил от 35 до 40 кг/м², все имели умеренную артериальную гипертензию, повышение ТГ и общего ХС.

Пациенты контрольной группы получали глибенкламид в средней дозе 5 мг, метформин в дозе 1500 мг. Через 6 месяцев все пациенты были повторно обследованы. Данные представлены в таблице 2.

У больных, получающих эксенатид, произошло снижение веса в среднем на 17 кг, максимальное снижение веса у 1-й пациентки – на 27 кг, минимальное – на 7 кг. Параллельно со снижением веса значительно снизилось артериальное давление у всех пациентов 1-й группы. Окружность талии как косвенный показатель абдоминального ожирения уменьшилась в среднем на 28 см.

Во 2-й группе вес практически не изменился у 5 пациентов, увеличился у 6 в среднем на 1,5 кг, уменьшился у 3 пациентов на 3 кг. С улучшением гликемического контроля снизились артериальное давление, уровень ТГ и общего ХС, но в меньшей степени по сравнению с 1-й группой.

Выводы

1. Терапия эксенатидом достоверно приводит к улучшению гликемического контроля и снижению веса практически у всех пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом.
2. На фоне терапии эксенатидом происходит снижение общего ХС, триглицеридов и АД.
3. Значительное снижение веса является неоспоримым преимуществом терапии эксенатидом по сравнению со стандартным лечением сахарного диабета 2 типа с МС.

Влияя на главное звено в патогенезе метаболического синдрома – абдоминальное ожирение, – можно добиться значительного снижения артериального давления, нормализации углеводного обмена и улучшения показателей липидного обмена. ☺

Литература →
С. 93

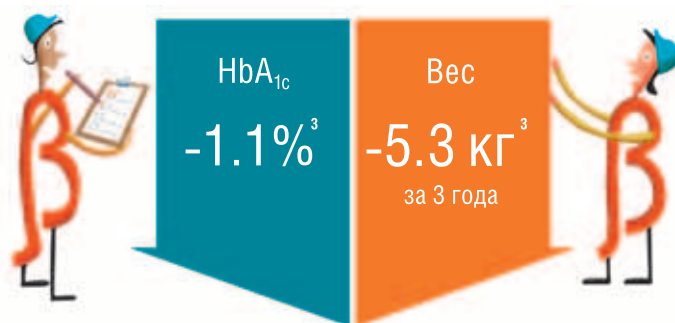
В исследование не включали пациентов в состоянии декомпенсации, с почечной недостаточ-

Сегодня БАЕТА это

более 5 лет на рынке
более 1,3 миллиона пациентов¹
более 9 лет клинического опыта



С препаратом БАЕТА достижимы две основные цели терапии сахарного диабета 2-го типа — долгосрочный эффективный контроль HbA_{1c} и прогрессирующее снижение массы тела^{2,3}



- Имитирует эффекты естественного гормона ГПП-1⁴
- Восстанавливает обе фазы глюкозозависимой секреции инсулина⁴
- Снижает факторы риска сердечно-сосудистых осложнений³
- Обеспечивает простой режим введения фиксированной дозы препарата БАЕТА без дополнительного контроля гликемии⁴

Реклама

Показания к применению: сахарный диабет 2-го типа в качестве монотерапии, а также дополнительной терапии к метформину, производному сульфонилмочевины, тиазолидиндиону, комбинации метформина и производного сульфонилмочевины или метформина и тиазолидиндиона в случае недостижения адекватного гликемического контроля⁴

Краткая информация для специалиста. БАЕТА (эксенатид). Раствор для подкожного введения 250 мкг/мл: в шприц-ручках по 1,2 мл или 2,4 мл. Гипогликемическое средство – глюкагоноподобного полипептида рецепторов агонист. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к эксенатиду или вспомогательным веществам препарата. Сахарный диабет типа 1 или наличие диабетического кетоацидоза. Тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин). Тяжелые заболевания ЖКТ с сопутствующим гастропарезом. Беременность и грудное вскармливание. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата БАЕТА у детей не установлена). **Способ применения и дозы:** Препарат БАЕТА вводится подкожно в область бедра, живота или предплечья. Начальная доза составляет 5 мкг, которую вводят два раза в сутки в любой момент в течение 1 часа перед утренним и вечерним приёмом пищи. Не следует вводить препарат после приёма пищи. В случае пропуска инъекции препарата лечение продолжается без изменения дозы. Через 1 месяц после начала лечения дозу препарата БАЕТА можно увеличить до 10 мкг два раза в сутки. При совместном назначении препарата БАЕТА с метформинном, тиазолидиндионом или с комбинацией этих препаратов, исходная доза метформина или тиазолидиндиона может не меняться. В случае комбинации препарата БАЕТА с производным сульфонилмочевины может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины с целью снижения риска гипогликемии. **Побочное действие:** Побочные реакции, встречающиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥ 10%); часто (≥ 1% < 10%); иногда (> 0,1% < 1%); редко (> 0,01% < 0,1%); крайне редко (< 0,01%). Очень часто – тошнота, рвота, диарея, гипогликемия (в комбинации с производным сульфонилмочевины); Часто – диспепсия, ощущение дрожи, головокружение, головная боль, снижение аппетита, слабость, гастроэзофагальный рефлюкс, гипергидроз, кожная реакция в месте инъекции; Иногда – боли в животе, вздутие живота, отрыжка, запоры, нарушение вкусовых ощущений, метеоризм; Редко – сонливость, сыпь, зуд, дегидратация (в большинстве случаев связанная с тошнотой, рвотой и/или диареей), ангионевротический отёк, острый панкреатит, нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность, усугубление течения хронической почечной недостаточности, повышение сувороточной концентрации креатинина); Крайне редко – анафилактическая реакция. Сообщалось о нескольких случаях повышения времени свёртывания крови (INR) при одновременном применении варфарина и эксенатида, иногда сопровождавшегося кровотечениями. Так как частота гипогликемии увеличивается при совместном назначении препарата БАЕТА с производным сульфонилмочевины, необходимо предусмотреть снижение дозы производного сульфонилмочевины при увеличении риска гипогликемии. Большинство эпизодов гипогликемии по интенсивности были слабыми или умеренными, и купировались пероральным приёмом углеводов. В целом, побочные эффекты по интенсивности были слабыми или умеренными и не приводили к отмене лечения. Чаще всего регистрируемая тошнота слабой или умеренной интенсивности была дозозависимой и уменьшалась с течением времени, не мешая повседневной активности. **Передозировка:** При передозировке (доза в 10 раз выше максимальной рекомендованной дозы) наблюдались: тяжёлая тошнота и рвота, а также быстрое снижение концентраций глюкозы в крови (гипогликемия). Лечение: симптоматическое, включая парентеральное введение глюкозы в случае выраженной гипогликемии. **Условия хранения:** При температуре 2-8°C. Находящийся в употреблении препарат в шприц-ручке хранить при температуре не выше 25°C не более 30 дней. Не замораживать. Предохранять от воздействия света. Хранить в местах, недоступных для детей. Список Б. Срок годности: 2 года. Не использовать по истечении срока годности. За полной информацией о безопасном использовании препарата БАЕТА обращайтесь к инструкции по медицинскому применению.

1. IMS, Август 2010.

2. Buse JB, et al. Clinical Therapeutics/Volume 29, Number 1, 2007: 139-153.

3. Klonoff DC BJ, Nielsen LL, Guan X, Bovilus CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. Curr Med Res Opin. 2008;24(1):275-286.

4. Инструкция по медицинскому применению.

Данная информация предназначена для специалистов здравоохранения.

END-AD-893-150411



Эли Лилли Восток С.А.
123317, Москва, Пресненская наб., 10
тел.: (495) 258 50 01, факс: (495) 258 50 05

Баета[®]
ЭКСЕНАТИД
РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ



Кардиалгии при сахарном диабете и пути их коррекции

К. м. н. Е.В. ДОСКИНА

Цель исследования: оценка состояния сердечно-сосудистой системы у женщин менопаузального возраста с верифицированным сахарным диабетом 2 типа и изучение современных возможностей медикаментозной коррекции.

Было обследовано 38 пациенток с СД 2 типа, находящихся в перименопаузальном периоде. После проведения комплекса кардиологических обследований пациентки были разделены на три группы в зависимости от верифицированной патологии сердечно-сосудистой системы: ИБС – стенокардия напряжения, дисгормональная кардиомиопатия и диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия. Большинство пациенток находились в состоянии декомпенсации сахарного диабета. После достижения компенсации всем пациенткам был проведен 4-недельный курс инфузий альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты Эспа-липона в стандартной дозе (пациентки не получали препаратов альфа-липоевой или тиоктовой кислоты в анамнезе). Уже через 21 день отмечен регресс кардиологической симптоматики. При проведении инфузионной терапии препаратом Эспа-липон не наблюдалось никаких побочных явлений. После инфузионного курса пациенток перевели на поддерживающую терапию препаратом Эспа-липон в дозе 600 мг в сутки курсом 3 месяца. На фоне терапии у 36,8% снижены дозы сахароснижающих препаратов, а 7,9% переведены на монотерапию препаратом группы метформина.

По результатам исследования сделан вывод: в комплекс медикаментозной коррекции женщин менопаузального возраста с СД 2 типа независимо от верифицированной кардиальной патологии необходимо включать препараты альфа-липоевой кислоты не только в инъекционной, но и таблетированной форме.

Эспа-липон является безопасным и эффективным препаратом при лечении пациенток с сахарным диабетом 2 типа и такими сопутствующими заболеваниями, как ИБС – стенокардия напряжения, дисгормональная кардиомиопатия и диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия.

Сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из главных независимых факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, которая нередко определяет прогноз жизни пациентов. Уже в течение нескольких лет структура летальности при СД 2 типа остается неизменной. Основные причины смерти больных СД 2 типа – коронарные и мозговые катастрофы, а также прогрессирование хронической почечной недостаточности на фоне диабетической нефропатии. Более 60% больных СД 2 типа умирают от сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. У пациентов с СД 2 типа риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2–4 раза выше, а острый инфаркт миокарда наблюдается в 6–10 раз чаще, чем в общей популяции больных [2, 3, 4]. При одинаковой выраженности ИБС у пациентов с диабетом и без диабета у первых в 2–4 раза повышен риск летального исхода в так называемом ближайшем периоде (первые 30 суток) после острого инфаркта миокарда [1, 2, 3]. В сознании врачей многих специальностей поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) ассоциируется с микро- и макроангиопатиями, которые, безусловно, являются патогенетическим субстратом для развития миокардиодистрофии, ишемической болезни сердца, диастолической дисфункции, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5, 6]. Дополняет картину поражения сердца при СД диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия (ДВКН).

Клинические проявления ДВКН зачастую трактуются ошибочно, что, несомненно, отдалает назначение патогенетической терапии, осо-



бенно актуальной для пациентов. Во многом это связано с определенными трудностями в объективной оценке поражений при ДВКН. В большинстве случаев применяются различные пробы, направленные на провокацию и регистрацию нарушения вегетативного обеспечения изменчивости частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) [4, 7, 8]. Так, для диагностики парасимпатической недостаточности используют определение изменения ЧСС при медленном и глубоком дыхании. Наблюдаемые в норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе исчезают с прогрессированием парасимпатической денервации. Используют также пробу Вальсальвы. При денервации не происходит увеличения ЧСС при повышении внутрилегочного давления (натуживание). На ЭКГ определяются наибольший и наименьшие RR-интервалы. В норме отношение максимального RR к минимальному не должно быть меньше 1,21. Длительность RR-интервалов может также находиться под влиянием умственной или физической активности, положения тела, которые снижают среднюю частоту импульсов, проводимых по вагусу, и по мере увеличения нагрузок повышают активность симпатической нервной системы. Для диагностики симпатической денервации используются тест Шелонга (ортостатическая проба) и измерение АД при изотонической мышечной нагрузке. Падение систолического АД в ортостазе на 30 мм рт. ст. и более, а также снижение сердечного выброса более чем на 20% расцениваются как проявления нарушения симпатической иннервации.

Другим методом выявления ДВКН является изучение variability сердечного ритма (ВСР) с помощью непрерывной записи ЭКГ [4, 7, 8, 9, 10]. Попытку количественной оценки нервных и гуморальных влияний на синусовый узел осуществляют вычислением различных показателей, отражающих изменчивость интервалов RR. Способы, которыми она описывается, можно разделить на анализ во вре-

Параметр	Значение
Общее количество пациенток	38
Средний возраст (лет)	42–68 56 ± 2,8
Стаж сахарного диабета 2 типа (лет)	1–5 3 ± 1,5
Возраст наступления менопаузы (лет)	44–57 51 ± 2,1
Отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым патологиям	63,16%* 81,6%** 50%***

* Инфаркт миокарда у родственников первой линии родства.

** Артериальная гипертензия у пациентки.

*** При исследовании липидограммы выявлена дислипидемия.

менной и частотной областях. По данным Е.В. Соколова с соавт. [11], показатели ВСР во временной области за 24 часа рассматриваются как более чувствительные для ранней диагностики ДВКН по сравнению с другими многочисленными тестами, рутинно используемыми и указанными выше. Наибольший опыт накоплен с использованием показателей SDSD (стандартное отклонение разностей смежных интервалов NN) и NN50 count (абсолютное число разностей между соседними NN-интервалами, превышающими 50 мс). Характерными здесь являются крайне низкие величины общей спектральной мощности в покое и отсутствие увеличения мощности LF в ортостазе. Однако информативность и этой методики не абсолютна.

Еще в 1972 г. Ширли Раблер (Shirley Rubler) предложила термин «диабетическая кардиомиопатия». При этом уже тогда были учтены практически все основные патогенетические механизмы, под «прицелом» которых находится сердце пациента с СД, кроме одного – поражения нервной системы.

Определенные сложности вызывает когорта пациенток, находящихся в менопаузальном периоде с нарушениями углеводного обмена. Это связано со следующими факторами:

- необходимостью проведения дифференциально-диагностического поиска между ДВКН и дисгормональной кардиомиопатией (ДКМП);

- коррекцией углеводного обмена;
- необходимостью лечения не только нарушений, связанных с проявлениями климактерического синдрома, но и терапии сахарного диабета и профилактики его осложнений и др.

Многочисленные клинические исследования, в первую очередь наиболее крупные из них – ALADIN (Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) и DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie), – однозначно доказали, что терапия препаратами альфа-липоевой кислоты не только существенно улучшает симптоматику периферической диабетической полинейропатии, но и положительно воздействует на кардиальную автономную нейропатию [13, 14, 15].

Итак, целью настоящего исследования являлась оценка состояния сердечно-сосудистой системы у женщин менопаузального возраста с верифицированным сахарным диабетом 2 типа и изучение современных возможностей медикаментозной коррекции.

Материалы и методы

Было обследовано 38 женщин с сахарным диабетом 2 типа (в анамнезе не получали препараты тиоктовой кислоты), находящихся в перименопаузальном периоде. Клиническая характеристика участниц исследования представлена в таблице 1. Обследование включало: определение индекса Кирегман в модификации Е.В. Уваровой; оценку

Таблица 1.
Клиническая характеристика пациенток

эндокринология



Осложнения сахарного диабета

Таблица 2. Целевые значения показателей гликемии

Показатель	Целевое значение
Уровень гликозилированного гемоглобина HbA1c	< 7%
Уровень гликемии натощак (капиллярная кровь)	3,9–7,2 ммоль/л
Постприандиальная гликемия (капиллярная кровь)	< 10 ммоль/л

эндокринология

показателей углеводного обмена – пре- и постприандиальную гликемию, HbA1c; динамическое измерение АД и ЧСС, ЭКГ; проведение нагрузочной пробы – тредмил-тест; мониторингирование ЭКГ по методу Холтера; ЭхоКГ.

Пациентки получали медикаментозную терапию следующими препаратами: метформин, гликлазид МВ, вилдаглиптин и Эспа-липон (Эспарма ГмбХ регистрационный номер П № 012834/02 от 30.07.2007) 25 мг/мл (600 мг/24 мл концентрата тиктоевой (альфа-липоевой) кислоты, Эспа-липон Эспарма ГмбХ регистрационный номер П № 012834/01 от 02.12.2005) таблетки, покрытые оболочкой, – 600 мг, Бальзамед (Balsamed) (Эспарма ГмбХ) – бальзам для ухода за кожей стоп.

Все пациентки прошли обучение в специализированной школе для больных сахарным диабетом.

Статистический анализ осуществлялся с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel. Различия в группах до и после лечения анализировали с использованием коэффициента Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

Принимая во внимание, что все женщины находились в перименопаузальном периоде, проведена оценка нейровегетативных проявлений климактерического синдрома. У 5,3% отсутствовали какие-либо жалобы, у 28,95% наблюдалась слабая степень, у 36,8% – среднетяжелая и у 28,95% – тяжелая форма. Чаще всего пациентки жаловались на приливы и чувство жара, перепады настроения, а также на диссомнии. 15,8% пациенток отметили усиление аппетита, что способствовало ухудшению гликемических показателей. Заместительная гормональная – эстрогенотерапия – не проводилась.

На момент начала обследования у всех женщин были кардиологические жалобы:

- у 39,5% они носили неспецифический характер и проявлялись в виде слабости, снижения работоспособности, дискомфорта в левой половине грудной клетки;
- у 47,4% – кардиалгии;
- у 34,2% – нарушения ритма, проявляющиеся в виде экстрасистолии, эпизодов бради- или тахикардии;
- у 23,7% – отмечено повышение уровня артериального давления, а у 7,9% – эпизоды гипотензии.

После проведения комплекса кардиологических обследований пациентки были разделены на три группы в зависимости от верифицированной патологии сердечно-сосудистой системы (рис. 1).

На момент начала обследования 94,7% пациенток находились в состоянии декомпенсации сахарного диабета, лишь у 5,3% гликемия соответствовала целевым значениям (по критериям Standards of medical care in diabetes, ADA, 2010) (табл. 2). При анализе результатов проводимой медикаментозной терапии выявлено: 76,3% пациенток получали препараты группы метформина в дозе 500 мг в сутки, 13,2% – 850 мг и 10,5% – 1000 мг. Проведена титрация доз препаратов до максимально эффективных доз, однако у 47,4% пациенток монотерапия не способствовала достижению целевых значений уровня HbA1c, и согласно алгоритму ААСЕ/АСЕ назначена комбинированная терапия – 55,6% из них добавлен препарат группы гликлазида МВ и 44,4% вилдаглиптин. На фоне комбинированной терапии у 94,4% пациенток отмечено снижение уровня HbA1c ниже 7%, гликемия натощак не превышала 7,0 ммоль/л, в то время как постприандиальная гликемия не увеличилась выше 9,5 ммоль/л. В то же время 5,6% пациенток не достигли целевых значений гликемии, преимущественно у данной категории отмечены эпизоды постприандиальной гликемии. При анализе причин гипергликемии выявлено: психологическое «заедание стресса», появившиеся в ночное время



Рис. 1. Распределение пациенток на группы

¹ ИБС – ишемическая болезнь сердца.

² ДКМП – дисгормональная кардиомиопатия.

³ ДВКН – диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия.



Таблица 3. Динамика показателей сердечно-сосудистого неблагополучия у пациенток с сахарным диабетом 2 типа

	Регресс симптоматики отмечен					
	ИБС ¹ – стенокардия напряжения		ДКМП ²		ДВКН ³	
	исходно	через 21 день	исходно	через 21 день	исходно	через 21 день
Субъективная симптоматика						
■ кардиалгии	100%	–	100%	16,7%	87,5%	9,5%
■ неспецифические жалобы	100%	–	83,3%	40%	95,8%	8,7%
Необходимость в приеме дополнительных препаратов						
■ нитраты	50%	*	–	50%	7,7%	–
■ седативная терапия	–	–	83,3%	–	23,1%	11,54
■ валидол	100%	**	91,7%	25%	69,2%	19,23
■ другое	–	–	8,3%	–	23,1%	–

* Частота приема нитратов снизилась до периодического приема, обусловленного ситуационным назначением, например, перед физической нагрузкой и т. д.

** Прием препарата носил «психотерапевтический» характер.

¹ ИБС – ишемическая болезнь сердца.

² ДКМП – дисгормональная кардиомиопатия.

³ ДВКН – диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия.

приливы и чувство жара способствовали развитию диссомнии. В качестве седативного и снотворного средства пациентки использовали пищевые продукты.

После достижения компенсации всем пациенткам был проведен 4-недельный курс инфузий альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты Эспа-липона в стандартной дозе. Уже через 21 день отмечен регресс кардиологической симптоматики (табл. 3).

У пациенток с верифицированным диагнозом «ИБС – стенокардия напряжения» отмечен регресс ишемических изменений (при стандартном ЭКГ-исследовании и мониторингировании ЭКГ по методу Холтера) на фоне снижения доз и кратности в приеме нитратсодержащих препаратов. У женщин с дисгормональной кардиомиопатией исходно выявлены нарушения ритма – тахикардия, экстрасистолия, а также признаки нарушений реполяризации. После проведенного курса инфузий Эспа-липона отмечен регресс изменений (регистировались единичные экстрасистолы) и отсутствие признаков реполяризации.

У пациенток с диабетической вегетативной кардиальной нейропатией при ЭКГ-исследовании выявлялись признаки правожелудочковой гипертрофии, а также экстрасистолия. На фоне инфузионной 21-дневной терапии препаратом Эспа-липон (Эспарма ГмбХ) отмечена положительная динамика, при контрольном исследовании у 96,2% женщин не зарегистрировано каких-либо изменений.

При ЭхоКГ-исследовании у 92,1% пациенток отмечены гипертро-

фические изменения различной степени выраженности и локализации, у 13,8% изменения носили асимметричный характер. На фоне проводимой терапии не зафиксировано никакой динамики ни в одной из групп пациенток.

При проведении инфузионной терапии препаратом Эспа-липон не наблюдалось никаких побочных явлений. Все пациентки отметили хорошую переносимость терапии. При анкетировании пациенток при помощи стандартных опросников (шкала SF 36) 94,7% паци-

Таблица 4. Динамика изменений качества жизни по шкале SF 36 на фоне терапии препаратом Эспа-липон

Показатель	Улучшение показателей наблюдалось		
	ИБС ¹ – стенокардия напряжения	ДКМП ²	ДВКН ³
Восприятие общего состояния здоровья	100%	91,7%	92,3%
Физическое функционирование	50%	66,7%	80,8%
Психическое здоровье	100%	91,7%	88,5%

¹ ИБС – ишемическая болезнь сердца.

² ДКМП – дисгормональная кардиомиопатия.

³ ДВКН – диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия.



Осложнения сахарного диабета

енток отметили улучшение как в оценке общего состояния здоровья, так и в физическом функционировании и психическом здоровье (табл. 4).

Принимая во внимание возрастные особенности женщин, а также то, что все пациентки имели длительный стаж сахарного диабета, на момент начала наблюдения находились в состоянии декомпенсации и не получали препаратов альфа-липоевой или тиоктовой кислоты в анамнезе, после инфузионного курса было принято решение перейти на поддержива-

ющую терапию препаратом Эспа-липон в дозе 600 мг в сутки курсом 3 месяца. На фоне терапии у 36,8% снижены дозы сахароснижающих препаратов, а 7,9% переведены на монотерапию препаратом группы метформина.

При осмотре пациенток обращали на себя внимание повышенная сухость кожи, кератоз, шелушение и появление трещин на коже стоп. Сухость кожи оценивалась по шкале Exelbert [15]. Результаты исследования представлены на рисунке 2.

Так, 68,4% пациенток связывали усугубление данной симптоматики с длительностью менопаузального периода, 15,8% – с декомпенсацией сахарного диабета, а 2,6% вообще не ощущали никаких изменений. Отметим, что поражение нижних конечностей при сахарном диабете является одним из наиболее частых, тяжелых, а подчас и инвалидизирующих осложнений заболевания. Ксероз или сухость кожи при СД является одним из провоцирующих факторов развития синдрома диабетической стопы. При этом ксероз является следствием не только общей дегидратации на фоне сахарного диабета, но и нарушения иннервации и регуляции потовых желез, что обусловлено автономной (вегетативной) диабетической нейропатией. При анкетировании пациенток выявлено, что даже регулярное применение косметических средств не способствовало устранению данных изменений. Было отмечено, что 42,1% пациенток прекратили регулярное применение косметических кремов по следующим причинам:

- 40% мотивировали отказ неприятным ощущением жирности кожи;
- 13% – появлением аллергических реакций;
- 20% забывали пользоваться кремом;
- 27% не могли четко объяснить причину.

Согласно литературным данным [15], применение мазевых форм, в состав которых входит мочевины, провитамин В₅, витамин Е, глицерин и др. (Бальзамед и Бальзамед-

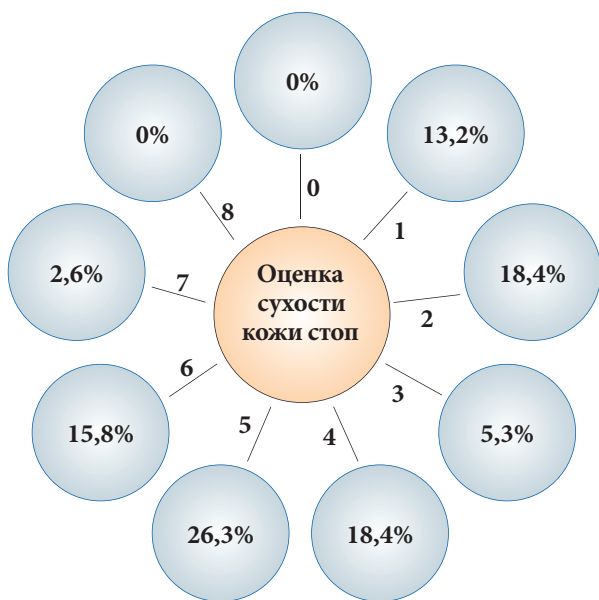
интенсив) достоверно уменьшает или устраняет сухость кожи стоп. Основываясь на этих данных, пациенткам было предложено использовать крем Бальзамед. Крем наносился на сухие участки стоп 2 раза в сутки. При первом использовании пациентки отметили:

- хорошее впитывание;
- приятный запах;
- отсутствие эффекта жирности;
- ощущение положительного воздействия уже после первого применения;
- удобство в использовании.

Таким образом, все пациентки (100%) выразили готовность применять препарат Бальзамед для устранения ксероза стоп.

Выводы

- Пациентки с сахарным диабетом 2 типа, находящиеся в менопаузальном периоде и предъявляющие жалобы на кардиалгии, нуждаются в углубленном кардиологическом обследовании, включающем ЭКГ, ЭхоКГ, а также проведение нагрузочных проб.
- В комплекс медикаментозной коррекции женщин менопаузального возраста с сахарным диабетом 2 типа независимо от верифицированной кардиальной патологии необходимо включать препараты альфа-липоевой кислоты не только в инъекционной, но и таблетированной форме.
- Эспа-липон является безопасным и эффективным препаратом при лечении пациенток с сахарным диабетом 2 типа и такими сопутствующими заболеваниями, как ИБС – стенокардия напряжения, дисгормональная кардиомиопатия и диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия.
- Ксероз кожи стоп у больных сахарным диабетом 2 типа не является исключительно косметической проблемой, прежде всего это звено патогенеза синдрома диабетической стопы. В комплекс лечения необходимо включать не только сахароснижающие препараты, альфа-липоевую кислоту, но и средства для местного воздействия – Бальзамед. ☼



Шкала оценки сухости кожи по Exelbert:

- 0 – нормальная кожа
- 1 – не резко выраженные чешуйки
- 2 – множество чешуек
- 3 – небольшое количество «многоугольников»
- 4 – умеренное количество «многоугольников»
- 5 – выраженная «сеть многоугольников»
- 6 – поверхностные трещины
- 7 – трещины умеренной глубины
- 8 – глубокие трещины (кровоточащие)

Рис. 2. Распределение пациенток в зависимости от степени оценки сухости кожи

Литература →
С. 93

Профилактика осложнений сахарного диабета

ЭСПА-ЛИПОН

ЭСПА-ЛИПОН. Все в наших руках!

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота:

- ▶ Естественный эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы)
- ▶ Гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие
- ▶ Улучшает трофику нейронов

Применение на основе данных доказательной медицины:

Диабетическая полинейропатия¹

Алкогольная полинейропатия²

БАЛЬЗАМЕД

БАЛЬЗАМЕД – для ног защиты лучше нет!

Базовый и интенсивный составы для ухода за кожей стоп при:

- ▶ Сухости, шелушении и трещинах
- ▶ Трофических нарушениях и раздражениях
- ▶ Сухости кожи стоп при сахарном диабете³

Стратегия круглосуточного ухода за стопами:

Днем: BALSAMED

На ночь: BALSAMED intensive

Втирают легкими массирующими движениями в кожу стоп, особое внимание уделяя участкам, испытывающим механические нагрузки (подвергающимся трению и испытывающим избыточное давление).

1. Исследования ALLADIN, ALLADIN П, SYDNEY и NATHAN П

2. Министерство Здравоохранения РФ утвердило в стандартах лечения наркологических больных приказом №140 от 28 апреля 1998 года применение альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. РУ П №012834/01 от 02.12.2005г. Реклама.

3. О.В. Удовиченко, Е.В. Бублик, СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА БАЛЬЗАМЕД-ИНТЕНСИВ И ТРАДИЦИОННОГО КРЕМА ПРИ СУХОСТИ КОЖИ СТОП У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (ОТКРЫТОЕ ПЕРЕКРЕСТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ). Сахарный диабет, 2007, №1, с.42-44, Эндокринологический центр Юго-Западного административного округа, Москва



ЭСПА-ЛИПОН

Для лечения диабетической
и алкогольной нейропатий



БАЛЬЗАМЕД

Для ухода за кожей конечностей,
при симптомах Диабетической стопы



www.esparma-gmbh.ru

115114, г.Москва, ул. Летниковская, д.16, оф. 306

Тел.: (+7 499) 579-33-70, Факс: (+7 499) 579-33-71



Глюкоберри – антиоксидант для эффективного лечения и предупреждения сосудистых осложнений сахарного диабета

Д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН, к. м. н. А.Н. ОРАНСКАЯ

В статье дается анализ влияния свободных радикалов на развитие сахарного диабета. Показано, что антиоксидантная терапия является патогенетической по отношению к формированию осложнений у пациентов, страдающих ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Приведены данные наблюдения больных СД 1 и 2 типов, получающих терапию антиоксидантом Глюкоберри (с 2008 г. по настоящее время пациенты наблюдаются на кафедре эндокринологии и диабетологии МГМСУ). Полученные результаты лечения свидетельствуют о высоком терапевтическом эффекте препарата Глюкоберри при применении в составе комплексного лечения сахарного диабета обоих типов.

Ожирение – метаболический синдром (МС) – сахарный диабет (СД) 2 типа – это звенья одной цепи. Количество пациентов, страдающих СД 2 типа, неуклонно увеличивается и, по некоторым оценкам, составляет примерно 4% населения Земли, а наруше-

ние толерантности к глюкозе (НТГ) имеют более 10% населения. Основной прирост заболеваемости СД 2 типа обусловлен увеличением продолжительности жизни и массы тела современного человека на фоне снижения физической активности. Ныне принято считать, что СД

2 типа является составной частью метаболического синдрома, для которого характерны нарушение всех видов обмена веществ в организме, наличие ожирения, артериальной гипертонии и прогрессирующего атеросклероза. Ожирение, МС, СД 2 типа – все эти состояния имеют многофакторный патогенез, который до конца не изучен. Ключевым звеном, объединяющим эти состояния, принято считать инсулинорезистентность. Большинство исследователей сходятся во мнении, что в основе повышенного сердечно-сосудистого риска, наблюдаемого при этих состояниях, лежит оксидативный стресс.

Впервые идею о повреждающем действии свободных радикалов на организм человека высказал доктор Денхам Харман (D. Harman), профессор университета Небраски. В 1954 г. он предложил гипотезу о связи причины развития некоторых заболеваний с повреждающим действием свободных радикалов на организм человека, объясняя причины возникновения и развития более 60 видов различных заболеваний. В своей



статье «Старение: теория, основанная на свободных радикалах и радиационной химии», опубликованной в 1956 г., он объяснял, что свободные радикалы повреждают клетки и они уже не способны к делению и выполнению своих биологических функций [1]. Таким образом, скорость старения организма находится в прямой зависимости от того, что преобладает – способные к делению клетки или клетки, поврежденные свободнорадикальными процессами. В 1968 г. доктор Харман первым доказывает эффективность применения антиоксидантного питания. В статье «Свободнорадикальная теория старения: эффект ингибиторов свободнорадикальных реакций на смертность мышей» он отметил увеличение на 45% продолжительности жизни мышей, имевших в рационе питания антиоксидантные компоненты. Тогда же он высказал идею о том, что антиоксиданты могут увеличивать максимальную продолжительность жизни [2]. Харман пришел к выводу, что основную роль в свободнорадикальных процессах играют митохондрии, и в 1972 г. опубликовал статью «Свободнорадикальная теория старения», где изложил митохондриальную теорию (которая в настоящий момент времени рассматривается как частный случай свободнорадикальной теории) [3].

Свободные радикалы (СР) – это высокоактивные молекулы или атомы, имеющие неспаренные электроны на внешней орбите. За счет этого они становятся нестабильными и могут захватывать электрон для образования резонансной структуры. Свободные радикалы могут повреждать нуклеиновые кислоты, белки и липиды. Для биологических систем наиболее важны кислородные свободные радикалы, такие как супероксид-анион радикал, оксид азота и гидроксильный радикал. Оксид азота – относительно неактивный радикал, который живет всего несколько секунд, быстро реагируя с кислородом.

Однако при взаимодействии с супероксид-анионом образуется пероксинитрит, который разлагается с образованием гидроксильного радикала. Пероксинитрит и гидроксильный радикал реагируют непосредственно с белками и другими макромолекулами с образованием альдегидов и кетонов, поперечных сшивок и продуктов перекисного окисления липидов. Все кислородсодержащие молекулы объединены термином «активные формы кислорода» (АФК, ROS), которые действуют на основания в составе нуклеиновых кислот, аминокислот боковых цепей белков и двойные связи ненасыщенных жирных кислот. Повреждение макромолекул в результате действия АФК называется оксидативным стрессом.

Повреждающее действие СР на ДНК заключается в одно- и двухнитевых разрывах с потерей пиримидина или пурина и образованием АП-сайтов и повреждении оснований и сахаров, входящих в состав ДНК. Кроме того, после перекисного окисления ненасыщенные жирные кислоты образуют стабильные производные, которые присоединяются к нуклеиновой кислоте, образуя ДНК-аддукты (соединения), считывание которых затруднено. Нарушаются процессы репарации с образованием дефектных структур. Кроме того, при участии СР происходит реакция гликозилирования белков, в результате чего восстановленные сахара присоединяются к белку без участия ферментов (к аминокислотам лизина и аргинина, которые вовлечены в построение пептидной связи). Образование кетоамина (Амадори) и дальнейшее его окисление приводит к формированию конечного продукта гликирования (AGEs), при этом концентрация СР возрастает в 50 раз. В экстрацеллюлярном матриксе образуется продукт гликозилирования коллагена – глюкопан [4], который в 2 раза чаще встречается у пациентов с СД [5]. Это можно объяснить тем, что при СД TGF-β

индуцирует образование внеклеточного матрикса, и этот матрикс постоянно гликозилируется. Чаще всего в гликозилировании участвуют глюкоза, галактоза (в 5 раз более активна, чем глюкоза),

Большинство исследователей сходятся во мнении, что в основе повышенного сердечно-сосудистого риска, наблюдаемого при ожирении, метаболическом синдроме, СД 2 типа, лежит оксидативный стресс.

фруктоза (в 8 раз), дезоксиглюкоза (в 25 раз), рибоза (в 100 раз) и дезоксирибоза (в 200 раз). Некоторые альдегиды, образующиеся при перекисном окислении липидов, гораздо активнее, чем сахара.

Процесс воздействия СР на липиды, перекисное окисление липидов (ПОЛ) приводят к образованию гидрофобных радикалов, взаимодействующих друг с другом. Данный процесс влечет инактивацию мембранных рецепторов [6], а также таких ферментов, как глюкозо-6-фосфатаза и Na/K-АТФаза [7]. Основным субстратом для ПОЛ являются полиненасыщенные цепи жирных кислот (ПНЖК), входящих в состав клеточных мембран, липопротеинов. Альдегидные группы образуют межмолекулярные связи, это приводит к нарушению структуры и как следствие – функционирования макромолекул [8]. Пероксинитрит индуцирует процессы ПОЛ в мембранах [9] и липопротеинах сыворотки крови, что усиливает их захват макрофагами и лежит в основе атерогенеза [10]. В митохондриях могут повреждаться как ферменты матрикса, так и компоненты дыхательной цепи. Поврежденные мембраны утрачивают энергетический потенциал, электровозбудимую функцию, контроль ионных потоков



и медиаторные системы, возникают патологические (воспалительные, нейродегенеративные, злокачественные) изменения в тканях, что в конце концов приводит организм к гибели.

Значимым является факт активации СР при гипергликемии. Стойкое повышение уровня постпрандиальной гликемии наблюдается при всех выше перечисленных состояниях. Доказано, что именно гипергликемия приводит к гликозилированию белков, оксидативному стрессу, увеличению концентрации сорбитола внутри клеток, повреждению клеточных мембран, постепенному развитию типичных для сахарного диабета осложнений: повреждению нервов (полинейропатия), поражению сосудов (микро- и макроангиопатия), нарушению функции различных органов и систем организма [11]. Многоцентровые проспективные клинические исследования

ющего лечения и имеют высокий риск необратимого развития сосудистых осложнений. Именно поэтому часто при диагностировании СД 2 типа у пациентов одновременно выявляют осложнения данного заболевания.

Окислительный стресс при сахарном диабете может быть следствием следующих механизмов:

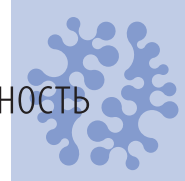
- повышенного образования реактивных оксидантов, образующихся при окислении как самих углеводов, так и углеводов, формирующих комплексы с различными белками, а также в результате аутоокисления жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина;
- снижения активности антиоксидантной системы в организме, которая представлена глутатионом, глутатионпероксидазой, каталазой, супероксиддисмутазой, витаминами К, Е, С, альфа-липовоей кислотой и другими антиоксидантами (таурин, каротин, мочевиная кислота и коэнзим Q10);
- нарушения ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов и снижения активности гликоксилазы;
- нарушения концентрации или обмена глутатиона и ионов некоторых металлов.

Сосудистые осложнения при сахарном диабете развиваются в силу взаимодействия целого ряда патогенетических механизмов, многие из которых являются общими как для сосудистых осложнений при данном заболевании, так и для развития атеросклероза у людей, не страдающих сахарным диабетом. К «специфическим» для сахарного диабета причинам развития сосудистых осложнений можно отнести полиоловый путь окисления глюкозы и гликозилирование белков, связанные с гипергликемией и нарушением утилизации глюкозы. Эти достаточно сложные и многостадийные процессы в настоящее время достаточно подробно изучены. С точки зрения

патогенеза сосудистых осложнений при диабете их объединяет то, что конечным этапом этих процессов является образование необратимых в химических реакциях веществ, которые получили название конечных продуктов гликозилирования (КПГ). Образование КПГ на белках базальной мембраны (коллаген IV типа, ламинин, гепарансульфат протеогликан и др.) приводит к ее утолщению, сужению просвета капилляров и нарушению их функции (снижение адгезии эндотелиальных клеток, снижение пролиферации ретинальных перicyтов, повышение пролиферации ретинальных эндотелиальных клеток и др.). Эти нарушения внеклеточного матрикса изменяют структуру и функцию сосудов (снижение эластичности сосудистой стенки, изменение ответа на сосудорасширяющее действие оксида азота и др.), способствуют ускоренному развитию атеросклеротического процесса. Необходимо отметить, что эти процессы происходят и у людей, не страдающих сахарным диабетом, однако не столь быстро, как у людей, страдающих им! КПГ принимают непосредственное участие в экспрессии генов, ответственных за образование различных белков, принимающих участие в развитии патологических и морфологических структур. В экспериментальных исследованиях показано, что введение КПГ мышам в течение 4 недель сопровождается увеличением экспрессии генов и повышением синтеза белков, что имеет прямую корреляционную зависимость с количеством соответствующих мРНК, в том числе гломерулярного альфа-1 коллагена IV типа, а также ламинина B₁ и (3)-трансформирующего фактора роста. Расшифрован механизм экспрессии генов под влиянием КПГ. Вначале указанные соединения связываются со специфическими КПГ-рецепторами, локализованными на моноцитах, макрофагах, эндотелиальных и других клетках, которые опосредуют трансдукцию этого сигнала

Доказано, что антиоксиданты способны предупреждать нарушения функций нервных волокон при СД. В связи с этим естественным представляется использование антиоксидантов в профилактике и терапии сахарного диабета наряду со стандартной фармакотерапией – препаратами инсулина и гипогликемическими препаратами.

(UKPDS, DECODE, Kumamoto Study, Helsinki Policemen study и др.) убедительно показали значимость гипергликемии в развитии всех видов осложнений при СД 2 типа. Так, хроническая гипергликемия и повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) выше 7% (при норме 4–6%) повышают риск инфаркта миокарда в 4–5 раз. Необходимо отметить, что примерно половина пациентов не знают о своем заболевании, не обращаются к врачу, не получают соответствующего



путем увеличения образования свободных радикалов кислорода. Последние, в свою очередь, активируют транскрипцию ядерного NF-kB фактора-регулятора экспрессии многих генов, отвечающих на различные повреждения. Таким образом, свободнорадикальные патогенетические механизмы вносят как минимум двойной вклад в развитие сахарного диабета.

Имея представление о формировании СР и их пагубном влиянии на жизнедеятельность клеток и организма в целом, представляется совершенно закономерным то, что сегодня антиоксидантная терапия является патогенетической по отношению к формированию осложнений у пациентов, страдающих ожирением, МС, СД. Антиоксиданты могут контролировать ряд патогенетических блоков формирования ангиопатий. При СД состояние окислительного стресса поддерживается нарушениями метаболизма. Важнейшую роль при этом играют аутоокисление глюкозы, неферментативное гликирование белков и образование поздних продуктов гликирования (AGE's), усиление NADPH-оксидазной активности, интенсификация сорбитолового пути, недостаточность ряда антиоксидантных ферментов и неферментативных сквенджер-ов свободных радикалов. С активацией свободнорадикальных процессов связаны нарушения, лежащие в патогенезе диабетических ангиопатий: дисфункция

ме того, повышенная генерация свободных радикалов оказывает как прямой повреждающий эффект на нейроны и шванновские клетки нервных волокон, так и опосредованный, связанный с нарушениями кровотока и эндоневральной гипоксией. Доказано, что антиоксиданты способны предупреждать нарушения функций нервных волокон при СД. В связи с этим естественным представляется использование антиоксидантов в профилактике и терапии сахарного диабета наряду со стандартной фармакотерапией – препаратами инсулина и гипогликемическими препаратами.

Нами был проанализирован опыт применения антиоксиданта Глюкоберри (кофеберри). В состав 1 капсулы Глюкоберри (кофеберри) массой 200 мг входят экстракт плодов кофейного дерева – 100 мг, аскорбиновая кислота – 75 мг, вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) – 25 мг. Действующими веществами данного препарата являются фенольные кислоты – хлорогеновая, феруловая, кофейная. Эти природные соединения, обладая антиоксидантными свойствами, широко используются в профилактике и лечении состояний, сопровождающихся пониженным антиоксидантным статусом, – эндотелиальной дисфункции, гипертензии, атеросклерозе. Действуя на ключевые стадии транспорта глюкозы в гепато-

глюкозы в печени в абсорбтивный и постабсорбтивный период [12]. Кроме них в состав Глюкоберри также входит аскорбиновая кислота (витамин С), антиоксидант, использование которого

Диабетогенные факторы (вирусы, химические вещества, интерлейкины) вызывают повреждение бета-клеток посредством запуска свободнорадикальных реакций, в дальнейшем происходит цитоллиз этих клеток под влиянием Т-лимфоцитов и аутоантител. На данной стадии антиоксиданты могут затормозить деструкцию бета-клеток у больных СД 1 типа, пролонгировав доклинический период заболевания.

при сахарном диабете является предметом многочисленных исследований. У пациентов с СД 2 типа аскорбиновая кислота (монотерапия) снижала артериальное давление, улучшала гемодинамические свойства [13], в комбинации с другими антиоксидантами снижала окисление липидов [14], в комбинации с инсулином предотвращала эндотелиальную дисфункцию [15].

Зная патогенез заболевания и механизм действия препарата, можно предположить необходимость применения антиоксидантов при дебюте СД: стратегия защиты бета-клеток. Диабетогенные факторы (вирусы, химические вещества, интерлейкины) вызывают повреждение бета-клеток посредством запуска свободнорадикальных реакций, в дальнейшем происходит цитоллиз этих клеток под влиянием Т-лимфоцитов и аутоантител. На данной стадии антиоксиданты могут затормозить деструкцию бета-клеток у больных СД 1 типа, пролонгировав доклинический период заболевания.

На кафедре эндокринологии и диабетологии МГМСУ с 2008 г. по настоящее время наблюдают-

Пациентам с гипертонической болезнью, принимающим гипотензивные средства, необходимы тщательный контроль артериального давления и, при необходимости, коррекция дозы гипотензивных средств на фоне регулярного приема Глюкоберри.

эндотелия, дисбаланс прессорных и депрессорных систем, окислительная модификация липопротеидов, внутрисосудистое тромбообразование. Кро-

читах и эпителиальных клетках кишечника, эти соединения прямо понижают уровень глюкозы в крови, замедляя ее всасывание в кровотоки и ингибируя синтез



ся ряд больных СД как 1 типа, так и 2 типа на терапии Глюкоберри. *Клинический пример 1:* пациентка М., 18 лет, у которой при случайном осмотре выявлена гипергликемия (8,5 ммоль/л), проведено определение АТ-ГАД 12,5 (норма до 1,5). Ранее пациентка наблюдалась у врача-эндокринолога с диагнозом ХАИТ и находилась на терапии Л-тироксином 50 мкг в сутки. Биохимический анализ крови, гормоны ЩЖ были в пределах нормы (оценка каждые 3 месяца). ИМТ 16,8 кг/м². В период наблюдения пациентка получала антиоксидант Глюкоберри по 1 капсуле 3 раза в день после еды. Наступила продолжительная эугликемия с эпизодическими подъемами уровня гликемии, связанными со стресс-факторами (сессия, ссора), простудными/вирусными заболеваниями. Коррекция гликемии осуществлялась введением аналога человеческого инсулина ультракороткого действия (Хумалог) до 18 Ед в сутки, обычно не более 3 дней. До настоящего момента времени необходимости в постоянной инсулинотерапии у пациентки нет. *Клинический пример 2:* пациенту И., 21 год, проводилась терапия Глюкоберри по 1 капсуле 3 раза в день с октября 2008 г. С января 2010 г. проводится инсулинотерапия аналогом человеческого

потребовалось назначения пролонгированного инсулина. Уровень HbA1c 5,8%.

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о перспективности использования антиоксидантов (в дополнение к инсулинотерапии) у больных СД 1 типа на этапе клинической манифестации с целью защиты бета-клеток от опосредованного свободными радикалами аутоиммунного поражения. Кроме того, у нас под наблюдением находятся 11 пациентов с момента выявления СД 1 типа. Манифестация заболевания у них сопровождалась кетонурией, а в ряде случаев – кетоацидозом. Длительность наблюдения за ними колеблется от 6 месяцев до 3,4 лет. Все пациенты обучены в «школе больных СД», соблюдают рациональный режим питания и физических нагрузок. У всех пациентов отмечается стойкое снижение потребности в дозах инсулина, за исключением 1 пациента, у которого в последнее время отмечается увеличение суточной потребности в инсулине на фоне прибавки массы тела на 6 кг (за счет прироста мышечной массы в результате физической активности). Полной отмены инсулинотерапии не было ни у одного из пациентов. Средний коэффициент расчета потребности инсулина 0,34 (значимо меньше – обычно 0,5–2,0 Ед на кг массы тела). Уровень HbA1c составляет в среднем 6,1% (колебание от 4,8% до 6,9%).

В лечении пациентов с впервые выявленным СД 2 типа необходимо не только нормализовать уровень гликемии, но и по возможности остановить развитие диабетических осложнений. Зачастую на момент установления диагноза СД пациенты уже имеют значимые изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, признаки полинейропатии, а большинство страдают избыточным весом или ожирением разной степени выраженности. Под нашим наблюдением находятся 17 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. Длительность наблюдения колеблет-

ся от 6 месяцев до 1,8 года. За это время отмечено снижение веса от 2 до 30 кг. Присоединение дополнительной сахароснижающей терапии не потребовалось у 3 пациентов; 1 пациент, снизив вес на 57 кг, в настоящее время не нуждается в сахароснижающих препаратах; 9 пациентов принимают метформин до 2000 мг/сутки; 4 пациента принимают репаглинид перед основными приемами пищи до 6 мг в сутки. Отмечены нормализация липидного профиля у 7 пациентов без дополнительной терапии, стабилизация АД с уменьшением количества принимаемых антигипертензивных препаратов у 17 пациентов. У всех пациентов наблюдается снижение variability гликемии в течение суток. Значимых отклонений в клиническом анализе крови не наблюдалось.

Полученные результаты лечения свидетельствуют о высоком терапевтическом эффекте препарата Глюкоберри при применении в составе комплексного лечения сахарного диабета обоих типов. Пациентам с сахарным диабетом на терапии инсулином и/или пероральными сахароснижающими препаратами необходим тщательный контроль гликемии с целью своевременной коррекции дозы инсулина или сахароснижающих препаратов для профилактики гипогликемических состояний.

Пациентам с гипертонической болезнью, принимающим гипотензивные средства, необходимы тщательный контроль артериального давления и при необходимости коррекция дозы гипотензивных средств на фоне регулярного приема Глюкоберри.

Мы не выявили ни в одном случае нежелательных явлений или побочных эффектов. Препарат хорошо переносится, приверженность к терапии была очень высокой.

Таким образом, Глюкоберри является высокоэффективным антиоксидантом, не имеющим противопоказаний, и может быть включен в комплексную терапию сахарного диабета обоих типов. ☼

Глюкоберри является высокоэффективным антиоксидантом, не имеющим противопоказаний, и может быть включен в комплексную терапию сахарного диабета обоих типов.

инсулина ультракороткого действия (Апидра) по 2–6 Ед перед основными приемами пищи. Вес – стабильный, ИМТ 19,5 кг/м². Показатели клинического и биохимического анализов крови в пределах нормы. За период наблюдения пациенту не

ГЛЮКОБЕРРИ антиоксидант

Мощный антиоксидантный комплекс для профилактики и комплексной терапии осложнений сахарного диабета и метаболического синдрома

Пациентам страдающим сахарным диабетом и метаболическим синдромом, с целью:

- стабилизации показателей гликемии
- снижения доз применяемых сахароснижающих средств
- снижения избыточной массы тела
- нормализации АД

Реклама

Выбери здоровый образ жизни с «Глюкоберри»!



Лауреат Национальной премии
«Идея здоровья–2010»
в номинации
«Доверие потребителей»



www.glucoberry.ru



8 800 200 8000 звонок по РФ бесплатный

Нелекарственный препарат. Перед применением изучите инструкцию.



МГМСУ,
Москва

Как повысить эффективность лечения диабетической нейропатии?

Д. м. н., проф. Е.В. БИРЮКОВА

Автор рассматривает механизмы патогенеза, клиники различных форм диабетической нейропатии (ДН). На примере нейротропного комплекса Мильгамма® композитум, представляющего собой комбинацию бенфотиамина и пиридоксина, обосновывается необходимость применения системного фармакологического подхода в лечении диабетических микрососудистых поражений. Приведены основные результаты клинических исследований эффективности и переносимости препарата Мильгамма® композитум при ДН. Сформулирован алгоритм лечения больных в зависимости от стадии ДН, наличия болевого синдрома.

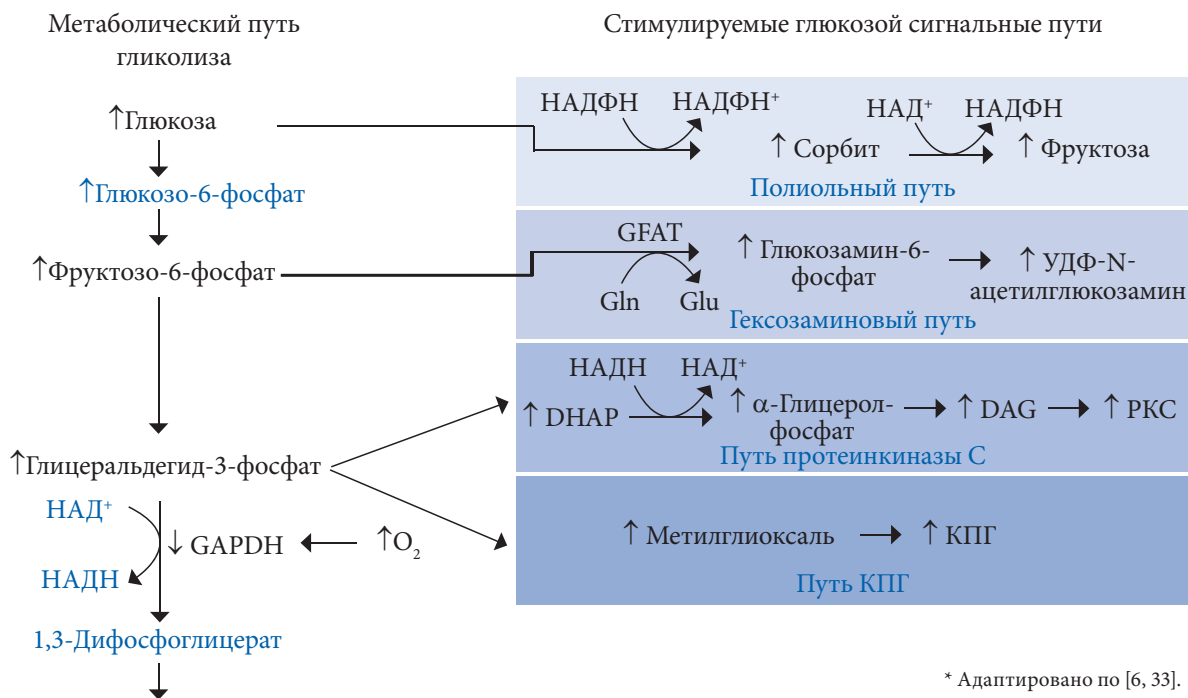
Несмотря на достижения в области диагностики и лечения сахарного диабета (СД), хронические осложнения заболевания до сих пор остаются главной проблемой для большинства пациентов. Диабетическая нейропатия (ДН) – наиболее часто встречающееся осложнение СД. Ее частота, по данным различных авторов, варьирует от 30 до 90% и прогрессивно нарастает по мере увеличения длительности и степени тяжести диабета [5, 16, 17, 22]. Тяжелые проявления ДН наблюдаются более чем у 10% больных СД [3, 11, 18]. В то же время латентные бессимптомные формы ДН при проведении комплексного электронейромиографического исследования обнаруживаются у 100% больных СД [5]. Риск развития ДН повышается на 10–15% на каждый один ммоль/л

подъема концентрации гликемии натощак или на 1% уровня HbA1c [7]. Это одно из наиболее тяжелых осложнений СД, которое характеризуется ранней инвалидизацией пациентов, значительным ухудшением качества жизни больных в целом [11, 22]. Доказан факт, что ДН является основной причиной развития 75% случаев синдрома диабетической стопы, который, в свою очередь, может привести к необходимости ампутации нижних конечностей [3, 4, 28]. Частота случаев ампутации нижних конечностей у больных СД в 15–30 раз превышает показатель в общей популяции и составляет 50–70% общего количества всех нетравматических ампутаций [11, 28]. Наиболее распространенной клинической формой является дистальная симметричная ДН, на долю которой приходится бо-

лее половины всех случаев поражения периферической нервной системы при СД [6, 16, 22]. Хотя почти в 50% случаев этот синдром протекает бессимптомно, пациенты в связи с утратой болевой чувствительности подвергаются риску повреждения ног [13]. Как следствие, на стопах образуются язвы, усугубление которых в тяжелых случаях может привести к ампутации конечности [4]. Вторая по частоте – автономная ДН, наблюдаемая у 15–30% больных СД 2 типа при постановке диагноза и у половины – спустя 20 лет от начала заболевания [5, 11, 16]. При этом повышается смертность, особенно в случае нарушения иннервации сердца [17, 31]. Ключевая роль в патогенезе ДН принадлежит хронической гипергликемии, повреждающее действие которой не сводится к одному механизму или процессу [1, 6, 16]. Гипергликемия является пусковым механизмом каскада биохимических реакций, приводящих к дегенерации и демиелинизации нервного волокна (рис. 1). В условиях гипергликемии активируется каскад патологических путей метаболизма глюкозы. Избыток глюкозы неизбежно направляется по полиоловому пути: накопление сорбитола в нейронах подавляет синтез важнейшего компонента миелина – миоинозитола – и снижает активность $\text{Na}^{(+)}\text{K}^{(+)}\text{-ATP}$ азы; накопление фруктозо-6-фосфата стимулирует гексозаминовый путь; повышение уровня дигидроксия-



Рис. 1. Основные независимые механизмы повреждения тканей, индуцированные гипергликемией*



* Адаптировано по [6, 33].

цетонфосфата (ДНАР) приводит к продукции глицеральдегид-3-фосфата, глицерол-3-фосфата и других метаболитов, которые активируют путь протеинкиназы С [16, 21, 29]. Эти триозофосфаты также являются предшественниками метилглиоксалия – основного гликирующего вещества, приводящего к образованию конечных продуктов гликирования (КПГ). Внутриклеточная продукция КПГ, изменяя транскрипцию генов, структуру белков внеклеточного матрикса и циркулирующих белков крови, приводит к нарушению функции клеток, воспалению и сосудистым повреждениям. Активация протеинкиназы С приводит к активации ядерного фактора каппа-В, подавляет эндотелиальную синтазу оксида азота, а также ведет к повышению уровня эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β и ингибитора активатора плазминогена-1. В результате нарушается кровоток и возникает окклюзия капилляров. Ведущая роль в патогенезе ДН отводится избыточному образованию активных форм кислорода и последующему формированию оксидативного стресса [16, 22].

Клинические проявления ДН возникают, как правило, не ранее чем через 5 лет после манифестации СД 1 типа, а у части пациентов, страдающих СД 2 типа, одновременно с диагностикой заболевания [11, 16, 22]. Несмотря на то что ДН встречается часто и имеет характерные клинические проявления, она обычно плохо диагностируется, особенно на ранних стадиях заболевания, когда своевременный диагноз особенно важен. В исследовании GOAL A1c (Glycemic Optimization with Algorithms and Labs At Point of Care) с участием 7892 больных СД 2 типа продемонстрировано, что правильный диагноз легких или умеренных форм ДН был поставлен лишь одной трети пациентов [13]. Электромиографическое исследование позволяет выявлять ДН у 100% больных СД [16, 22]. ДН имеет чрезвычайно разнообразные клинические проявления в зависимости от поражения проксимальных или дистальных нервных волокон, чувствительных или двигательных нервов, вовлечения в процесс соматического или вегетативного отделов периферической нервной системы [22]. При вовлечении крупных

волокон ухудшаются ощущения вибрации, прикосновения (тактильное чувство) и положения. Наоборот, если затронуты тонкие нервные волокна, наблюдаются нарушения болевых и температурных ощущений. В большинстве случаев затронуты все типы волокон.

С морфологических позиций существуют различные формы ДН [16, 22]. Одна из них – демиелинизирующая форма, при которой повреждена миелиновая оболочка нейрона, аксон, тем не менее, остается нетронутым. При таком виде поражения отчетливо снижена сенсорная скорость проведения нервного импульса; поврежденные фрагменты миелиновой оболочки могут регенерировать в процессе деления клеток, поэтому прогноз благоприятен. При аксональной нейропатии, напротив, происходит дегенерация аксонального цилиндра. Это означает, что вследствие нарушения аксоноплазматического транспорта важные структурные элементы не могут больше перемещаться, и дистальные участки нейронов погибают. Вначале скорость проведения нервного импульса не снижается или снижается медленно,

эндокринология



но только до тех пор, пока еще не затронута миелиновая оболочка. Прогноз неблагоприятен, так как регенерация аксона может происходить вплоть до самого поражения, и процесс происходит очень медленно. При идеальных условиях аксон в человеческом нерве за 1 день вырастает примерно на 1 мм [16]. Когда дегенерации подвержено нервное волокно длиной 30 см, на регенерацию необходимо около 1 года. За этот период могут произойти такие тяжелые вторичные изменения, как атрофия мышц и изменения суставов, поэтому исходное состояние уже не может быть достигнуто. В случае ДН речь в основном идет о смешанной форме повреждений нейронов, следовательно, различным бывает и прогноз [16, 22]. В любом случае тяжесть заболевания по мере увеличения его срока прогрессирует и соответственно ухудшается прогноз [11]. По этой причине первостепенное значение имеет ранняя диагностика и своевременное начало лечения [3, 15, 21].

Симптоматика ДН чаще начинается с дистальных отделов нижних конечностей, иннервируемых наиболее длинными волокнами, и затем, по мере вовлечения все

на болевой раздражитель (гипералгезия) или прикосновение (гиперестезия), а также восприятие неболевого раздражителя как болевого (аллодиния), например болезненность прикосновения одеяла, простыни. В течение нескольких лет болезненные симптомы появляются преимущественно в покое, в ночное время и, прежде всего, в горизонтальном положении; а затем упомянутые проявления ДН становятся все более постоянными и интенсивными.

Обычно с самого начала заболевания удается выявить нарушения болевой, температурной и/или вибрационной чувствительности; развиваются гипо- и арефлексия, двигательные расстройства. Скорость распространения возбуждения по нервным волокнам у больных СД снижается приблизительно на 0,5 м/с в год. Снижение периферической чувствительности повышает риск развития язвенных дефектов стоп в 7 раз [22]. Из-за снижения или полного отсутствия чувствительности ДН часто протекает бессимптомно и остается незамеченной, однако предрасполагает к микротравматизации и последующему формированию язв нижних конечностей, заживление которых охватывает длительный период времени (примерно 11–14 недель) [4, 11, 13]. Развиваясь примерно у 15% больных диабетом, язвы стоп являются основной причиной госпитализации [3, 22]. В течение года 15% случаев трофического поражения нижних конечностей приводит к ампутации. Одно из самых сильных страданий больных СД, трудно поддающихся терапии, – нейропатическая боль – наблюдается у каждого десятого пациента с СД 1 типа и каждого третьего с СД 2 типа [22, 23, 32]. В целом нейропатический болевой синдром наблюдается у 10% больных СД, у каждого третьего пациента с диабетической дистальной полинейропатией [11, 22]. Часто именно стойкий болевой синдром является основным инвалидизирующим фактором, поскольку ограничивает возмож-

ность пациента продолжать трудовую деятельность [3, 11, 32].

Оптимальный контроль гликемии является признанным подходом к предупреждению или замедлению развития ДН [7, 8, 18]. Тем не менее в крупном европейском исследовании у 28% больных СД 1 типа развивалась ДН, вопреки оптимальному гликемическому контролю (HbA1c $6,8 \pm 1,9\%$) [28]. Наши представления о заболевании пополнились знаниями о феномене метаболической памяти, что убедительно свидетельствует не только о срочной необходимости раннего эффективного контроля гликемии, но также о необходимости применения препаратов, снижающих количество внутриклеточных активных форм кислорода и уровень гликирования, с целью уменьшения скорости развития или устранения последствий отдаленных осложнений СД [15]. Ведь если гликемический контроль длительное время был недостаточным, повреждающее действие может сохраняться и в будущем даже после оптимизации уровня глюкозы [8]. Иначе говоря, новые данные о патогенетических механизмах диабетических микрососудистых поражений помимо оптимизации метаболического контроля требуют разработки специальных эффективных методов фармакотерапии.

Кроме того, на практике симптомы ДН нередко остаются резистентными к традиционным терапевтическим воздействиям, поэтому главным залогом их эффективности является системный фармакологический подход [16, 25].

Прочные позиции в комплексном лечении ДН занимают витамины группы В, среди которых в клинической практике наиболее широкое распространение получили препараты тиамин [9, 14, 20, 24]. В целом это обусловлено их полимодальным нейротропным действием, анальгетическим эффектом, а также способностью существенно улучшать регенерацию нервов и, соответственно, замедлять прогрессирование ДН [23, 25, 29, 32]. Однако на практике кли-

Одним из наиболее широко применяемых препаратов, содержащих бенфотиамин и пиридоксин в терапевтических дозах (по 100 мг), является Мильгамма® композитум (Вёрваг Фарма, Германия).

более коротких волокон, распространяется в проксимальном направлении [16]. Метаболические изменения преимущественно поражают сенсорные нервные волокна, в результате чего возникают парестезии и боли в конечностях [22]. Кроме того, пациентов беспокоят покалывания, онемение, зябкость стоп или чувство жжения, мышечная слабость. Возможна повышенная реакция



Таблица 1. Фармакологические характеристики бенфотиамина и водорастворимого тиамин

Характеристики	Бенфотиамин	Водорастворимый тиамин
Способ абсорбции	Активный механизм насыщения, пассивная диффузия	Активный механизм насыщения
Абсорбция	Зависит от дозы	Ограничена до 5–10%
Расщепление тиаминидами ЖКТ	Устойчив	90% разрушается
Активность транскетолазы	Повышается значительно (на 400%)	Незначительно повышается (на 10%)
Способность блокировать пути повреждения клеток избытком глюкозы	Доказана	Не доказана
Стабильность	Стабилен	Нестабилен
Вкус/запах	Отсутствует	Присутствует

нические проявления ДН нередко остаются резистентными к терапии традиционными препаратами тиамин. С фармакологических позиций существует несколько объяснений недостаточному терапевтическому эффекту традиционных препаратов [2, 9].

Тиамин, или витамин В₁, участвует в белковом, углеводном и жировом обмене, является коферментом более чем 24 ферментов, наиболее важные из которых пируватдегидрогеназа (утилизация глюкозы в цикле Кребса) и транскетолаза (липидный обмен, метаболизм глюкозы). В физиологических условиях тиамин фосфорилируется до тиаминдифосфата (ТДФ), который является кофактором нескольких ключевых ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы [19]. Известно, что тиамин – это водорастворимое соединение, процесс его всасывания в кишечном тракте происходит за счет активного транспорта, возможности которого существенно ограничены. В целом всасывается примерно 10% принятой внутрь дозы (90% тиамин разрушается под действием тиаминиды I и II). Вследствие низкой биодоступности пероральное применение тиамин даже в больших дозах оказывается недостаточно эффективным. Являясь водорастворимой субстанцией, тиамин плохо про-

никает через мембрану нейронов, в результате его концентрация в тканях очень низкая [1, 2].

Введение в клиническую практику жирорастворимых производных тиамин, прежде всего бенфотиамин, открыло новые перспективы в фармакотерапии ДН [14, 26, 27]. Бенфотиамин имеет фармакологические преимущества по сравнению с водорастворимым тиамин (табл. 1) [9, 19, 26]. Так, в отличие от тиамин, бенфотиамин в 8–10 раз лучше всасывается в желудочно-кишечном тракте, почти 100% дозы переходит в активную форму и легче проникает в нервную ткань [29]. Бенфотиамин устойчив к действию тиаминиды I и II, что создает более высокую концентрацию тиамин в крови, чем традиционные препараты тиамин [2, 10]. Важно, что достаточно высокая концентрация препарата после приема поддерживается в течение более длительного времени. В целом сравнение бенфотиамин с традиционным препаратом тиамин в эквивалентных концентрациях (по 100 мг) показало: биологическая эффективность бенфотиамин была выше в 10 раз [2, 14]. Бенфотиамин повышает также эффективность синтеза АТФ, что ослабляет дегенеративные процессы в нервной ткани и улучшает кровоток в нервных волокнах.

Важно подчеркнуть, что бенфотиамин препятствует активации патогенетических механизмов изменения направления промежуточных продуктов распада глюкозы – фруктозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата – в пентозофосфатный цикл [25, 27, 29]. Это происходит в результате активации транскетолазы – витамин В₁-зависимого фермента, активность которого у больных СД снижается [1, 22, 30]. Кофактор транскетолазы – тиаминдифосфат – образуется путем фосфорилирования витамина В₁ (рис. 1). Когда транскетолаза полностью активирована своим кофактором, патологические молекулярные механизмы, запускаемые гипергликемией, могут быть переключены на пентозофосфатный путь [29]. Напомним, что транскетолаза является ферментом, лимитирующим скорость реакций восстановительного пентозофосфатного пути, создает обратимую связь между пентозофосфатным путем и гликолизом. Являясь основным источником НАДФ у человека, пентозофосфатный путь поставляет ионы водорода, необходимые для биосинтеза и антиоксидантной активности [1, 29]. В условиях гипергликемии активируются патологические пути метаболизма глюкозы, что приводит к образованию избытка полиолов, гексозаминов, ко-

эндокринология



Осложнения сахарного диабета

нечных продуктов избыточного гликирования (КПИГ), развитию окислительного стресса и акти-

При субклинической стадии ДН целесообразно назначение пероральной формы – Мильгамма® композитум по 1 драже 3 раза в сутки на протяжении 6–8 недель. Повторные курсы лечения можно рекомендовать через 6–9 месяцев. Именно на обратимой стадии ДН применение препарата Мильгамма® композитум наиболее эффективно.

вации протеинкиназы С [1, 6, 16]. Пентозофосфатный шунт может служить обходным путем для отведения глюкозы из этих путей, при этом его работа опосредована активностью тиаминзависимого фермента транскетолазы [1, 22, 29].

Активацию транскетолазы, согласно результатам недавних экспериментальных и клинических исследований, можно рассматривать как самостоятельную стратегию предупреждения микрососудистых осложнений СД, так как при этом избыток метаболитов глюкозы активно переходит в пентозофосфатный путь [27, 29]. Два метаболита гликолиза также являются конечными продуктами пентозофосфатного пути – фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат. Иначе говоря, при высокой concentra-

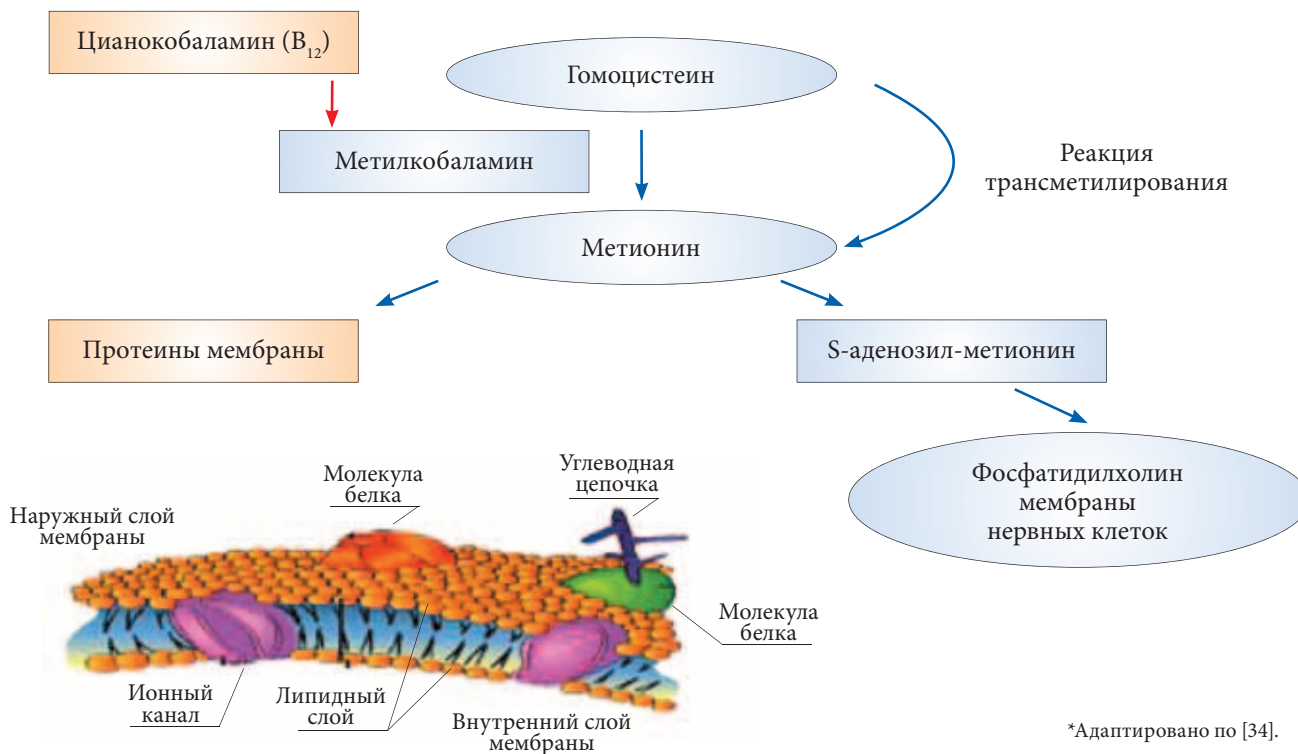
ции глюкозы ее поток может быть переключен с гликолитического пути на пентозофосфатный путь, однако это возможно лишь при полной активации транскетолазы ее кофактором ТДФ [29]. Бенфотиамин повышает активность транскетолазы до 400% и таким образом устраняет «задержку утилизации» и эффективно блокирует аномальные пути гликолиза [6, 29]. Метаболизм глюкозы может снова нормализоваться [1, 10]. Экспериментальные данные показывают, что бенфотиамин блокирует несколько путей гипергликемического разрушения, то есть гексозаминовый путь, образование КПИГ, активацию протеинкиназы С и активацию NFκB путем активации транскетолазы, фермента, ограничивающего скорость в неокислительной ветви пентозофосфатного шунта [27, 29]. Более того, он предотвращает микро- и макрососудистую эндотелиальную дисфункцию, вызванную КПИГ [29].

Плацебоконтролируемые исследования у больных с ДН продемонстрировали положительное влияние бенфотиамина на боль и сенсорные симптомы. Так, в исследовании BEDIP (BENfotiamin in the treatment of Diabetic Polyneuropathy) у 40 больных, страдающих ДН, по сравнению с плацебо достоверно снизилась оценка по шкале TSS (Total Symptom Score) и выраженность боли по Katzenwadel после трех недель лечения бенфотиамином по 400 мг в сутки [12]. Наиболее выраженное влияние препарат оказал на боль ($p = 0,0414$). Субъективное улучшение также чаще отмечали пациенты, получавшие бенфотиамин ($p = 0,052$). Проведенное после этого исследование BENDIP (BENfotiamine in Diabetic Polyneuropathy) продемонстрировало положительный эффект шестинедельной терапии бенфотиамином (600 мг/день) на оценку по шкале невропатии NSS (Neuropathy Symptom Score) [26]. В исследовании приняли участие 165 пациентов с симметричной дистальной ДН, которых разделили на 3 группы: 1-я группа при-

нимала 600 мг бенфотиамина в день, 2-я – 300 мг, пациенты 3-й группы – плацебо. Позитивная невропатическая симптоматика (жалобы больных на боль, жжение, онемение и др.) в почти одинаковой мере уменьшались при использовании доз 300 и 600 мг бенфотиамина. Значительное уменьшение неврологических симптомов ДН (сила мышц, рефлекс, чувствительность) на 6-й неделе по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в группе больных СД, получавших 300 и 600 мг бенфотиамина, достоверно отличаясь от группы плацебо. Улучшение было более выражено в группе пациентов, принимавших бенфотиамин в более высокой дозе (600 мг), и нарастало с продолжительностью лечения ($p < 0,033$). Спустя 6 недель непрерывной терапии параметры шкалы NSS значительно отличались между группами с различными режимами приема ($p = 0,033$). Наилучшие результаты по шкале TSS были получены для симптома «боль». Терапия одинаково хорошо переносилась во всех группах.

Следует подчеркнуть, что в обоих исследованиях эти эффекты были достигнуты без значительных изменений уровня HbA1c и содержания глюкозы в крови. Иначе говоря, с практических позиций важно, что бенфотиамин влияет на нарушенный метаболизм даже в условиях гипергликемии. Этот вывод особенно важен, поскольку дает возможность практически врачам применять бенфотиамин как на стадии компенсации углеводного обмена, так и когда СД не компенсирован. Учитывая широкий спектр сопутствующих заболеваний у большинства пациентов с диабетом и необходимость длительного лечения, особенно важным преимуществом бенфотиамина, отмеченным в клинических исследованиях, является его хорошая переносимость и низкая частота нежелательных явлений [12, 23, 26]. В исследовании BENDIP, как и в других, оптимальное действие бенфоти-

При ДН с выраженными функциональными изменениями рекомендуется начать терапию с инъекционной формы препарата Мильгамма® (по 2,0 мл внутримышечно) в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием Мильгаммы® композитум по 1 драже 3 раза в сутки в течение 6–8 недель.

Рис. 2. Роль B_{12} в синтезе миелиновой оболочки нервных волокон*

*Адаптировано по [34].

амина наблюдалось в отношении невропатической боли, которая относится к числу наиболее беспокоящих пациентов симптомов [11, 22, 32].

Следует подчеркнуть, что для клиницистов, использующих в своей практике препараты, содержащие бенфотиамин, важным аспектом является отсутствие сообщений о каком-либо взаимодействии препарата с другими лекарственными средствами [16, 23, 25]. Кроме того, в литературе нет указаний на возможность токсического действия больших доз бенфотиамина (до 600 мг) [16, 25, 30]. Бенфотиамин оптимально использовать в комбинации с другим нейротропным фактором – пиридоксином, с которым он действует в синергизме [23, 25].

Одним из наиболее широко применяемых препаратов, содержащих бенфотиамин и пиридоксин в терапевтических дозах (по 100 мг), является Мильгамма® композитум (Вёрваг Фарма, Германия).

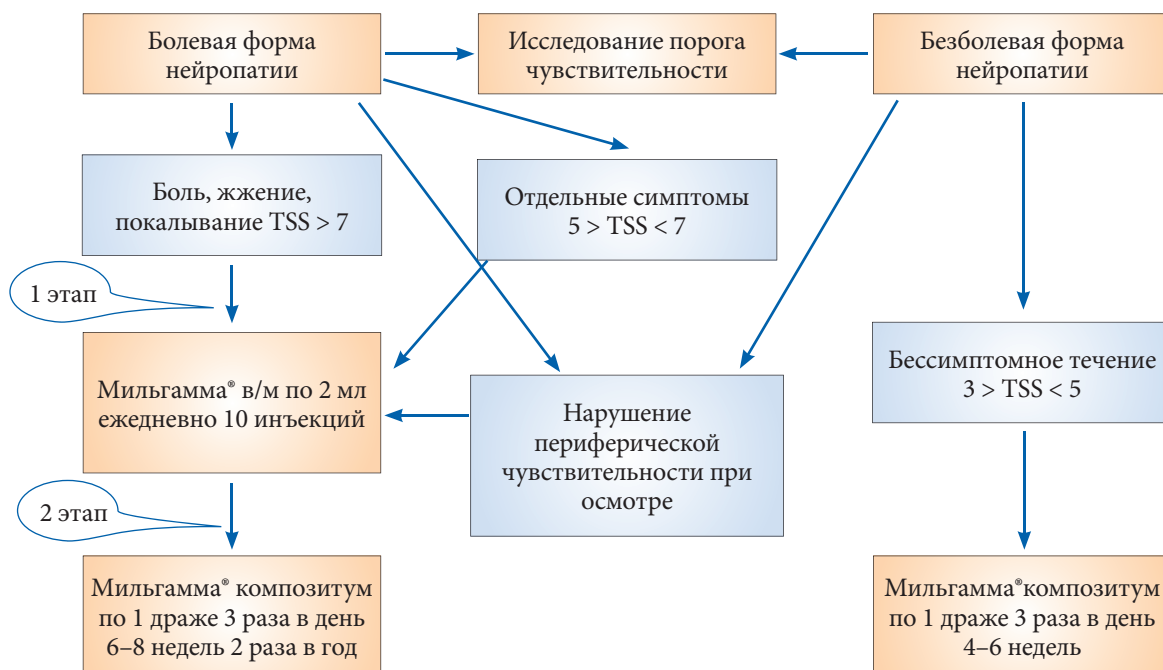
Пиридоксин (витамин B₆) является кофактором более чем для 100 ферментов. Благодаря способности регулировать метаболизм аминокислот пиридоксин влияет

на структурно-функциональное состояние нервной ткани, обеспечивает синаптическую передачу за счет участия в синтезе ключевых нейромедиаторов [19, 25]. Активируя синтез транспортных белков в осевых цилиндрах нервных волокон, витамин B₆ способствует ускорению регенерации периферических нервов, тем самым проявляя нейротропный эффект. Пиридоксин также играет ведущую роль в продукции норадреналина и серотонина – нейромедиаторов, задействованных в антиноцицептивной системе. Кроме того, пиридоксин увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в метаболических процессах и в деятельности нервной системы [19]. Установлено, что помимо повышения скорости проведения нервного импульса бенфотиамин и пиридоксин при сочетанном применении оказывают антиноцицептивное действие. Возможной точкой приложения действия этой комбинации являются непосредственно болевые рецепторы [19]. Частично этот эффект может быть опосредован модуляцией метаболизма серотонина и ГАМК.

Показано, что дефицит ТДФ и пиридоксина может проявляться симптомами воспаления, способствующими сенсibilизации болевых рецепторов с формированием воспалительной гипералгезии. При лечении ДН используют и анаболические эффекты необходимого для синтеза миелиновой оболочки цианокобаламина (B₁₂), входящего в состав инъекционной формы препарата Мильгамма®, среди которых наиболее значима способность восстанавливать структуру миелиновой оболочки и уменьшать нейрогенные боли [24]. Кроме того, цианокобаламин ускоряет регенерацию нервов, активируя синтез липопротеинов, необходимых для построения клеточных мембран и миелиновой оболочки (рис. 2).

Немаловажной представляется способность витаминов группы В предупреждать активацию ядерного фактора каппа-В в клетках больных СД 2 типа. Наконец, снижение активности альдозоредуктазы, предупреждение накопления сорбитола и глюкозы в клетках сосудистой стенки предупреждает развитие эндотелиальной дисфункции [14, 25, 27].

Рис. 3.
Алгоритм
лечения ДН
исходя из
показателей
шкалы TSS



Результаты клинических исследований показывают, что применение препарата Мильгамма® композитум приводит к ослаблению боли через 2–3 недели после начала лечения, что сопровождается увеличением скорости проведения по нервным волокнам [23]. Этот аспект терапии крайне важен, поскольку регресс боли позволяет ожидать большей приверженности больных СД рекомендованной терапии. Согласно данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, парентеральное применение препарата у больных ДН приводит к увеличению скорости проведения по малоберцовому нерву и улучшению вибрационной чувствительности; эффект стойко сохраняется на протяжении не менее 9 месяцев [26].

Тактика лечения больных СД зависит от стадии ДН, наличия болевого синдрома. Так, при субклинической стадии целесообразно назначение пероральной формы – Мильгамма® композитум по 1 драже 3 раза в сутки на протяжении 6–8 недель. Повторные курсы лечения можно рекомендовать через 6–9 месяцев. Именно на обратимой стадии ДН применение препарата Мильгамма® композитум наиболее эффек-

тивно. При ДН с выраженными функциональными изменениями рекомендуется начать терапию с инъекционной формы препарата Мильгамма® (по 2,0 мл внутримышечно) в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием Мильгаммы® композитум по 1 драже 3 раза в сутки в течение 6–8 недель. Алгоритм лечения болевой и безболевого форм ДН (критерием оценки ДН служит шкала TSS) представлен на рисунке 3. Дополнительным доводом в пользу применения препарата при СД являются результаты нескольких исследований, продемонстрировавших при приеме препарата Мильгамма® композитум улучшение состояния не только периферических нервов, но также других тканей, чувствительных к избытку гипергликемии, – в сосудах сетчатки глаз, мезангиальных клетках почек [18, 20, 27]. В силу этого применение препарата Мильгамма® композитум показано больным СД с сочетанием ДН и микрососудистых осложнений (диабетическая ретинопатия и нефропатия). Следует считать обоснованным назначение препаратов, содержащих бенфотиамин (Мильгамма® композитум), больным СД как средства для предотвращения

развития поздних осложнений [21, 29, 30].

Возможна комбинация Мильгаммы® композитум и препаратов альфа-липоевой кислоты, поскольку они обладают синергизмом действия. При резко выраженном болевом синдроме при ДН требуется симптоматическое лечение: общепринято применение антидепрессантов и противосудорожных препаратов. Важно помнить, что оптимальная эффективность патогенетического лечения ДН наблюдается на фоне достижения целевых показателей гликемии.

В заключение хотелось бы отметить, что в реальной клинической практике полноценной терапией диабетической нейропатии является включение препаратов, обрывающих механизмы формирования «гипергликемической» или метаболической памяти. Именно для этого предназначены нейротропные комплексы Мильгамма® композитум, Мильгамма®. Сочетание нейрометаболического и анальгезирующего эффектов инъекционной и пероральной формы препаратов позволяет значительно улучшить показатели периферической чувствительности и качество жизни пациентов с диабетической нейропатией. ☼

Мильгамма композитум

сохраняет нервные волокна



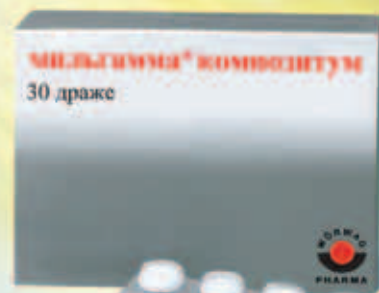
Защищает нервную ткань и сосуды от конечных продуктов гликирования¹



Улучшает скорость проведения нервного импульса²



Восстанавливает все виды чувствительности²



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

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

на правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.



Ситаглиптин в комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа

Успешное лечение сахарного диабета (СД) 2 типа по-прежнему остается одной из основных проблем диабетологии, поскольку должно быть не только эффективным на протяжении длительного времени, но и безопасным с точки зрения риска возникновения гипогликемий и других нежелательных реакций. О перспективах комбинированной терапии диабета с использованием ситаглиптина, о необходимости внедрения новых алгоритмов лечения в стандарты лекарственной терапии СД 2 типа шел разговор на симпозиуме «Новые возможности в оптимизации терапии сахарного диабета 2 типа». Симпозиум под председательством главного эндокринолога Москвы М.Б. Анциферова был организован компанией MSD в рамках VI Московской городской конференции эндокринологов «Фармакотерапия в эндокринологии».

Современные возможности фиксированной комбинации в эффективном управлении СД 2 типа

Сахарный диабет 2 типа является многофакторным заболеванием, в основе которого лежат инсулинорезистентность и снижение функции бета-клеток с их последующей гибелью, приводящие к гипергликемии. Профессор

А.С. АМЕТОВ (д. м. н., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО) в начале своего выступления подчеркнул его прогрессирующий характер: «Это прогрессирующее

заболевание, при котором риск развития инфаркта миокарда, инсульта, микрососудистых событий и смертность сильно ассоциированы с гипергликемией». Болезнь начинается задолго до того, как установлен диагноз, и за это время вызывает волну патологических процессов не только на уровне бета-клеток поджелудочной железы, но и в почках, нервах, сосудах. «Почти



«Новые возможности в оптимизации терапии сахарного диабета 2 типа»



у половины пациентов в момент установления диагноза уже есть поздние осложнения сахарного диабета», – отметил профессор. Предполагается, что причинами развития функциональных и структурных изменений бета-клеток являются возрастные факторы, наследственная предрасположенность, инсулинорезистентность, липо- и глюкозотоксичность, накопление амилоида, влияние провоспалительных цитокинов, нарушение эффектов инкретинов. Современная стратегия в терапии СД 2 типа предусматривает коррекцию хронической гипергликемии за счет снижения инсулинорезистентности и улучшения бета-клеточной функции поджелудочной железы. На реализации этих целей и направлены алгоритмы лечения. Но насколько они совершенны? Диета, применение пероральных препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), бигуанидов (метформин), тиазолидинионов (глитазоны), поэтапная интенсификация режима назначения этих препаратов в качестве моноили комбинированной терапии с последующей инсулинотерапией позволяли в течение длительного времени поддерживать удовлетворительные показатели контроля гликемии, но неизбеж-

но сопровождались увеличением частоты развития побочных эффектов. Самое главное – ни один из данных препаратов не способен остановить истощение функции и массы бета-клеток поджелудочной железы. «Вне зависимости от лечения, деструкция бета-клеток продолжается, и мы видим, с одной стороны, ухудшение гликемического контроля, с другой – прогрессирующее течение заболевания. Таким образом, развивается порочный круг, который можно разорвать, используя современные препараты», – пояснил докладчик. В данном случае речь идет о препаратах, влияющих на инкретиновый эффект. К препаратам первой линии в лечении СД 2 типа, предотвращающим разрушение инкретинов, можно отнести группу ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Ингибиторы ДПП-4 являются новым классом пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) для лечения СД 2 типа. Одним из достоинств этих препаратов является возможность применения у пациентов в пожилом возрасте, пациентов с сердечно-сосудистым риском, с гипертензией, нарушением почечной функции. Следует отметить хорошую переносимость данного

класса препаратов и сходную эффективность в сравнении с другими классами ПССП. Первым ингибитором фермента ДПП-4 является ситаглиптин. Основываясь на результатах ряда исследований, профессор А.С. Аметов проанализировал механизм действия препарата. Как известно, наиболее эффективным инкретином с точки зрения сахароснижающего эффекта является глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Оказалось, что однократный прием ситаглиптина подавляет

*Профессор
А.С. Аметов*





Симпозиум компании MSD

ДПП-4 и повышает уровень активного ГПП-1 на протяжении 24 часов. Он повышает уровень инсулина, снижает уровень глюкагона, уменьшает постпрандиальный уровень глюкозы. «Очень важно, что ситаглиптин увеличивает чувствительность бета-клеток к глюкозе, а также восстанавливает равновесие между бета- и альфа-клетками, что доказано экспериментальными исследованиями», – констатировал докладчик. При однократном приеме ситаглиптина в сутки улучшались показатели гликемии натощак и постпрандиально. Динамика среднего уровня гликемии натощак через 104 недели терапии ситаглиптином позволяла говорить о длительном снижении уровня гликированного гемоглобина. Не было также зафиксировано увеличения массы тела. По словам профессора А.С. Аметова, ситаглиптин можно применять в качестве и монотерапии, и комбинации с традиционными сахароснижающими средствами, например, с метформином. Комбинация ситаглиптин + метформин направлена на три ключевых звена патогенеза, дополняя друг друга следующим

образом: ситаглиптин улучшает функцию бета-клеток и снижает продукцию глюкозы печенью (ПГП) через подавление глюкагона альфа-клетками, метформин имеет свойства инсулиносенситайзера, снижает ПГП, уменьшая глюконеогенез и гликогенолиз. Данные клинических исследований свидетельствуют, что сочетание ситаглиптина с метформином в начальной терапии СД 2 типа обеспечивает достижение целей гликемического контроля без осложнений и побочных эффектов. Анализ различных схем терапии СД 2 типа – монотерапии ситаглиптином (100 мг 1 раз в сутки), метформином (500 мг 2 раза в сутки, 1000 мг 2 раза в сутки), фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина (Сит. 50 мг + Мет. 500 мг 2 раза в сутки; Сит. 50 мг + Мет. 1000 мг 2 раза в сутки) – спустя 24 недели показал достоверное снижение уровня HbA1c. Наилучший результат продемонстрировало следующее сочетание ситаглиптина с метформином: ситаглиптин 50 мг + метформин 1000 мг 2 раза в сутки. Оно позволило достичь уровня HbA1c < 6,5% в 40% случаев, а уровня < 7,0% –

в 70% случаев. Показатели среднего уровня HbA1c через 54 недели после завершения исследования оказались стабильными. Эта комбинация эффективна независимо от исходного уровня гликированного гемоглобина и является безопасной и хорошо переносимой. В пользу данной комбинации свидетельствует и изменение соотношения проинсулин/инсулин в сторону повышения уровня инсулина, что указывает на улучшение функции бета-клеток. «Каковы характеристики “идеального” комбинированного лечения СД 2 типа? Это аддитивное действие на ключевые звенья патогенеза, то есть доказанная эффективность. Отсутствие риска развития гипогликемий, отсутствие прибавки веса, минимизация нежелательных явлений, легкость подбора режимов дозирования. И мы видим, что по большинству позиций фиксированная комбинация ситаглиптин + метформин иллюстрирует и эффективность, и безопасность, что делает возможным рекомендовать ее для широкого применения в клинической практике», – подытожил свое выступление профессор А.С. Аметов.

Профессор
М.В. Шестакова



Результаты программы «ДИА-контроль» в России

В настоящее время в условиях массовой эпидемии сахарного диабета 2 типа и стремительно растущего фармацевтического рынка сахароснижающих препаратов ужесточаются требования к качеству оказания медицинской помощи. С анализом реальной клинической практики лечения больных сахарным диабетом в стране участников симпозиума познакомил профессор М.В. ШЕСТАКОВА (д. м. н., директор Института диабета ФГУ ЭНЦ МЗиСР). Анализ был сделан по результатам общероссийской наблюдательной программы «ДИА-контроль». Про-

грамма проводилась с марта по ноябрь 2010 г. в 13 регионах России. В ней приняли участие более 8 тыс. пациентов с СД 1 и 2 типов из 15 клинических центров Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Краснодара, Ростова-на-Дону, Ставрополя, Екатеринбурга, Новосибирска, Омска, Красноярска и др. Сбор данных проводился методом анкетирования врачей-эндокринологов, наблюдавших больных сахарным диабетом. Как известно, определение уровня гликированного гемоглобина является главным ориентиром в лечении больных СД, так как на

1 раз в день

Янувия®

(ситаглиптин, MSD)

В виде монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами

ЯНУВИЯ® обеспечивает значительное снижение уровня глюкозы у широкого круга пациентов с диабетом 2 типа

в клинических исследованиях¹ было показано:

- значительное снижение уровня HbA1c за счет физиологического механизма действия
- отсутствие влияния на массу тела и низкий риск гипогликемии
- хорошая переносимость
- прием 1 раз в день

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Показания к применению:²

- Монотерапия, как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения контроля над гликемией у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
- Комбинированная терапия, в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины, агонистами PPAR γ , когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией перечисленными средствами не приводят к адекватному контролю гликемии, а также в добавление к комбинации метформин + производные сульфонилмочевины

Коррекция дозы рекомендуется у пациентов со средней и тяжелой почечной недостаточностью и у пациентов на гемо- или перитонеальном диализе.

Наиболее частые ПЭ в клинических исследованиях у пациентов на фоне монотерапии ситаглиптином или в комбинации: инфекции нижних дыхательных путей, назофарингиты и диарея.



Янумет®

(ситаглиптин/метформин, MSD)

Как начальная терапия или для пациентов, плохо контролируемых на фоне лечения метформин

ЯНУМЕТ® обеспечивает значительное снижение HbA1c и помогает большему количеству пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В клинических исследованиях было показано:

- Значительное снижение HbA1c до целевого уровня у большего количества пациентов (HbA1c меньше 7%)¹
- Снижение массы тела и меньшее количество гипогликемий на фоне комбинации ситаглиптин 100 мг + метформин по сравнению с комбинацией производные сульфонилмочевины + метформин³
- Взаимодополняющий механизм действия, влияющий на 3 основных звена патогенеза сахарного диабета 2 типа¹

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

ЯНУМЕТ противопоказан пациентам:⁴

- с заболеваниями или дисфункцией почек (при концентрации креатинина сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл и $\geq 1,4$ мг/дл у мужчин и женщин соответственно или снижении клиренса креатинина (< 60 мл/мин))
- с повышенной чувствительностью к любому из компонентов препарата
- с острым и хроническим метаболическим ацидозом, включая диабетический кетоацидоз

Препарат ЯНУМЕТ показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения контроля гликемии в комбинации с производными сульфонилмочевины, тиазолидиндиолами (агонистами PPAR γ -рецепторов), когда диета и режим физических нагрузок в сочетании с двумя из этих трех препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Препарат ЯНУМЕТ показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения контроля гликемии в комбинации с инсулином.

Когда ЯНУМЕТ используется в комбинации с производными сульфонилмочевины, доза последней может быть снижена.

В клинических исследованиях было показано, что наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль (для комбинации ситаглиптин + метформин), назофарингит (при монотерапии ситаглиптином), диарея, тошнота, рвота, дискомфорт со стороны ЖКТ, астения и головная боль при терапии метформин.

Ссылки:

1. Data on file, MSD.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Янувия (ситаглиптин), MSD.
3. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al: for the Sitagliptin Study Group 024. 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. Инструкция по медицинскому применению препарата Янумет (ситаглиптин/метформин), MSD.

01-2013-ЯНУ-01-2011-8015-000-1А
Реклама

ЯНУВИЯ® (ситаглиптин), ЯНУМЕТ® (ситаглиптин/метформин) – зарегистрированные торговые марки компании Мерк & Ко., Inc, NJ, USA. Авторские права © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

000 «МСД Фармация» 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2. Тел.: (495) 916-71-00, факс: (495) 916-70-94. www.merck.com

MSD DIABETES

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению



основании этого теста можно оценить степень компенсации заболевания, эффективность лечения, риск развития осложнений. Вот почему всем пациентам, среди которых 89% составляли больные СД 2 типа, определялся уровень HbA1c. «Критериев исключения не было – в исследование включались как впервые выявленные, так и длительные болеющие, поэтому у многих уже были осложнения. Например, у 63% наблюдалась гипертоническая болезнь, у 56% – нейропатия, у 32% – ретинопатия, у 33% – ишемическая болезнь сердца, у 13% – нейропатия. Анализ сопутствующей терапии показал неплохие данные по применению антигипертензивной терапии (порядка 70%) и явное недостаточные по коррекции липидов (40%)», – отметила профессор М.В. Шестакова. Показатель HbA1c < 7% отмечался у 36% пациентов; HbA1c > 7%, но < 8% – у 25%; HbA1c > 8% – у 39% больных СД. Какую терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) применяли пациенты до визита к врачу? В большинстве случаев, а точнее – 65% лечились метформином, 54% – сульфонилмочевинной, и только 12% применяли ингибиторы ДПП-4. После визита к врачу алгоритм лечения претерпел некоторые изменения. Доля пациентов, принимающих метформин, увеличилась до 70%. Существенно возросла – до 38% – доля пациентов, которым была назначена монотерапия ингибиторами ДПП-4, а доля больных, получающих сульфонилмочевину, снизилась до 43%. Делая назначения, врач основывался на данных уровня гликированного гемоглобина, который определялся у пациентов перед началом исследования. По-видимому, врачи-эндокринологи руководствовались этими показаниями и при назначении терапии больным, впервые пришедшим на прием и ранее не получавшим лечения сахароснижающими препаратами: ингибиторы ДПП-4 назначались 51% пациентов, метформин – 50% и сульфонилмо-

чевина – 13%. Увеличилась доля комбинированной терапии: если до визита к врачу она составляла 21%, то после визита – 37%. Весьма убедительно выглядят данные по применению инсулинотерапии: аналоги инсулина назначались 71% из 3 тыс. пациентов до визита и 74% пациентов – после визита к врачу. Положительная динамика в снижении уровня гликированного гемоглобина наблюдалась при повторном измерении уровня HbA1c у 708 пациентов, пришедших на обследование спустя 3 месяца. Показатель HbA1c < 7% отмечался у 52%, HbA1c > 7%, но < 8% – у 27%, HbA1c > 8% – у 21% больных. Особый интерес представляют данные, касающиеся изменения терапии в зависимости от уровня гликированного гемоглобина. В тех случаях, когда гликированный гемоглобин не снижался, врачи чаще всего шли по пути интенсификации монотерапии, увеличивая дозу препарата, вместо того, чтобы прибегнуть к комбинации лекарственных средств. Однакостораживает то, что порядка 37% врачей не внесли никаких изменений в терапию, даже в тех случаях, когда уровни гликированного гемоглобина у больных составляли от 11% до 14%. «Причины, по которым не была изменена терапия при таких катастрофических показателях, мне неясны. Как непонятно и то, почему в России больные СД 2 типа не достигают целевого уровня гликированного гемоглобина», – подчеркнула профессор М.В. Шестакова. Безусловно, по словам докладчика, существуют как организационные проблемы (дефицит врачей-эндокринологов, лимит времени на приеме, низкая вовлеченность терапевтов, недостаточная обеспеченность средствами самоконтроля и низкая доступность скрининга), так и медицинские (поздняя диагностика СД 2 типа, прогрессирующий характер заболевания, поздняя интенсификация терапии, некомплаентность, необученность больных). К одной из наиболее значимых проблем относится про-

явление после интенсивной терапии таких побочных эффектов, как гипогликемия, снижение секреции инсулина, прибавка массы тела. По мнению профессора М.В. Шестаковой, на сегодняшний день появилась возможность решить все эти проблемы с помощью инновационных препаратов для лечения СД 2 типа, которые появились не так давно, но уже завоевали свое место по причине высокой эффективности и безопасности. Терапия ингибиторами ДПП-4, основанная на повышении активности инкретинов, предоставляет преимущества в плане более безопасного достижения гликемического контроля, хорошей переносимости и повышения качества жизни пациентов. Международные алгоритмы сахароснижающей терапии СД 2 типа регулярно обновляются в связи с получением новых результатов широкомасштабных рандомизированных исследований, меняющих представления о целевых значениях в терапии СД и способах их достижения. Это происходит благодаря появлению новых групп сахароснижающих препаратов и их внедрению в клиническую практику на фоне серьезных ограничений в использовании препаратов предыдущих поколений. Все это обусловило необходимость стандартизации и оптимизации медицинской помощи пациентам с СД 2 типа во всех регионах России, создания единых национальных алгоритмов лечения сахарного диабета на основе доказательной медицины.

Вместо заключения. Перед своими выступлениями докладчик провели короткие интерактивные опросы участников, чтобы определить уровень их осведомленности о современных алгоритмах лечения больных СД 2 типа. Следует отметить, что подавляющее большинство (85%) отдало предпочтение сочетанию метформина с ингибитором ДПП-4 в качестве комбинированной терапии. ❁

Подготовила С. Евстафьева



Всероссийская Конференция с международным участием по гинекологической эндокринологии и менопаузе

Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения



8–11 ноября 2011 года

Место проведения:

Москва, ул. академика Опарина, д. 4
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»
Минздравсоцразвития РФ

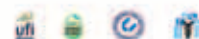
В рамках Конференции будет проходить выставка ведущих отечественных и зарубежных фирм, производящих медицинское оборудование, лекарственные препараты, организована выставка-продажа специализированной литературы.

Организаторы:

- ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по гинекологической эндокринологии и менопаузе
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

 **МЕДИ Экспо**

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



www.mediexpo.ru
www.ncagip.ru



АТТД – 2011: инновационные технологии в обследовании и лечении пациентов с различными формами нарушения углеводного обмена

Четвертая ежегодная международная конференция АТТД (Advanced technologies and treatments for diabetes) проходила 16–19 февраля 2011 г. в Лондоне. Организаторам конференции удалось сделать ее одним из самых интересных научных событий в современной диабетологии. О том, какие высокотехнологичные инновационные методы обследования и лечения при нарушениях углеводного обмена разрабатываются и применяются сегодня в мире, рассказывает заведующая отделением эндокринологии Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения Москвы к. м. н. Елена Ефимовна ПЕТРЯЙКИНА.

Научными организаторами и координаторами международной конференции «Высокие технологии в лечении сахарного диабета» традиционно были ее создатели – профессора Моше Филипп (Moshe Phillip) из Института эндокринологии и диабета, Национального детского центра диабета (Петях Тиква, Израиль) и Тадей Баттелино (Tadej Battelino) из Университетского детского госпиталя при медицинском факультете Люблянского университета (Словения). Многие российские врачи-эндокринологи

знакомы с этими знаменитыми учеными и клиницистами не только по их публикациям в научной литературе, но и лично: профессора М. Филипп и Т. Баттелино читали интересные лекции, проводили интерактивные тренинги и семинары в различных городах нашей страны, когда помповая инсулинотерапия и непрерывный мониторинг гликемии при сахарном диабете только начинали применяться в России.

Идея провести международную конференцию, посвященную исключительно высокотехнологич-

ным инновационным методам обследования и лечения при нарушениях углеводного обмена, чрезвычайно актуальна и своевременна. Дело в том, что новые перспективные направления вызывают огромный интерес у врачей всего мира, однако по разным причинам эта тематика недостаточно полно представлена на «традиционных» международных конгрессах и конференциях, освещающих разные аспекты диабетологии. Впервые проведенная в 2008 г. в Праге (Чехия), АТТД с каждым годом становится все интереснее. Все больше врачей из разных стран слушают доклады ведущих мировых ученых, участвуют в постерных сессиях, анализируя опыт применения инновационных технологий при обследовании и лечении пациентов всех возрастов с различными формами нарушения углеводного обмена, общаются между собой, перенимая передовой опыт ведения пациентов. Во время посещения выставки участники знакомятся с новейшими коммерческими предложениями по «продвинутому» технологиям в клинической практике. С гордостью хочется отметить, что делегация врачей из Рос-



Четвертая международная конференция «Высокие технологии в лечении сахарного диабета»

сии с каждым годом не только увеличивается, но и вносит все более весомый вклад в работу конференции. В этом году врачами-исследователями из нашей страны было представлено 10 постерных докладов по различным аспектам помповой инсулинотерапии, непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени, применения инновационных сахароснижающих препаратов в клинической практике, обсуждение которых с участием иностранных коллег было очень полезным и познавательным.

На конференции было сделано большое количество устных и стендовых докладов участниками из разных стран. Выступавшие говорили о различных аспектах внедрения инновационных технологий обследования и лечения пациентов, страдающих сахарным диабетом, в различных клинических ситуациях, рассказывали об исследовательских проектах, в том числе на животных. Отметим, что некоторые инновационные приборы для обследования и лечения пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, созданные совместно клиницистами, программистами и биоинженерами разных стран, были представлены как опытные образцы именно в стендовых докладах.

Неотложные и критические состояния при сахарном диабете

Стендовые доклады на эту тему демонстрировали эффективность и безопасность применения непрерывного продленного мониторинга гликемии в режиме реального времени в палатах интенсивной терапии и реанимации при лечении пациентов в диабетическом кетоацидозе (ДКА) и диабетической коме (ДК) различных степеней тяжести. Общеизвестно, что смертность и инвалидизация пациентов в неотложных и критических состояниях при

сахарном диабете коррелируют с уровнем гликемии и ее вариабельностью в динамике. Применение непрерывного мониторинга гликемии при лечении urgentных состояний позволяет улучшить метаболический контроль этих пациентов по сравнению с традиционным контролем уровня сахара в крови, осуществляемым каждые 2–3 часа, а значит, повысить адекватность рекомендуемой инсулинотерапии, инфузионной терапии, что существенно улучшает прогноз заболевания. С помощью специальных приборов в режиме реального времени была продемонстрирована высокая корреляция между показателями мониторинга гликемии в межклеточной жидкости и уровнями гликемии в капиллярной и артериальной крови, определяемыми на лабораторных приборах у пациентов в ДКА различных степеней тяжести. Путем непрерывного мониторинга гликемии был доказан важный постулат, известный ранее клиницистам эмпирически, что пациенты в urgentных состояниях при сахарном диабете, продолжающие получать инсулинотерапию подкожно, имеют более выраженную гипергликемию, чем пациенты, которым инсулин вводится внутривенно.

Кроме того, были продемонстрированы клинические преимущества динамического контроля кетонемии с помощью определения 3-бета-оксибутирата в крови по сравнению с определением ацетоацетата в моче в профилактике при интеркуррентных заболеваниях и лечении ДКА у детей. В докладе было отмечено, что мониторинг кетонов по крови снижает время пребывания пациента в палате интенсивной терапии и стоимость лечения в стационаре.

Научно-исследовательские проекты

В рамках постерной сессии было представлено довольно много исследовательских работ по раз-

личным аспектам обследования и лечения при нарушении углеводного обмена, в том числе на животных. Была показана роль

В этом году врачами-исследователями из нашей страны были представлены 10 постерных докладов по различным аспектам помповой инсулинотерапии, непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени, применения инновационных сахароснижающих препаратов в клинической практике, обсуждение которых с участием иностранных коллег было очень полезным и познавательным.

различных пищевых продуктов, витаминов и микроэлементов в снижении инсулинорезистентности, оксидативного стресса в тканях, улучшении гликемического контроля, показателей липидного профиля и снижении риска развития диабетической остеопатии.

Метаболические исследования

В сообщениях на эту тему рассматривались различные аспекты нарушений метаболизма при сахарном диабете и способы их оптимальной верификации. В частности, доклинический скрининг маркеров микрососудистого поражения актуален для

На выставке, проходившей в рамках ATTD – 2011, ведущие мировые производители медицинской техники и их партнеры демонстрировали разрешенные к применению в клинической практике в различных странах инновационные приборы.



Четвертая международная конференция «Высокие технологии в лечении сахарного диабета»

A. Menarini Diagnostics – Biosensor (Италия) представила малоинвазивный монитор гликемии GlucoDay® S semi-invasive continuous glucose monitor, который является первой в мире зарегистрированной системой, основанной на технологии микродиализа, получившей сертификат для использования в странах Европы. Этот похожий на плейер портативный прибор, требующий одноразовой калибровки на период 48 часов, имеет дисплей, который отображает показатели гликемии в режиме реального времени. GlucoDay® S может подсоединяться к персональному компьютеру, при этом прибор можно запрограммировать таким образом, чтобы в момент наступления гипогликемии или гипергликемии активировался звуковой или вибрационный сигнал тревоги (alarm). По сравнению с зарегистрированными в РФ аналогичными приборами GlucoDay® S наряду со значительно увеличенным временем калибровки имеет ряд других преимуществ: длительность использования имплантированного биосенсора (более 6 месяцев после первого использования при комнатной температуре), а также больший объем базы данных. Кроме GlucoDay® S A. Menarini Diagnostics – Biosensor продемонстрировала современные портативные глюкометры и прибор для определения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c).

своевременной коррекции тактики клинического ведения пациента, например, для верификации диабетической нефропатии с использованием как маркера повышения клиренса по тиамину в почках. Оригинальным и интересным был доклад польских ученых (А. Chobot и соавт.), которые проследили динамику HbA1c у 471 ребенка в возрасте 12,2 ± 5,2 лет в дебюте СД 1 типа на протяжении 10 лет заболевания, достоверно установив клиническое и прогностическое значения уровня данного показателя при впервые выявленном СД 1 типа и в первые два года болезни как оказывающего достоверное влияние на уровень гликемического контроля при динамическом наблюдении.

«Замкнутый контур»

Международной группой исследователей (Т. Danne, Е. Atlas и соавт.) из Германии, Словении и Израиля был представлен проект DREAM – исследование автоматического контроля ночной гликемии с помощью программированного устройства «искусственная поджелудочная железа» – MD-logic Artificial Pancreas (MDLAP) system. Большое количество устных и стендовых докладов из разных стран было посвящено различным аспектам создания аппарата, являющегося одновременно дозатором инсулина и монитором гликемии, способным не только вводить заданное количество инсулина в определенное время, но и изменять дозы и режимы инсулинотерапии в зависимости от показателей гликемии в режиме реального времени без участия человека за счет компьютерного программирования обратных связей, то есть являющегося «искусственной поджелудочной железой». На сегодняшний день при выработке алгоритма введения инсулина при «замкнутом контуре» присутствуют бигормональные (инсулин, глюкагон) и моно-

гормональные (только инсулин) алгоритмы контроля гликемии. В настоящее время наиболее успешны клинические испытания применения моногормонального ночного автоматического гликемического контроля «замкнутого контура», в том числе у детей с СД 1 типа. Проект DREAM включает 15 пациентов, у которых будут сравниваться ночи с полностью автоматизированными подачами инсулина под контролем системы MDLAP и ночи, при которых подача инсулина будет осуществляться с помощью обычной помповой терапии. Результаты будут доложены.

Группа врачей из Кембриджского университета (Великобритания) (J.M. Allen и соавт.) представила проведенное в стационаре исследование автоматического ночного мониторинга гликемии устройством «замкнутого контура» (АНМЗК) у 8 детей (от 6,7 до 12,1 лет с продолжительностью СД 1 типа от 1,4 до 6,4 лет) примерно одинаковой общей дозой ежедневно вводимого инсулина 0,7 ± 0,1 ЕД/кг, HbA1c 7,9 ± 0,9%. Пациенты в 18.00 ели ужин примерно от 5,8 до 7 хлебных единиц и в 21.00 – второй ужин от 1,3 до 2,3 хлебных единиц, сопровождая еду адекватными болюсами инсулина. Подключение устройства АНМЗК проводилось перед ужином в 18.00 или перед вторым ужином в 21.00. Данная система работала у детей всю ночь до 8.00 следующего дня.

Похожие успешные клинические исследования мониторинга гликемии «день – ночь» с применением «замкнутого контура» провела у 6 подростков с СД 1 типа другая группа исследователей из Кембриджа – D. Elleri и соавт. Так же как и практически во всех описанных на конференции системах мониторинга гликемии/ введения инсулина по «замкнутому контуру», устройство работало по следующему принципу. Данные подкожного глюкозного мониторинга в режиме реального



Четвертая международная конференция «Высокие технологии в лечении сахарного диабета»

времени постоянно передавались в прибор для компьютерного расчета по модели предиктивного контрольного алгоритма дозирования и режима подачи инсулина, после чего соответствующие команды передавались в инсулиновую помпу, происходило автоматическое изменение режима и дозы инсулинотерапии по показателям гликемии в режиме реального времени. Результаты исследования сравнивались с показателями гликемии ночью у этих же детей, на заранее заданной помповой инсулинотерапии и с мониторингом гликемии в режиме реального времени, но без автоматической «обратной связи» с аналогичным питанием в домашних условиях. Целевой уровень ночной гликемии был выбран от 3,9 до 8 ммоль/л. Этим целям достигли примерно 50% детей без достоверного различия при применении системы АНМЗК или без нее. Достоверно не различались и ночи с применением автоматического монитора гликемии «замкнутого контура» и без него по времени с гликемией более 8 ммоль/л, гликемией ниже 3,9 ммоль/л, по среднему уровню ночной гликемии. Скорость подачи инсулина помпой была достоверно выше при применении системы АНМЗК. Данное исследование показывает возможность применения системы автоматического ночного мониторинга гликемии в системе «замкнутого контура» у детей, страдающих СД 1 типа.

В стендовых и устных докладах на эту тему рассматривались различные модели и варианты математических алгоритмов для применения в системах «замкнутого контура» с учетом вариабельности гликемии, прогнозирования уровня гликемии, в том числе при проведении испытаний на программно-лабораторном симуляторе с возможностью множественного мониторинга (multisens) in silico (J. Ben Abbes, H. Cormerais, M.D. Breton и соавт.

из Франции; E. Daskalaki и соавт. из Швейцарии; L. Desborough, F.J. Doyle и B. Buckingham и соавт. из США; M.E. Sharkawy и соавт. из Великобритании; A. Facchinetti и E.I. Georga и соавт. из Италии; C.S. Hughes и E. Dassau и соавт. из США; P. Herrero и соавт. из Великобритании и другие). В обзорном докладе «Искусственная поджелудочная железа: архитектура, уровни передачи данных и алгоритмы – перспективы системы» профессор E. Dassau из США отметил, что «искусственная поджелудочная железа» – это не просто устройство, состоящее из связанных между собой инсулиновой помпы, сенсора для определения глюкозы и математического калькулятора, которое волшебным образом умеет контролировать гликемию. «Искусственная поджелудочная железа» – это автономная система, которая будет решать задачи регуляции гликемии. Перспективы такой системы заключаются в разработке многоуровневой передачи данных для достижения безопасного и эффективного дизайна.

Новые сахароснижающие препараты и способы введения инсулина

В докладе E. Abbink и соавт. из Нидерландов демонстрировались возможности улучшения фармакодинамики и фармакокинетики быстродействующих инсулинов при введении их безыгольными инъекторами по сравнению со шприц-ручками методом исследования эугликемического глюкозного клэмп на 18 здоровых волонтерах в возрасте 27 ± 9 лет. Американские исследователи F.J. Doyle и соавт. рассказали об успешной методике комбинированной помповой инсулинотерапии для базальной секреции и ингаляционного инсулина (Technoshere Insulin) в качестве болюса с помощью алгоритма «замкнутого контура» in silico. Швейцарские исследователи



Roche Diabetes Care (Германия) показывала посетителям современные глюкометры, систему мониторинга гликемии в режиме реального времени strip-free Accu-Chek Mobile system и интерактивную систему – дозатор инсулина Accu-Chek Combo с инновационными возможностями дизайна, продвинутым расчетом болюса и усовершенствованным программным обеспечением. Важно, что эта инновационная помпа находится на последнем этапе регистрации и в ближайшее время будет разрешена к применению в России.

R. Eldor и соавт. поделились успешным опытом клинических исследований 3 фазы назначения пациентам с неудовлетворительным контролем СД 1 типа в качестве болюсного препарата инсулина в капсулах по 8 мг ORMD-0801, продемонстрировав сравнимость гипогликемического эффекта с инсулином, вводимым подкожно, а также безопасность препарата.

Фирма Novo Nordisk представила новый инсулин Деглюдек (Degludec) – из новой генерации базальных ультрадлинных беспиковых инсулинов.



Четвертая международная конференция «Высокие технологии в лечении сахарного диабета»

Телемедицина (Интернет и программное обеспечение) в наблюдении за пациентами с сахарным диабетом

На эту тему докладчиками из разных стран было представлено много интересных сообщений, выполненных в сотрудничестве врачей с инженерами и программистами. Назовем некоторые из них. Итальянские ученые (G. Angius и соавт.) демонстрировали преимущества наблюдения медицинского персонала за пациентами с сахарным диабетом с помощью разработанной ими недорогой, простой в использовании, «домашней» системы наблюдения, базирующейся на электронной видеопередаче, – Digital Video Broadcast Terrestrial (DVB-T), применение которой возможно даже у пожилых пациентов. Эта система имеет две части: одна – центр получения и анализа информации – находится в Медицинском центре, другая –

дома у пациента. Центр получения и анализа информации – это персональный компьютер и база данных. Через порт USB, связанный с модулем связи в формате GSM, передается информация на HTTPS-сервер. Через GSM-модуль компьютер получает информацию о пациенте в виде SMS, встраивая эти сообщения в базу данных. Далее информация поступает на специальный web-сервер, который с помощью интернет-браузера после авторизации может быть доступен врачу для мониторинга состояния пациента и коррекции лечения. У пациента дома – только телевизор с интерактивным DVB-T устройством, иницирующимся с помощью индивидуальной электронной карты доступа. В этой карте находятся личные данные пациента, сохраняются время инициации и все сеансы передачи данных. В нее также встроены GSM-модуль для доставки SMS пациентов в медицинский

центр и Bluetooth для адаптации и переноса данных пациента из глюкометра или весов. Весь процесс поддерживается интерактивным аппликатором (Java Xlet), осуществляющим передачу через DVB-T-устройство дома у пациента.

Норвежские исследователи E. Arsand и соавт. предложили прибор для облегчения проведения самоконтроля пациентами с СД 1 типа на основе широко распространенной технологической платформы – мобильного смартфона. Первоначально система, называемая Few Touch, была разработана и адаптирована для пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В настоящее время авторами произведена адаптация прибора для пациентов с СД 1 типа. Была добавлена функция простого введения данных инсулинотерапии в прибор с помощью пальцевого сенсорного управления для коррекции гликемии в зависимости от питания, физической активности и приема препаратов. Данные по уровню гликемии в динамике поступают в «смартфон» пациента из глюкометра с помощью системы Bluetooth. Используя сенсорное пальцевое управление, пациенты легко вводят данные о принятой пище и другие важные для самоконтроля параметры. Обобщенные данные могут быть использованы для разработки индивидуальной калькуляции коррекции терапии для оптимизации гликемии. В дополнение к имеющимся возможностям разработанный в Норвегии прибор облегчает связь пациента с врачом. В настоящее время клиницисты обсуждают прибор в целях возможной оптимизации дизайна и необходимых функций. В модернизации описанного прибора в настоящее время принимают участие специалисты из Сиэтла, США.

Итальянские ученые P. Vuono и соавт. показали, что у пациентов с СД 1 типа на помповой инсулино-



Исследователи R. Napas и соавт. из Швеции, анализируя данные Шведского национального регистра пациентов с СД, показали, что, несмотря на интенсивное лечение СД 1 типа, из 40 тыс. больных 7200 человек (18%) имеют плохой контроль заболевания (HbA1c более 9%) с высоким риском формирования диабетических осложнений. У этих пациентов применялся мониторинг гликемии в режиме реального времени в течение года, что привело к улучшению показателей HbA1c у 76% человек. При внедрении непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени в клиническую практику ведения пациентов с плохим контролем СД 1 типа была получена поистине фантастическая экономия средств в размере 41,7 млн долларов США. Этого удалось добиться благодаря тому, что не возникло необходимости лечить тяжелые осложнения СД 1 типа у данных пациентов.



Четвертая международная конференция «Высокие технологии в лечении сахарного диабета»

терапии большую эффективность в целях улучшения гликемического контроля имеет использование мониторов гликемии, имеющих возможность компьютерного скачивания показателей (Smart pix, Care Link, Diasend, Ez Manager). Эти устройства позволяют врачам интерактивно просматривать данные с помощью Интернета и корректировать дозы инсулина по показателям гликемии. Данная методика гораздо удобнее и эффективнее по сравнению с традиционным фиксированием показателей гликемии в течение этого же времени в дневниках самоконтроля, коррекцией лечения и оценкой самоконтроля на визите к врачу 1 раз в месяц.

Ученые из Италии D. Carozzi и соавт. предложили телемедицинскую систему контроля работы приборов, функционирующих по принципу «искусственной поджелудочной железы», и тренинга пациентов. Система рассчитана на получение данных гликемии пациентов в режиме реального времени с возможностью интеграции в компьютерное обеспечение прибора «замкнутого контура» и коррекции его работы медицинским персоналом через авторизованные веб-сайты.

Французские исследователи S. Franc и соавт. представили MXS_eDiabeto – веб-программу, помогающую пациентам с СД 2 типа рассчитывать калораж питания и необходимую физическую нагрузку для улучшения показателей метаболизма.

Оценка эффективности и безопасности современных медицинских изделий, используемых в лечении сахарного диабета

Эта тема была заявлена на конференции впервые. Предполагалось, что докладчики в своих выступлениях дадут сравнительную оценку высокотехнологичных приборов, которые разные компании предлагают для лечения

сахарного диабета. Сообщений на эту тему было немного, однако все они вызвали заслуженный интерес.

Исследователи из США H. Anhalt и L. Jahn, не отрицая огромные преимущества помповой инсулинотерапии в возможностях индивидуализации variability базального и болюсного введений инсулина со снижением риска развития тяжелых гипогликемических состояний, удобство и малоинвазивность для пациента данной формы введения инсулина, отметили: несмотря на эти преимущества, оптимальный контроль заболевания при использовании этого вида инсулинотерапии достигается не у всех пациентов. Фармакокинетические свойства современных аналогов инсулина не позволяют полностью имитировать физиологическую концентрацию эндогенного инсулина для утилизации углеводов. Задержка в достижении пика болюса инсулина при приеме пищи может затем создавать «отложенную» высокую концентрацию инсулина в крови. Более высокая скорость болюсного введения инсулина в помповой терапии предотвращает эту крайне нежелательную в клинической практике задержку. Измерение объема и скорости доставки болюсного инсулина различными инсулиновыми помпами проводилось с помощью стандартизированной гравиметрической измерительной системы. Описанные показатели оценивались в инсулиновых помпах Animas One Touch Ping, Medtronic Revel и Insulet OmniPod system. Был сделан вывод: болюсная доставка одинаковых объемов инсулина проводится в 8,5 раз быстрее помпой Animas One Touch Ping, чем Revel или OmniPod. Из этого исследования следует, что при современной помповой инсулинотерапии для болюсного введения назначаются более высокие дозы современных аналогов инсулина из-за того что они медленнее

достигают пика по сравнению с физиологической секрецией инсулина, а это может вызывать отсроченную нежелательную ги-

Animas Corporation, a Johnson and Johnson company и LifeScan Inc., a Johnson and Johnson company (Швейцария) предлагали вниманию участников ATTD – 2011 современные портативные приборы для самоконтроля гликемии, например, OneTouch® Brand Systems и инсулиновую помпу Animas® 2020 insulin pump с инфузионным набором Inset® infusion set. Данный продукт имеет ряд важных в клинической практике функций и соответствует требованиям, предъявляемым к самым современным инсулиновым помпам, в том числе зарегистрированным в России.



перинсулинемию в крови. Успешное развитие систем «замкнутого контура» в будущем требует создания более быстро действующих инсулинов или применения приборов и дозаторов, способных ускоренно адсорбировать инсулин. Технические возможности более быстрой доставки болюсного инсулина могут частично компенсировать недостатки фармакокинетики современных инсулинов, что приведет к улучшению гликемического контроля. Полученные данные требуют продолжения исследований.



Четвертая международная конференция «Высокие технологии в лечении сахарного диабета»

Bayer Consumer Care, Diabetes Care (Швейцария) представляла линейку не требующих кодировки портативных глюкометров, включая самые последние модели. Многие приборы этой компании зарегистрированы и разрешены к применению в России.

S. Blythe из Шотландии изучает влияние гематокрита на точность определения гликемии с помощью современных глюкометров. В докладе были показаны преимущества в точности определения гликемии электрохимическим методом с помощью системы OneTouch Verio system (LifeScan Scotland), которая имеет специальный механизм с алгоритмом компенсации измерения для нестандартных значений гематокрита при определении содержания глюкозы в плазме крови, независимо от уровня ге-

матокрита, по сравнению с другими глюкометрами.

Исследователи из Чехии J. Broz и соавт. в своем стендовом докладе доказывали клиническую эффективность, достоверность и своевременность отображения показателей гликемии (в том числе гипогликемии) у пациентов на помповой инсулинотерапии при ее продленном мониторинге в режиме реального времени с помощью системы Medtronic Diabetes Real-Time (RT)-Continuous Glucose Monitoring (CGM) sensor во время физических упражнений и вождения автомобиля.

Чешские ученые R. Chlup и соавт. в мультицентровых исследованиях изучали возможности нового глюкометра Calla, демонстрируя, что определяемые им концентрации глюкозы плазмы крови выражено коррелируют с результатами определения этих же показателей лабораторным анализатором Cobas Integra 400 Plus в различных клинических состояниях при СД 1 типа и СД 2 типа, что делает более оптимальным использование этого глюкометра

для мониторинга гликемии у пациентов в стационарных условиях по сравнению с лабораторными анализаторами.

T. Danne с коллегами (Германия) в рандомизированном мультицентровом исследовании у 24 детей в возрасте $10,8 \pm 3,8$ лет, страдающих СД 1 типа в течение $5,9 \pm 3,0$ лет и получающих помповую инсулинотерапию в течение $3,7 \pm 1,7$ лет, изучали клинические возможности новой инсулиновой помпы Paradigm Veo. Была доказана безопасность Paradigm Veo с функцией мониторинга гликемии в режиме реального времени и новой функцией автоматического отключения подачи инсулина в ответ на низкий уровень гликемии (Low glucose suspend – LGS) – для предотвращения развития тяжелых гипогликемических состояний. Исследование проводилось в течение 6 недель. Сравнивалось среднее количество гипогликемических эпизодов в группах детей на помповой инсулинотерапии с непрерывным мониторингом гликемии в режиме реального времени (Sensor-Augmented Pump Therapy – SAP) и у пациентов, получавших SAP + LGS. Выявлено достоверное уменьшение риска развития гипогликемических состояний за время исследования у пациентов с SAP + LGS без увеличения времени гипергликемии, развития ДКА и тяжелых гипогликемий в обеих группах.

AiMedics (Австралия) показывала прибор НуроМон® System – неинвазивное устройство для своевременного выявления ночной гипогликемии для пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа в возрасте от 10 до 25 лет. Общеизвестно, что тщательный контроль гликемии и снижение уровня HbA1c повышают количество гипогликемических состояний в 3 раза, а более половины эпизодов тяжелых гипогликемических состояний наступают ночью во время сна. В этой связи ночной мониторинг этого состояния становится особенно важным. С помощью специального неинвазивного и прикрепляемого на груди и простого в использовании и интерпретации результатов электромагнитного сенсора прибор НуроМон® System определяет гипогликемию и включает сигнал тревоги, эффективно обеспечивая безопасность пациента, страдающего СД 1 типа, тем самым предупреждая развитие тяжелой гипогликемии. Подобных неинвазивных детекторов гипогликемии в российской клинической практике, к сожалению, нет.

Инновационные разработки для скрининга и лечения осложнений сахарного диабета

Израильские ученые E. Atias и D. Atias разработали методику лечения диабетических язв стопы (развиваются у каждого четвертого пациента с СД) – самой распространенной причины ампутации стопы и ноги при сахарном диабете. Предложенная авторами BRH-система обеспечивает увеличение скорости кровотока комбинированным воздействием



Четвертая международная конференция «Высокие технологии в лечении сахарного диабета»

на область язвы ультразвуковыми волнами низкой интенсивности и низкочастотными электромагнитными полями (INFUSEC). Тепловые и нетепловые физические эффекты (резонанс) из-за комбинированного воздействия ультразвука и электрических полей повышают скорость кровотока, уменьшая мышечный спазм, повышая эластичность коллагеновых волокон и снижая воспалительную реакцию, способствуя более эффективному заживлению раневой поверхности и уменьшению болевого синдрома по сравнению с традиционными методами лечения.

Израильский ученый J. BenArie предложил эффективный и безопасный способ улучшения углеводного обмена и лечения ожирения при СД 2 типа с помощью электрода, имплантированного в стенку двенадцатиперстной кишки во время малотравматической хирургической процедуры и связанного с пульсовым генератором, находящимся подкожно. Когда пациент ест, пульсовый генератор управляет запрограммированные заранее электрические импульсы в электрод. У пациента возникает чувство более быстрого насыщения, в результате уменьшается объем желудка, улучшаются показатели гликемии и снижается вес практически без побочных эффектов. В будущем исследователь рассматривает возможность проводить малоинвазивный непрерывный мониторинг гликемии с помощью этой методики.

Исследователи из Румынии S. Fica и соавт. показали достоверное улучшение показателей жирового обмена у взрослых пациентов с ожирением после потери веса (удаления висцерального жира) в результате бариатрического хирургического лечения. Ирландскими учеными O. Giggins и соавт. продемонстрирована эффективность новой методики нейромышечной электрической стимуляции во время физиче-

ской нагрузки у пациентов с СД 2 типа для лечения нейропатии и скелетно-мышечных нарушений.

Помповая инсулиноterapia

Так же как и на прошлогодней конференции в Базеле, абсолютное большинство докладов было посвящено различным аспектам помповой инсулинотерапии и продленного непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени в клинической практике. Учеными из Словении N. Vratina и соавт. был представлен доклад, анализирующий успешный опыт 10-летнего лечения с помощью помповой инсулинотерапии детей с СД 1 типа. Кроме того, демонстрировались результаты многоцентровых исследований из Боснии и Герцеговины (A. Vajraktarevic и соавт.). Были показаны улучшение гликемического контроля, снижение количества гипогликемических состояний, снижение вариабельности гликемии и улучшение качества жизни детей при длительном применении помповой инсулинотерапии по сравнению с режимом базис-болюсного многократного интенсивного инъекционного введения инсулина. Эти данные были продемонстрированы при применении различных современных дозаторов.

Американец R. Bergental сделал обзорный доклад по применению шприц-ручек, помп, patch pumps и сенсоров у пациентов с СД 2 типа. Он привел данные обзорных американских исследований, свидетельствующих об улучшении контроля СД 2 типа при необходимости инсулинотерапии с началом использования шприц-ручек, еще большем улучшении гликемического контроля и качества жизни при СД 2 типа при помповой инсулинотерапии. В США 30% пациентов с СД 1 типа и менее 1% пациентов с СД 2 типа используют инсулиновые помпы. При этом докладчик отметил, что пилотные исследования

Фирма Medtronic (Швейцария, США) – мировой лидер в области разработки инновационных технологий в различных областях медицины – от профилактики до диагностики и мониторинга хронических болезней. Отделение Medtronic Diabetes разрабатывает и внедряет в клиническую практику переносные дозаторы инсулина – инсулиновые помпы и инфузионные наборы для доставки инсулина, приборы для ретроспективного и продолженного мониторинга гликемии в режиме реального времени. На стенде также демонстрировалась комбинация технологий введения инсулина



с помощью помпы и непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени – важный шаг к созданию искусственной поджелудочной железы – artificial pancreas. Особенно хочется отметить, что представленные на выставке помпы с визуализацией гликемии в режиме реального времени и возможностью отключения подачи инсулина при развитии гипогликемического состояния доступны в клинической практике эндокринолога в России.



Четвертая международная конференция «Высокие технологии в лечении сахарного диабета»

Dexcom Inc. (США) экспонировала незарегистрированную в нашей стране, но широко известную в мире систему продленного мониторинга гликемии в режиме реального времени – Seven® Plus system. Данный прибор совместим с инсулиновой помпой фирм Animas Corporation, a Johnson and Johnson company и Insulet Corporation, что делает эту компанию одним из лидеров в производстве устройств для непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени при помповой инсулинотерапии («открытый контур»).

показывают перспективность использования patch pumps именно при СД 2 типа, демонстрируя улучшение гликемического контроля у пациентов по сравнению с режимом многократных инъекций инсулина шприц-ручками.

Cellnovo Ltd. (Великобритания) продемонстрировала первую в мире инсулиновую микропомпу одноразового применения – patch pump, при создании которой применялась технология управления сенсорным дисплеем с помощью прикосновения пальца (без кнопок) – тачскрин (touchscreen). Прибор представляет собой новый стандарт инсулиновых помп в мире. На сегодняшний день это самая легкая в применении и самая маленькая помпа. Cellnovo Ltd. также продемонстрировала управляемый с помощью тачскрин-технологии глюкометр Handset, совместимый по обмену данных с новой помпой patch pump. Глюкометр выглядит как планшетный компьютер, собственно, он таковым и является, поскольку имеет расчетчик болюса, базу данных по дозам инсулина и гликемии в динамике и другие полезные функции.

Кроме того, было продемонстрировано, что применение мониторинга гликемии в режиме реального времени улучшает титрацию дозы инсулина по сравнению с многократным инвазивным динамическим самоконтролем с помощью глюкометра, в том числе и при СД 2 типа.

В настоящее время в разных странах мира тестируется большое количество patch pumps (резервуар инсулина и автоматизированная система помповой подачи) по сравнению с «многократными» помпами (Е. Cengiz и соавт., Израиль; Т. Danne и соавт., Германия). Некоторые patch pumps фиксируют только базальную подачу инсулина, другие – болюсную, некоторые – базис-болюсную подачу. По остроумному замечанию доктора L.G. Krinelke из Швейцарии, в высоких технологиях лечения СД в настоящее время имеет место восхождение новых звезд – «Соло микропомп». Во многих докладах отмечалось удобство применения одноразовых patch pumps, акцентировалась важная роль программного обеспечения – «калькулятора болюсов»,

встроенного в помпу и позволяющего автоматически рассчитывать дозу инсулина в зависимости от количества еды (прандиальные болюсы), и коррекционных болюсов на гипергликемию.

В стендовых докладах демонстрировались возможности различного программного обеспечения для инсулиновых дозаторов, например, PDM (Personal Diabetes Manager) для одноразовых инсулиновых помп OmniPod. Исследователями из Португалии С. Baptista и соавт. были продемонстрированы эффективность и безопасность помповой инсулинотерапии у пациента 27 лет, страдающего СД 1 типа с 5 лет, получающего длительную иммуносупрессию по поводу перенесенной трансплантации почки.

Традиционные лидеры в применении помповой инсулинотерапии в странах Восточной Европы, польские врачи А. Bossovski и соавт. представили на стенде очень интересную и клинически эффективную трехэтапную программу обучения детей с СД 1 типа, рассчитанную на возраст 8–12 лет, при переходе с инъекционной на помповую инсулинотерапию. А. Brandt и соавт. представили коллегам эффективность и безопасность лечения с помощью помповой инсулинотерапии ребенка с неонатальным сахарным диабетом с 1 до 2 месяцев. В это время ребенку было проведено генетическое обследование, выявившее мутацию гена KIR 6.2. Клиницистам планируется перевод ребенка с помповой инсулинотерапии на препараты сульфонилмочевины, но до этого времени у ребенка с помощью помповой инсулинотерапии был нормализован углеводный обмен, что, безусловно, очень важно и без возможности введения инсулина с помощью дозатора крайне трудно у детей раннего возраста. Кроме того, было продемонстрировано сохранение высокой потребности в инсулине на помповой терапии, от 0,7 до 1 Ед/кг



Четвертая международная конференция «Высокие технологии в лечении сахарного диабета»

в день, известное клиницистам для детей раннего возраста, находящихся на инсулинотерапии с помощью инъекций шприц-ручками. Эффективность и безопасность помповой инсулинотерапии для детей с СД 1 типа до 2 лет показали польские врачи К. Dzygalo и соавт., а для детей с 4 лет – немецкие исследователи М. Holder и соавт. Исследователи О. Cohen и соавт. из Израиля, доктора М.Е. Dominguez-Lopez и соавт. из Испании, S. Yasanbegovic и соавт. из Боснии и Герцеговины продемонстрировали важность использования пациентами на помповой инсулинотерапии функции калькулятора болюса для улучшения гликемического контроля при СД.

Уже традиционно врачи из Словении М. Socolic и соавт. и врачи из Италии R. Fresa и соавт. продемонстрировали клинические и социальные преимущества помповой инсулинотерапии по сравнению с режимом многократных инъекций инсулина у взрослых пациентов с СД 1 типа, в том числе в дебюте заболевания и при беременности, опираясь на данные различных мультицентровых исследований.

Польские исследователи V. Glovinska-Olszewska и соавт. доказали снижение факторов сердечно-сосудистого риска у подростков с СД 1 типа на помповой инсулинотерапии по сравнению с применением режима многократных инъекций инсулина.

На конференции были продемонстрированы первые результаты продолжающегося большого мультицентрового чешского исследования помповой инсулинотерапии по сравнению с интенсифицированной инсулинотерапией аналогами инсулина в режиме многократных инъекций для взрослых пациентов с СД 2 типа (J. Gruberova с соавторами). Было показано снижение требуемой ежедневной дозы инсулина и веса пациентов на помповой инсулинотерапии.

Непрерывный мониторинг концентрации гликемии в режиме реального времени

Непрерывный мониторинг гликемии в режиме реального времени значительно изменил уровень контроля СД и для пациента, и для врача. Доктор Н.Р. Chase из США сделал обзорный доклад о перспективах предотвращения гипогликемии на основе современных способов мониторинга гликемии в режиме реального времени. Клиническим возможностям этого мониторинга было посвящено много устных и постерных сообщений, но особый интерес вызвали стендовые доклады, демонстрировавшие инновационные неинвазивные способы продолженного определения гликемии в режиме реального времени. Швейцарские исследователи A. Caduff и соавт. представили созданную ими мультисенсорную систему для неинвазивного продленного мониторинга гликемии с одновременной фиксацией специальных сенсоров на левой и правой руках. Клиническое исследование системы проводилось на протяжении 16 дней у четырех пациентов с СД 1 типа в возрасте 43 ± 9 лет, ИМТ $24,5 \pm 3,7$ кг/кв. м, продолжительность СД 1 типа 22 ± 11 лет, уровнем HbA1c $7,7 \pm 0,5\%$. Показатели гликемии отдельно с левой и правой рук сравнивались с показателями гликемии, определяемой лабораторно в динамике. Были получены обнадеживающие данные, свидетельствующие о почти полном совпадении лабораторных показателей гликемии с данными системы и о достоверно неразличимых данных с правой и левой рук. Это значит, что исследователям удалось создать надежный неинвазивный сенсор для определения гликемии в динамике. Исследователи после доработки намерены предложить промышленную модель системы.

Небольшие компании Diasend/Aidera AB (Швеция), Med Trust Handelsges m.b.H. (Австрия) и Ypsomed A.G. (Швейцария), которые приняли участие в выставке, занимаются комплектацией и производством систем, созданием программного обеспечения для инсулиновых помп и мониторинга гликемии, поддержкой соответствующих веб-сайтов; маркетинговой поддержкой и продажей большинства современных шприц-ручек и игл для них, глюкометров, инсулиновых помп и мониторов гликемии; расходных материалов к ним, поддержкой инновационных проектов и разработок в описанных областях. Эти компании также занимаются просветительскими проектами в диabetологии.



Чешские ученые R. Chlup и соавт. показали клиническое значение индивидуализации расчета гликемических индексов продуктов с помощью системы непрерывного мониторинга гликемии.

Международной исследовательской группой из Израиля и США (А. Gal и соавт.) был продемонстрирован неинвазивный инновационный прибор для мониторинга гликемии в режиме реального времени GlucoTrack, закрепляемый в виде неинвазивного датчика на коже и требующий инвазивной калибровки глюкометром



Четвертая международная конференция «Высокие технологии в лечении сахарного диабета»

только в течение первых двух часов при инициации мониторинга. Затем показатели гликемии отображаются на специальном портативном мониторе до 22 дней, не требуя дополнительных инвазивных определений гликемии для калибровки. Кроме того, была показана точность показателей определяемой гликемии в динамике, сопоставимая с другими современными мониторами, определяющими уровень HbA1c в режиме реального времени, но требующими ежедневной многократной инвазивной калибровки. Эти возможности при появлении промышленной модели прибора в будущем делают его наиболее привлекательным для мониторинга гликемии в режиме реального времени для людей, страдающих СД.

ResMed Europe (Норвегия), стенд которой также был на выставке, является признанным лидером в разработке и внедрении в клиническую практику неинвазивных медицинских приборов для скрининга, лечения и ведения пациентов с нарушениями дыхания во время сна (sleep disordered breathing – SDB) и других нарушений дыхания. Данные приборы можно было увидеть на стенде компании. Можно было также ознакомиться со спонсируемыми фирмой образовательными и научными проектами для врачей.

Исследователь из Ирана Н. Ghourchian продемонстрировал созданный им инновационный неинвазивный биосенсор для мониторинга гликемии глю-

кооксидным методом с помощью магнитного поля в аминокарбоновых нанотрубках.

Немецкие исследователи С. Hasslacher и соавт. доказали эффективность и безопасность сенсоров для исследования гликемии, имплантированных субконъюнктивально.

Исследователи R. Hanas и соавт. из Швеции, анализируя данные Шведского национального регистра пациентов с СД, показали, что, несмотря на интенсивное лечение СД 1 типа, из 40 тыс. больных 7200 человек (18%) имеют плохой контроль заболевания (HbA1c более 9%) с высоким риском формирования диабетических осложнений. У этих пациентов применялся мониторинг гликемии в режиме реального времени в течение года, что привело к снижению HbA1c на 2% у 26% пациентов и на 1% – у 50% пациентов из 7200 человек с неудовлетворительным контролем гликемии. У 24% пациентов из 7200 человек с плохим контролем заболевания применение мониторинга гликемии в режиме реального времени не привело к улучшению показателей HbA1c. Авторы подсчитали, сколько клинических случаев диабетической ретинопатии, нефропатии, ампутации голени в результате периферической нейропатии, эпизодов тяжелых гипогликемий, инфарктов миокарда было предотвращено в результате улучшения гликемического контроля у 76% пациентов, сравнили затраты на проведение мониторинга гликемии и лечение осложнений СД 1 типа. При внедрении непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени в клиническую практику ведения пациентов с плохим контролем СД 1 типа была получена поистине фантастическая экономия средств в размере 41,7 млн долларов США. Этого удалось добиться благодаря тому, что не возникло необходимости лечить тяжелые осложнения СД 1 типа у данных пациентов.

Гестационный диабет

В этой секции программы сообщения были посвящены различным темам. Речь шла не только о применении помповой инсулинотерапии и непрерывного продленного мониторинга гликемии для улучшения компенсации гестационного СД у беременных, но и об опыте медикаментозной терапии для улучшения исходов беременности и родов для матери и ребенка. Об успешном опыте компенсации гестационного СД без побочных эффектов с помощью использования адекватных доз метформина на фоне улучшения самоконтроля и снижения веса доложили S. Belemkar и соавт. из Индии и А.М. Bertini и соавт. из Бразилии. Исследовательская группа А.М. Bertini и соавт. также показала, что новорожденные от матерей с гестационным СД, получавших метформин, имеют лучшие показатели гликемии и веса в первые часы после рождения по сравнению с новорожденными от матерей на глибенкламиде.

Доктор L. Jovanovic и соавт. из США доказали клиническую эффективность более частого – до еженедельного – определения уровня HbA1c у беременных женщин при развитии гестационного СД.

Самоконтроль гликемии

Особенно много сообщений было посвящено всегда актуальной проблеме гипогликемии при СД. Большие доклады, представляющие обзоры научной литературы на эту тему, представили Р.Е. Sruyer из США и S. Heller из Великобритании. Американская диабетическая ассоциация (ADA) в определении гипогликемии при СД называет «все эпизоды патологически низкого уровня глюкозы в плазме крови, которые могут потенциально нанести вред здоровью человека*». Так как гипогликемические симптомы развиваются динамично, невозможно основываться только на



Четвертая международная конференция «Высокие технологии в лечении сахарного диабета»

концентрации глюкозы плазмы в верификации гипогликемии. Тем не менее ADA рекомендует считать риском развития гипогликемического состояния с высокой вероятностью определяемое при самоконтроле гликемии значение глюкозы плазмы крови менее или равное 3,9 ммоль/л. При обучении пациентов, если определяется это значение, регламентируются следующие дальнейшие действия: новое определение гликемии через короткое время, прекращение физической активности и вождения автомобиля до повышения уровня гликемии, прием легко усвояемых углеводов и в дальнейшем изменение сахароснижающей терапии. Существуют критические мнения, согласно которым необходимо изменить уровень в 3,9 ммоль/л как критический в отношении гипогликемии в сторону его повышения до 4–4,5 ммоль/л или, наоборот, понижения до 3,5 ммоль/л с учетом данных непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени. Однако на сегодняшний день показатель 3,9 ммоль/л принят большинством клиницистов**.

Участники конференции широко обсуждали роль вариабельности гликемии, ее связь с развитием осложнений СД. Доктор J.H. DeVries из Нидерландов в обзорном докладе, посвященном этой проблеме, предложил включить в показатели компенсации углеводного обмена при СД среднюю абсолютную вариабельность гликемии как «золотой стандарт» для оценки степени вариабельности глюкозы крови.

В постерных сообщениях широко обсуждались проблемы самоконтроля у пациентов, страдающих СД 2 типа, на инсулинотерапии и без нее. В докладах (К. Barnard и соавт., Великобритания; J. Bazang

и соавт., Филиппины; A. Ceriello и соавт., США) отмечалась важность проведения самоконтроля гликемии у всех пациентов с СД 2 типа для улучшения показателей углеводного обмена, а также определение уровня гликемии натошак в популяционных исследованиях для скрининга СД. Обсуждались трудности при внедрении самоконтроля гликемии при СД 2 типа, такие как развитие депрессий и повышение тревожности у пациентов.

Исследователями из США А. Chan и соавт. был представлен доклад по моделированию профиля гликемии с помощью гипергликемических, эугликемических и гипогликемических клэмпов у пациентов с СД 1 типа для улучшения чувствительности определения гипогликемических состояний, что имеет огромное значение для эффективной и безопасной работы системы помповой инсулинотерапии с одновременным мониторингом гликемии в режиме реального времени. Немецкими исследователями G. Freckmann и соавт. была исследована зависимость между точностью определения значений гликемии, объемом исследуемой капли крови и длительностью исследования в современных глюкометрах. Было отмечено клинически значимое искажение результатов гликемии при уменьшении объема исследуемой крови и длительности ее инкубации.

Высокие технологии расширяют возможности для здорового активного образа жизни пациентов с сахарным диабетом

В этой секции, которая ярко отражает гуманистическую направленность научно-практических исследований, облегчающих жизнь пациентов, страдающих



Novo Nordisk (Дания) не нуждается в особом представлении российским эндокринологом. На выставке экспонировалось ее израильское подразделение, демонстрировавшее не только современные инсулины для лечения сахарного диабета, но и инновационные препараты для заместительной терапии при лечении нарушений гомеостаза, роста. Кроме того, вниманию участников конференции были представлены спонсируемые фирмой проекты, поддерживающие научные исследования и социальные программы.

СД, хочется выделить стендовый доклад врачей Г. Бабиной и Ю. Мирошникова из Института семейной медицины города Киева (Украина) об успешном восхождении на Эверест в 2009 г. украинской экспедиции альпинистов, в составе которой было 3 спортсмена 21–25 лет, страдающих СД 1 типа с детства в течение 7–18 лет. Двое из них были на помповой инсулинотерапии, а один –

* Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a Report from the American Diabetes Association Workgroup on hypoglycemia // Diabetes Care. Vol. 28. 2005. № 5. P. 1245–1249.

** Cryer P.E. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? // Diabetologia. Vol. 52. 2009. № 1. P. 35–37.



Четвертая международная конференция «Высокие технологии в лечении сахарного диабета»

на болус-базисной инсулинотерапии с помощью шприц-ручек и инсулинов глулизин, гларгин. Экспедиция продолжалась 6 месяцев. До ее начала уровень HbA1c у спортсменов с СД 1 типа был от 6,2 до 7,7%, после окончания – 7–8,5%. Отмечено интенсивное снижение потребности в инсулине, особенно в базальном, – на 2–5%, у спортсменов с СД 1 типа во время экспедиции независимо от способа инсулинотерапии, расцененное как следствие интенсивных физических нагрузок, так и условий высокогорья. Симптомы горной болезни у альпинистов, страдающих СД 1 типа, были умеренными: легкая диспепсия, психологическая нестабильность, усиление лабильности гликемии. Этот доклад демонстрирует возможности для хорошо компенсированных пациентов с СД 1 типа вести активный образ жизни, в том числе зани-

маться экстремальными видами спорта, без ограничений по сравнению со здоровыми людьми.

Некоторые негативные психологические последствия инициации непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени, требующие дополнительных психологических тренингов, у взрослых пациентов с СД 1 типа отметили чешские психологи и врачи V. Fejfarova и соавт.

Английские врачи Z. Gluvic и соавт. в большом мультицентровом исследовании показали преимущества применения аналогов инсулина по сравнению с человеческими инсулинами у взрослых пациентов с СД 2 типа.

Иммуномодуляция, иммунотерапия и стволовые клетки при лечении сахарного диабета

Китайские ученые D. He и соавт. показали, что мезенхимальные

стволовые клетки, полученные из пуповинной крови, модифицированные с помощью гена Pdx-1, могут дифференцироваться в инсулин-продуцирующие клетки in vitro. Внедрение гена в мезенхимальные стволовые клетки (MSC) проводилось с помощью аденовирусов (ADxsi) и цитомегаловирусов (CMV). Полученная комбинация клеток ADxsi-CMV-PDX1 при воздействии с цитокинами могла дифференцировать MSC в клетки, схожие с островковыми бета-клетками. Эти клетки в эксперименте секретировали инсулин и С-пептид, уровень которых повышался при стимуляции глюкозой.

Кроме того, в этой секции широко обсуждались исследования по индукции иммунотолерантности, иммуномодуляции и иммунотерапии в доклинической и раннеклинических фазах сахарного диабета. ☺

Вместо заключения

Все участники конференции получили прекрасно изданную книгу ATTD – 2010 Yearbook под редакцией научных организаторов и координаторов конференции профессоров Моше Филиппа и Тадея Баттелино. В этой книге по всем темам прошлогодней конференции представлены абстракты статей из ведущих мировых медицинских научных журналов. К слову, ко многим из этих журналов врачи из России не имеют свободного доступа. Огромной ценностью сборника материалов ATTD – 2010 также является то, что структурированные по темам абстракты статей сопровождаются подробными комментариями всемирно известных специалистов – участников и докладчиков конференции.

Более подробно о событиях IV Международной конференции «Высокие технологии в лечении сахарного диабета – ATTD – 2011», состоявшейся 16–19 февраля 2011 г. в Лондоне, Великобритания, а также об абстрактах, тезисах устных и постерных докладов и содержании ATTD – 2010 Yearbook можно узнать в Интернете по ссылке <http://www2.kenes.com/attd/sci/Pages/ATTD2011yearbook.aspx>.

V Международная конференция «Высокие технологии в лечении сахарного диабета – ATTD – 2012» состоится в Барселоне, Испания, с 8 по 11 февраля 2012 г.



Литература

Г.Р. ГАЛСТЯН, И.Ю. ДЕМИДОВА, Т.Л. КУРАЕВА

Клинический опыт применения аналога инсулина ультракороткого действия аспарт (НовоРапид®) – препарата для всех возрастов и периодов жизни

1. Kurtzhals P., Schäffer L., Sørensen A., Kristensen C., Jonassen I., Schmid C., Trub T. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use // *Diabetes*. Vol. 49. 2000. № 6. P. 999–1005.
2. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. Writing team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group // *JAMA*. Vol. 290. 2003. № 16. P. 2159–2167.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 4-е изд., доп. М., 2009. 104 с.
4. Home P.D., Hallgren P., Usadel K.H., Sane T., Faber J., Grill V., Friberg H.H. Pre-meal insulin aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* Vol. 71. 2006. № 2. P. 131–139.
5. Brunner G.A., Hirschberger S., Sendlhofer G., Wutte A., Ellmerer M., Balent B., Schaupp L., Krejs G.J., Pieber T.R. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus // *Diabet. Med.* Vol. 17. 2000. № 5. P. 371–375.
6. Howard C.P. Insulin aspart improves glycemic control in diabetes mellitus patients during a clinical experience program // *American Diabetes Association 64th Annual Scientific Sessions (Orlando, Florida, USA, June 4–8, 2004): Novo Nordisk book of abstracts*. 2004. Abstract № 1992. P. 8.
7. Heller S.R., Colagiuri S., Vaaler S., Wolffenbuttel B.H.R., Koelendorf K., Friberg H.H., Windfeld K., Lindholm A. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes // *Diabet. Med.* Vol. 21. 2004. № 7. P. 769–775.
8. NovoRapid insulin aspart. Product information // www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000258/human_med_000935.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true.
9. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата НовоРапид® (NovoRapid®) // <http://medi.ru/doc/050304.htm>
10. Bode B.W. Comparison of pharmacokinetic properties, physiochemical stability and pump compatibility of three rapid-acting insulin analogs: aspart, lispro and glulisine // *Endocrine Practice*. 2010 // www.metapress.com/content/35xj6466350v140k/?p=5ed5c1e02d794623b46a5330981a435b&pi=8
11. Novolog [package insert]. Princeton, N.J.: Novo Nordisk A/S, 2010.
12. Weinzimer S.A., TERNAND C., Howard C., Chang C.-T., Becker D.J., Laffel L.M.B. A Randomized Trial Comparing Continuous Subcutaneous Insulin Infusion of Insulin Aspart Versus Insulin Lispro in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 31. 2008. № 2. P. 210–215.
13. Di Bartolo P., Pellicano F., Scaramuzza A., Sardu C., Casetti T., Bosi E., Miselli V., Brandolini S., Fabbri T., Meandri P., Cannatà F. Better postprandial glucose stability during continuous subcutaneous infusion with insulin aspart compared with insulin lispro in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* Vol. 10. 2008. № 6. P. 495–498.
14. Bode B., Weinstein R., Bell D., McGill J., Nadeau D., Raskin P., Davidson J., Henry R., Huang W.-C., Reinhardt R.R. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 25. 2002. № 3. P. 439–444.
15. Poulsen C., Langkjær L., Worsøe C. Precipitation of insulin products used for continuous subcutaneous insulin infusion // *Diabetes Technol. Ther.* Vol. 7. 2005. № 1. P. 142–150.
16. Poulsen C., Langkjær L., Worsøe C. Precipitation of insulin aspart and insulin glulisine products used for continuous subcutaneous insulin infusion // *Diabetes Technol. Ther.* Vol. 9. 2007. № 1. P. 26–35.
17. Kerr D., Morton J., Whately-Smith C., Everett J., Begley J.P. Laboratory-based non-clinical comparison of occlusion rates using three rapid-acting insulin analogs in continuous subcutaneous insulin infusion catheters using low flat rates // *J. Diabetes Sci. Technol.* Vol. 2. 2008. № 3. P. 450–455.
18. Danne T., Råstam J., Odendahl R., Näge A., Schimmel U., Szczepanski R., Moeller J., Deiss D. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes // *Pediatric Diabetes*. Vol. 8. 2007. № 5. P. 278–285.
19. Danne T., Aman J., Schober E., Deiss D., Jacobsen J.L., Friberg H.H., Jensen L.H. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 26. 2003. № 8. P. 2359–2364.
20. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control // *Endocr. Pract.* Vol. 15. 2009. № 6. P. 540–559.
21. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации) / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // *Сахарный диабет*. 2010. Спецвыпуск. С. 9–16.
22. Holman R.R., Farmer A.J., Davies M.J., Levy J.C., Darbyshire J.L., Keenan J.F., Paul S.K. for the 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* Vol. 361. 2009. № 18. P. 1736–1747.
23. Pfützner A., Forst T. Intensifying with prandial insulin // *Int. J. Clin. Pract.* Vol. 63. 2009. Suppl. s164. P. 11–14.
24. Bretzel R.G., Arnolds S., Medding J., Linn T. A direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin, and human premix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 27. 2004. № 5. P. 1023–1027.
25. Aagren M., Luo W., Moës E. Healthcare utilization changes in relation to treatment intensification with insulin aspart in patients with type 2 diabetes. Data from a large US managed-care organization // *J. Med. Econ.* Vol. 13. 2010. № 1. P. 16–22.



Литература

26. Palmer J.L., Goodall G., Nielsen S., Kotchie R.W., Valentine W.J., Palmer A.J., Roze S. Cost-effectiveness of insulin aspart versus human soluble insulin in type 2 diabetes in four European countries: subgroup analyses from the PREDICTIVE study // *Curr. Med. Res. Opin.* Vol. 24. 2008. № 5. P. 1417–1428.
27. European Diabetes Working party for older people 2000–2003. Clinical Guidelines for type 2 Diabetes mellitus.
28. Miyashita Y., Nishimura R., Nemoto M., Matsudaira T., Kurata H., Yokota T., Yokota K., Tojo K., Utsunomiya K., Tajima N. Prospective randomized study for optimal insulin therapy in type 2 diabetic patients with secondary failure // *Cardiovasc. Diabetol.* Vol. 7. 2008. Art. № 16.
29. Kroner R., Schütte C., Heise T. The rapid-acting properties of insulin aspart are preserved in elderly people with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* Vol. 11. 2009. № 1. P. 41–44.
30. Marouf E., Sinclair A.J. Use of short-acting insulin aspart in managing older people with diabetes // *Clin. Interv. Aging.* 2009. № 4. P. 187–190.
31. Sibai B.M., Caritis S.N., Hauth J.C., MacPherson C., VanDorsten J.P., Klebanoff M., Landon M., Paul R.H., Meis P.J., Miodovnik M., Domrowski M.P., Thurnau G.R., Moawad A.H., Roberts J. for the National Institute of Child Health Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 183. 2000. № 6. P. 1520–1524.
32. Jolly M.C., Sebire N.J., Harris J.P., Regan L., Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* Vol. 111. 2003. № 1. P. 9–14.
33. Casson I.F., Clarke C.A., Howard C.V., McKendrick O., Pennycook S., Pharoah P.O.D., Platt M.J., Stanisstreet M., van Velszen D., Walkinshaw S. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study // *BMJ.* Vol. 315. 1997. № 7103. P. 275–278.
34. Jensen D.M., Damm P., Ovesen P., Mølsted-Pedersen L., Beck-Nielsen H., Westergaard J.G., Moeller M., Mathiesen E.R. Microalbuminuria, preeclampsia and preterm delivery in pregnant women with type 1 diabetes - results from a nation-wide Danish study // *Diabetes Care.* Vol. 33. 2010. № 1. P. 90–94.
35. Temple R.C., Aldridge V., Stanley K., Murphy H.R. Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type I diabetes // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* Vol. 113. 2006. № 11. P. 1329–1332.
36. Hawthorne G., Robson S., Ryall E.A., Sen D., Roberts S.H., Platt M.P.W. Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: Results of the northern diabetic pregnancy audit 1994 // *BMJ.* Vol. 315. 1997. № 7103. P. 279–281.
37. Temple R., Aldridge V., Greenwood R., Heyburn P., Sampson M., Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study // *BMJ.* Vol. 325. 2002. № 7375. P. 1275–1276.
38. Cornblath M., Hawdon J.M., Williams A.F., Aynsley-Green A., Ward-Platt M.P., Schwartz R., Kalhan S.C. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds // *Paediatrics.* Vol. 105. 2000. № 5. P. 1141–1145.
39. American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes // *Diabetes Care.* Vol. 26. 2003. Suppl. 1. P. s91–s93.
40. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2009 // www.idf.org/webdata/docs/Pregnancy_EN_RTP.pdf.
41. Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. RCOG Press: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2008 // www.guidance.nice.org.uk/CG63.
42. Moses R.G., Lucas E.M., Knights S. Gestational diabetes mellitus. At what time should the postprandial glucose level be monitored? // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* Vol. 39. 1999. № 4. P. 457–460.
43. Sivan E., Weisz B., Homko C.J., Reece E.A., Schiff E. One or two hours postprandial glucose measurements: are they the same? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 185. 2001. № 3. P. 604–607.
44. De Veciana M., Major C.A., Morgan M.A., Asrat T., Toohey J.S., Lien J.M., Evans A.T. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy // *N. Engl. J. Med.* Vol. 133. 1995. № 19. P. 1237–1241.
45. Mathiesen E.R., Kinsley B., Amiel S.A., Heller S., McCance D., Duran S., Bellaire S., Raben A. on behalf of the Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Maternal glycaemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: A randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women // *Diabetes Care.* Vol. 30. 2007. № 4. P. 771–776.
46. Hod M., Damm P., Kaaja R., Visser G.H.A., Dunne F., Demidova I., Hansen A.-S.P., Mersebach H., Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 198. 2008. № 2. P. 186.e1 – 186.e7.
47. Lloyd A., Townsend C., Munro V., Twenac N., Nielsen S., Holman A. Cost-effectiveness of insulin aspart compared to human insulin in pregnant women with type 1 diabetes in the UK // *Curr. Med. Res. Opin.* Vol. 25. 2009. № 3. P. 599–605.
48. Pettitt D.J., Ospina P., Kolaczynski J.W., Jovanovic L. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus // *Diabetes Care.* Vol. 26. 2003. № 1. P. 183–186.
49. Mukhopadhyay A., Farrell T., Fraser R.B., Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 197. 2007. № 5. P. 447–456.
50. Tamás Gy., Marre M., Astorga R., Dedov I., Jacobsen J., Lindholm A., Insulin Aspart Study Group. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* Vol. 54. 2001. № 2. P. 105–114.
51. Doyle E.A. (Boland), Weinzimer S.A., Steffen A.T., Ahern J.A.H., Vincent M., Tamborlane W.V. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine // *Diabetes Care.* Vol. 27. 2004. № 7. P. 1554–1558.



Литература

А.М. МКРТУМЯН, А.Н. ОРАНСКАЯ

Техника инъекций инсулина, или Как правильно подобрать иглу

1. Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J. Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type 2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* Vol. 155. 2006. № 4. P. 615–622.
2. Diabetes Atlas. Fourth edition / International Diabetes Federation, 2009.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Практическое руководство для врачей. М.: Дипак, 2010. 92 с.
4. Заболеваемость населения социально-значимыми болезнями (зарегистрировано больных с диагнозом, установленным впервые в жизни) (данные Минздравсоцразвития России, расчет Росстата) // www.gks.ru.
5. Мкртумян А.М. Саксаглиптин открывает новые возможности эффективного и безопасного контроля гликемии у больных сахарным диабетом типа 2 // *Фарматека.* 2010. № 16. С. 16–20.
6. De Meijer P.H.E.M., Lutterman J.A., van Lier H.J.J., van't Laar A. The variability of the absorption of subcutaneously injected insulin; effect on injection technique and relation with brittleness // *Diabet. Med.* Vol. 7. 1990. № 6. P. 499–505.
7. Strauss K., De Gols H., Letondeur C., Matyjaszczyk M., Frid A. The second injection technique event (SITE), May 2000, Barcelona // *Pract. Diab. Int.* Vol. 19. 2002. № 1. P. 17–21.
8. Strauss K., De Gols H., Hannet I., Partanen T.M., Frid A. A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes // *Pract. Diab. Int.* Vol. 19. 2002. № 3. P. 71–76.
9. Gibney M.A., Arce C.H., Byron K.J., Hirsch L.J. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations // *Curr. Med. Res. Opin.* Vol. 26. 2010. № 6. P. 1519–1530.
10. Seidenari S., Giusti G., Bertoni L., Magnoni C., Pellacani G. Thickness and echogenicity of the skin in children as assessed by 20-MHz ultrasound // *Dermatology.* Vol. 201. 2000. № 3. P. 218–222.
11. Polak M., Beregszaszi M., Belarbi N., Benali K., Hassan M., Czernichow P., Tubiana-Rufi N. Subcutaneous or intramuscular injections of insulin in children. Are we injecting where we think we are? // *Diabetes Care.* Vol. 19. 1996. № 12. P. 1434–1436.
12. Vaag A., Handberg A., Lauritzen M., Henriksen J.E., Pedersen K.D., Beck-Nielsen H. Variation in absorption of NPH insulin due to intramuscular injection // *Diabetes Care.* Vol. 13. 1990. № 1. P. 74–76.
13. Tubiana-Rufi N., Belarbi N., Du Pasquier-Fediaevsky L., Polak M., Kakou B., Leridon L., Hassan M., Czernichow P. Short needles (8 mm) reduce the risk of intramuscular injections in children with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* Vol. 22. 1999. № 10. P. 1621–1625.
14. Hofman P.L., Lawton S.A., Peart J.M., Holt J.A., Jefferies C.A., Robinson E., Cutfield W.S. An angled insertion technique using 6-mm needles markedly reduces the risk of intramuscular injections in children and adolescents // *Diabet. Med.* Vol. 24. 2007. № 12. P. 1400–1405.
15. Birkebaek N.H., Solvig J., Hansen B., Jorgensen C., Smedegaard J., Christiansen J.S. A 4-mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults // *Diabetes Care.* Vol. 31. 2008. № 9. P. 665–677.
16. Kreugel G., Beijer H.J.M., Kerstens M.N., ter Maaten J.C., Sluiter W.J., Boot B.S. Influence of needle size on metabolic control and patient acceptance // *Eur. Diabetes Nurs.* Vol. 4. 2007. № 2. P. 51–55.
17. Schwartz S., Hassman D., Shelmet J., Sievers R., Weinstein R., Liang J., Lyness W. A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a 31 gauge x 6mm needle versus a 29 gauge x 12.7mm needle in obese patients with diabetes mellitus // *Clin. Ther.* Vol. 26. 2004. № 10. P. 1663–1678.
18. Frid A., Linde B. Where do lean diabetics inject their insulin? A study using computed tomography // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.).* Vol. 292. 1986. № 6536. P. 1638.
19. Jamal R., Ross S.A., Parkes J.L., Pardo S., Ginsberg B.H. Role of injection technique in use of insulin pens: prospective evaluation of a 31-gauge, 8mm insulin pen needle // *Endocr. Pract.* Vol. 5. 1999. № 5. P. 245–250.
20. Van Doorn L.G., Alberda A., Lytzen L. Insulin leakage and pain perception with NovoFine 6 mm and NovoFine 12 mm needle lengths in patients with type 1 or type 2 diabetes // *Diabet. Med.* Vol. 15. 1998. Suppl. 1. P. S50.
21. Clauson P.G., Linde B. Absorption of rapid-acting insulin in obese and nonobese NIIDM patients // *Diabetes Care.* Vol. 18. 1995. № 7. P. 986–991.
22. Kreugel G., Keers J.C., Jongbloed A., Verweij-Gjaltema A.H., Wolfenbuttel B.H.R. The influence of needle length on glycemic control and patient preference in obese diabetic patients // *Diabetes.* Vol. 58. 2009. Suppl. 1. Abstract 440-P.
23. Strauss K., Hannet I., McGonigle J., Parkes J.L., Ginsberg B., Jamal R., Frid A. Ultra-short (5 mm) insulin needles: trial results and clinical recommendations // *Pract. Diab. Int.* Vol. 16. 1999. № 7. P. 218–222.
24. Ahern J., Mazur M.L. Site rotation // *Diabetes Forecast.* Vol. 54. 2001. № 4. P. 66–68.
25. Bantle J.P., Weber M.S., Rao S.M., Chattopadhyay M.K., Robertson R.P. Rotation of the anatomic regions used for insulin injections day-to-day variability of plasma glucose in type 1 diabetic subjects // *JAMA.* Vol. 263. 1990. № 13. P. 1802–1806.
26. Davis E.D., Chesnaky P. Site rotation...taking insulin // *Diabetes Forecast.* Vol. 45. 1992. № 3. P. 54–56.
27. Diagram courtesy of Lourdes Saez-de Ibarra and Ruth Gaspar, Diabetes Nurses and Specialist Educators of La Paz Hospital, Madrid, Spain.



Литература

А.Н. ОРАНСКАЯ

Производные сульфонилмочевины: микронизированная форма глибенкламида – «золотой стандарт» второй линии терапии СД

1. Diabetes Atlas. Fourth edition / International Diabetes Federation, 2009.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Практическое руководство для врачей. М.: Дипак, 2010. 92 с.
3. Здоровье России. Атлас / Под ред. Л.А. Бокерия. М.: НИЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2009.
4. Мкртумян А.М. Саксаглиптин открывает новые возможности эффективного и безопасного контроля гликемии у больных сахарным диабетом типа 2 // Фарматека. 2010. № 16. С. 16–20.
5. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus // Diabet. Med. Vol. 16. 1999. № 9. P. 716–730.
6. Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // J. Clin. Invest. Vol. 104. 1999. № 6. P. 787–794.
7. Guillausseau P.-J. Therapeutic agents aimed at improving insulin secretion // Medicographia. V. 27. 2005. № 4. P. 326–330.
8. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S., Kojima Y., Furuyoshi N., Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study // Diab. Res. Clin. Pract. Vol. 28. 1995. № 4. P. 103–117.
9. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. Vol. 329. 1993. № 14. P. 977–986.
10. Reichard P., Nilsson B.-Y., Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. Vol. 329. 1993. № 5. P. 304–309.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. Vol. 352. 1998. № 9131. P. 837–853.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. Vol. 352. 1998. № 9131. P. 854–865.
13. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E., Davis M.D., DeMets D.L. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy // JAMA. Vol. 260. 1988. № 19. P. 2864–2871.
14. Chase H.P., Jackson W.E., Hoops S.L., Cockerham R.S., Archer P.G., O'Brien D. Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes // JAMA. Vol. 261. 1989. № 8. P. 1155–1160.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2008 // Diabetes Care. Vol. 31. 2008. Suppl. 1. P. S12–S54.
16. Little R.R., Rohlfing C.L., Wiedmeyer H.-M., Myers G.L., Sacks D.B., Goldstein D.E. The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): a five-year progress report // Clin. Chem. Vol. 47. 2001. № 11. P. 1985–1992.
17. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2010. С. 9.
18. Rewers M., Hamman R.F. Risk factors for non-insulin-dependent diabetes // Diabetes in America / Ed. by M.I. Harris, C.C. Cowie, M.P. Stern, E.J. Boyko, G.E. Reiber, P.H. Bennet. 2nd ed. National Institutes of Health, Bethesda, 1995. P. 179–220.
19. Pories W.J., Swanson M.S., MacDonald K.G., Long S.B., Morris P.G., Brown B.M., Barakat H.A., deRamon R.A., Israel G., Dolezal J.M., Dohm L. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus // Ann. Surg. Vol. 222. 1995. № 3. P. 339–352.
20. Sjöström L., Lindroos A.-K., Peltonen M., Torgerson J., Bouchard C., Carlsson B., Dahlgren S., Larsson B., Narbro K., Sjöström C.D., Sullivan M., Wedel H., the Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery // N. Engl. J. Med. Vol. 351. 2004. № 26. P. 2683–2693.
21. Dixon J.B., O'Brien P.E., Playfair J., Chapman L., Schachter L.M., Skinner S., Proietto J., Bailey M., Anderson M. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial // JAMA. Vol. 299. 2008. № 3. P. 316–323.
22. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin // N. Engl. J. Med. Vol. 334. 1996. № 9. P. 574–583.
23. DeFronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. Vol. 333. 1995. № 9. P. 541–549.
24. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N. Engl. J. Med. Vol. 346. 2002. № 6. P. 393–403.
25. Shaw J.S., Wilmot R.L., Kilpatrick E.S. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing // Diabet. Med. Vol. 24. 2007. № 10. P. 1160–1163.
26. Aguilar-Bryan L., Nichols C.G., Wechsler S.W., Clement J.P. 4th, Boyd A.E. 3rd, Gonzalez G., Herrera-Sosa H., Nguy K., Bryan J., Nelson D.A. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion // Science. Vol. 268. 1995. № 5209. P. 423–426.
27. Gribble F.M., Tucker S.J., Seino S., Ashcroft F.M. Tissue specificity of sulfonylurea: studies on cloned cardiac and beta cell K (ATP) channels // Diabetes. Vol. 47. 1998. № 9. P. 1412–1418.
28. Ashcroft F.M., Gribble F.M. Tissue-specific effects of sulfonylureas: Lessons from studies of cloned K_{ATP} channels // J. Diabetes Complication. Vol. 14. 2000. № 4. P. 192–196.
29. Meneilly G.S., Bryer-Ash M., Elahi D. The effect of glyburide on beta-cell sensitivity to glucose-dependent insulinotropic polypeptide // Diabetes Care. Vol. 16. 1993. № 1. P. 110–114.
30. Sandberg E., Nylen A. et al. Synergistic effects of GIP and glibenclamide on insulin and somatostatin secretion // Diabetologia. Vol. 35. 1992. Suppl. 1. P. A85.
31. Kolterman O.G., Gray R.S., Shapiro G., Scarlett J.A., Griffin J., Olefsky J.M. The acute and chronic effects of sulfonylurea therapy in type II diabetic subjects // Diabetes. Vol. 33. 1984. № 4. P. 346–354.
32. Tankova T., Koev D., Karapeeva M. Insulin receptors in diabetics with secondary failure to sulphonylureas, treated with insulin and with combination of insulin + glibenclamide / IV Intern. Symposium on Insulin Receptors and Insulin Action. Molecular and Clinical Aspects. Verona, Italy, September, 1990. P. 204.



Литература

33. *Group L.C.* Sulfonylureas in NIDDM // *Diabetes Care*. Vol. 15. 1992. № 6. P. 737–747.
34. *DeFronzo R.A., Goodman A.M.* Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* Vol. 333. 1995. № 9. P. 541–549.
35. *Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г.* Клиническая фармакокинетика. М.: Литтера, 2005. 288 с.
36. *Dastmalchi S., Garjani A., Maleki N., Sheikhee G., Baghchevan V., Jafari-Azad P., Valizadeh H., Barzegar-Jalali M.* Enhancing dissolution, serum concentrations and hypoglycemic effect of glibenclamide using solvent deposition technique // *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* Vol. 8. 2005. № 2. P. 175–181.
37. *Carlson R.F., Isley W.L., Ogrinc F.G., Klobucar T.R.* Efficacy and safety of reformulated, micronized glyburide tablets in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter, double-blind, randomized trial // *Clin Ther.* Vol. 15. 1993. № 5. P. 788–796.
38. *Wolffenbuttel B.H.* Repaglinide – a new compound for the treatment of patients with type 2 diabetes // *Neth. J. Med.* Vol. 55. 1999. № 5. P. 229–234.
39. *Fore W.W.* Noninsulin-dependent diabetes mellitus. The prevention of complications // *Med. Clin. North. Am.* Vol. 79. 1995. № 2. P. 287–298.
40. *Abbot R.D., Brand F.N., Kannel W.B.* Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham study // *Am. J. Med.* Vol. 88. 1990. № 4. P. 376–381.
41. *Heine R.J.* Role of sulfonylureas in non-insulin-dependent diabetes mellitus: Part II – “The cons” // *Horm. Metab. Res.* Vol. 28. 1996. № 9. P. 522–526.
42. *Selvin E., Bolen S., Yeh H.-Ch., Wiley C., Wilson L.M., Marinopoulos S.S., Feldman L., Vassy J., Wilson R., Bass E.B., Brancati F.L.* Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review // *Arch. Intern. Med.* Vol. 168. 2008. № 19. P. 2070–2080.
43. *Зилов А.В., Моргунова Т.Б., Терехова А.Л.* Частота гипогликемий и сердечно-сосудистых нарушений на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины по сравнению с другими секреторагами: систематический обзор // *Сахарный диабет*. 2010. № 2. С. 100–104.
44. *Nichols C.G., Ripoll C., Lederer W.J.* ATP-sensitive potassium channel modulation of the guinea pig ventricular action potential and contraction // *Circ. Res.* Vol. 68. 1991. № 1. P. 280–287.
45. *Leibowitz G., Cerasi E.* Sulphonylurea treatment of NIDDM patient with cardiovascular disease: a mixed blessing? // *Diabetologia*. Vol. 39. 1996. № 5. P. 503–514.
46. *Koltai M.Zs., Aranyi Z., Ballagi-Pordany C., Pogatsa G.* The role of hypoglycemic sulphonylureas in arrhythmias contributing to the mortality in acute myocardial ischemia // *Acta Physiol. Hung.* Vol. 75. 1990. Suppl. P. 175–176.
47. *Pogatsa G., Koltai M.Zs., Ballagi-Pordany G.* Influence of hypoglycaemic sulphonylurea compounds on the incidence of ventricular ectopic beats in NIDDM patients treated with digitalis // *Curr. Ther. Res.* Vol. 53. 1993. № 3. P. 329–339.
48. *Lomuscio A., Vergani D., Marano L., Castagnone M., Fiorentini C.* Effects of glibenclamide on ventricular fibrillation in non-insulin-dependent diabetics with acute myocardial infarction // *Coron. Artery Dis.* Vol. 5. 1994. № 9. P. 767–772.
49. *Davis T.M., Parsons R.W., Broadhurst R.J., Hobbs M.S., Jamrozik K.* Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic patients. Relationship to diabetes treatment // *Diabetes Care*. Vol. 21. 1998. № 4. P. 637–640.
50. *Meier J.J., Deifuss S., Klamann A., Schmiegel W., Nauck M.A.* Influence of an antidiabetic treatment with sulfonylurea drugs on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. The LAngendreer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment (LAMBDA) // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* Vol. 111. 2003. № 6. P. 344–350.
51. *Arruda-Olson A.M., Patch III R.K., Leibson C.L., Vella A., Frye R.L., Weston S.A., Killian J.M., Roger V.L.* Effect of second-generation sulfonylureas on survival in patients with diabetes mellitus after myocardial infarction // *Mayo Clin. Proc.* Vol. 84. 2009. № 1. P. 28–33.
52. *Kunte H., Schmidt S., Eliasziw M., del Zoppo G.J., Simard J.M., Masuhr F., Weih M., Dirnagl U.* Sulfonylureas improve outcome in patients with type 2 diabetes and acute ischemic stroke // *Stroke*. Vol. 38. 2007. № 9. P. 2526–2530.
53. *Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V., Bhatta S., Ivanova S., Melnitchenko L., Tsybalyuk N., West G.A., Gerzanich V.* Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke // *Nat. Med.* Vol. 12. 2006. № 4. P. 433–440.
54. *Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A.W., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. Vol. 321. 2000. № 7258. P. 405–412.
55. *United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13:* relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years // *BMJ*. Vol. 310. 1995. № 6972. P. 83–88.
56. *UKPDS 28:* a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulphonylurea-treated type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study Group // *Diabetes Care*. Vol. 21. 1998. № 1. P. 87–92.
57. *Olsson J., Lindberg G., Gottsäter M., Lindwall K., Sjöstrand Å., Tisell A., Melander A.* Increased mortality in type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study // *Diabetologia*. Vol. 43. 2000. № 5. P. 558–560.
58. *Reaven G.M., Johnston P., Hollenbeck C.B., Skowronski R., Zhang J.C., Goldfine I.D., Chen Y.D.* Combined metformin-sulphonylurea treatment of patients with noninsulin-dependent diabetes in fair to poor glycemic control // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 74. 1992. № 5. P. 1020–1026.

Ю.Ш. ХАЛИМОВ, А.А. ЕФИМОВА, И.А. КАРПОВА
Место ингибиторов ДПП-4 в современной диабетологической практике

1. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. Vol. 352. 1998. № 9131. P. 854–865.
2. *Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., Herman W.H., Holman R.R., Jones N.P., Kravitz B.G., Lachin J.M., O'Neill M.C., Zinman B., Viberti G. for the ADOPT Study Group.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.*



Литература

- Vol. 355. 2006. № 23. P. 2427–2443.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Практическое руководство для врачей. М.: Дипак, 2010. 92 с.
 4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа» // Сахарный диабет. Т. 50. 2011. № 1. С. 95–105.
 5. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. Vol. 32. 2009. № 1. P. 193–203.
 6. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A., Einhorn D., Garber A.J., Grunberger G., Handelsman Y., Horton E.S., Lebovitz H., Levy P., Moghissi E.S., Schwartz S.S. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control // Endocr. Pract. Vol. 15. 2009. № 6. P. 540–559.
 7. Халимов Ю.Ш. Вилдаглиптин: место в ряду терапии сахарного диабета // Сахарный диабет. Т. 48. 2010. № 3. С. 92–97.
 8. Ristic S., Bates P.C. Vildagliptin: a novel DPP-4 inhibitor with pancreatic islet enhancement activity for treatment of patients with type 2 diabetes // Drugs Today (Barc). Vol. 42. 2006. № 8. P. 519–531.
 9. He Y.-L., Wang Y., Bullock J.M., Deacon C.F., Holst J.J., Dunning B.E., Ligueros-Saylan M., Foley J.E. Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT // J. Clin. Pharmacol. Vol. 47. 2007. № 5. P. 633–641.
 10. Vildagliptine. Summary of Clinical Efficacy. Tables 2-1.5d1, 2-1.5d3. Novartis Pharmaceuticals, 2007.
 11. Schweizer A., Couturier A., Foley J.E., Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes // Diabet. Med. Vol. 24. 2007. № 9. P. 955–961.
 12. Pan C., Yang W., Barona J.P., Wang Y., Niggli M., Mohideen P., Wang Y., Foley J.E. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial // Diabet. Med. Vol. 25. 2008. № 4. P. 435–441.
 13. Rosenstock J., Baron M.A., Dejager S., Mills D., Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial // Diabetes Care. Vol. 30. 2007. № 2. P. 217–223.
 14. Vildagliptine. Summary of Clinical Safety. Table 4-1g. Novartis Pharmaceuticals, 2007.
 15. Foley J., Hoffmann P., Ligueros-Saylan M., Schweizer A., Kothny W. Lack of vildagliptin effects on the immune system (abstract 773) // Diabetologia. Vol. 52. 2009. Suppl. 1. P. S304–S305.
 16. Ligueros-Saylan M., Schweizer A., Dickinson S., Kothny W. Vildagliptin therapy is not associated with an increased risk of pancreatitis (abstract 769) // Diabetologia. Vol. 52. 2009. Suppl. 1. P. S303.
 17. Kothny W., Schweizer A., Dickinson S., Ligueros-Saylan M. Hepatic safety profile of vildagliptin, a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes (abstract 764) // Diabetologia. Vol. 52. 2009. Suppl. 1. P. S301.
 18. Schweizer A., Dejager S., Shao Q., Ligueros-Saylan M., Kothny W. Assessing the cardiovascular safety of vildagliptin: a meta-analysis of adjudicated cardiovascular and cerebrovascular events from a large phase 3 population (abstract 763) // Diabetologia. Vol. 52. 2009. Suppl. 1. P. S300.
 19. He Y.-L., Ligueros-Saylan M., Sunkara G., Sabo R., Zhao C., Wang Y., Campestrini J., Pommier F., Dole K., Marion A., Dole W.P., Howard D. Vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, has no pharmacokinetic interactions with the antihypertensive agents amlodipine, valsartan, and ramipril in healthy subjects // J. Clin. Pharmacol. Vol. 48. 2008. № 1. P. 85–95.
 20. He Y.-L., Sabo R., Riviere G.-J., Sunkara G., Leon S., Ligueros-Saylan M., Rosenberg M., Dole W.P., Howard D. Effect of the novel oral dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects // Curr. Med. Res. Opin. Vol. 23. 2007. № 5. P. 1131–1138.
 21. He Y.-L., Sabo R., Sunkara G., Bizot M.-N., Riviere G.-J., Leon S., Ligueros-Saylan M., Dole W.P., Howard D. Evaluation of pharmacokinetic interactions between vildagliptin and digoxin in healthy volunteers // J. Clin. Pharmacol. Vol. 47. 2007. № 8. P. 998–1004.
 22. Bosi E., Camisasca R.P., Collober C., Rochotte E., Garber A.J. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // Diabetes Care. Vol. 30. 2007. № 4. P. 890–895.
 23. Marfella R., Barbieri M., Grella R., Rizzo M.R., Nicoletti G.F., Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations // J. Diabetes Complic. Vol. 24. 2010. № 2. P. 79–83.
 24. Garber A.J., Foley J.E., Banerji M.A., Ebeling P., Gudbjörnsdottir S., Camisasca R.-P., Couturier A., Baron M.A. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea // Diabetes Obes. Metab. Vol. 10. 2008. № 11. P. 1047–1056.
 25. Garber A.J., Schweizer A., Baron M.A., Rochotte E., Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study // Diabetes Obes. Metab. Vol. 9. 2007. № 2. P. 166–174.
 26. Fonseca V., Baron M., Shao Q., Dejager S. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus // Horm. Metab. Res. Vol. 40. 2008. № 6. P. 427–430.
 27. Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D., Baron M.A., Chang I., Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes // Diabetologia. Vol. 50. 2007. № 6. P. 1148–1155.
 28. Migoya E.M., Miller J., Larson P., Tanen M., Hilliard D., Deacon C., Gutierrez M., Stoch A., Herman G.A., Stein P.P., Holst J.J., Wagner J.A. Sitagliptin, a selective DPP-4 inhibitor, and metformin have complementary effects to increase active GLP-1 activity (Abstract) // Diabetes. Vol. 56. 2007. Suppl. 1. P. A74.



Литература

Н.Н. ИГНАТЧЕНКО

Особенности лечения сахарного диабета 2 типа на фоне метаболического синдрома

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Т. 6. 2007. № 6. Приложение.
2. Ожирение / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко М.: МИА, 2006.
3. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: МИА, 2009.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей. М.: Медицина, 2005.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Практическое руководство для врачей. М.: Дипак, 2010.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Москва, 2009.
7. Ополонский Д.В., Максимов Н.И. Коррекция обменных нарушений у больных стабильной стенокардией напряжения с метаболическим синдромом // Кардиология. 2009. № 6. С. 10–14.
8. Драпкина О.М., Ивашкин В.Г. Компоненты метаболического синдрома: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени // Справочник поликлинического врача. 2009. № 10. С. 64–67.
9. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. Методические рекомендации. Москва, 2009.
10. Дедов И.И., Андреева Е.Н., Пищулин А.А., Карпова Е.А. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение. М., 2003.

Е.В. ДОСКИНА

Кардиалгии при сахарном диабете и пути их коррекции

1. Аллилуев И.Г., Маколкин В.И., Аббакумов С.А. Боли в области сердца: дифференциальный диагноз. М.: Медицина, 1985. 192 с.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 696 с.
3. Аметов А.С., Орлов В.А. Особенности безболевого ишемии миокарда у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. 1997. № 4. С. 14–16.
4. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 296 с.
5. Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. 2003. № 1. С. 12–15.
6. Мареев В.Ю. Метаболизм миокарда у больных ИБС // Сердечная недостаточность. 2003. № 1. С. 19–22.
7. Патологическая физиология системы кровообращения / Под ред. Ю.Б. Наточина. М.: Бином, 1997. 205 с.
8. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления // Сердце. 2002. Т. 1. № 5. С. 240–242.
9. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Доскина Е.В., Черникова Н.А., Иванова Е.В. Алгоритмы диагностики и управления сахарным диабетом 2-го типа. М.: ИД «РМЖ», 2011. С. 65.
10. Заславская Р.М., Тулемисов Е.У., Смирнова Л.В., Айтмагамбетова Б.А. Сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом (альтернативные методы диагностики и лечения). М.: Медпрактика-М, 2006. С. 34–36.
11. Соколов Е.В. Диабетическое сердце: причины развития кардиомиопатии // Проблемы эндокринологии. 1996. № 6. С. 14–16.
12. Дедов И.И., Александров А.А. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции // Качество жизни. Медицина. 2003. № 1. С. 16–22.
13. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease: A joint editorial statement by the American Diabetes Association; the National Heart, Lung, and Blood Institute; the Juvenile Diabetes Foundation International; the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and the American Heart Association // Circulation. 1999. Vol. 100. P. 1132–1133.
14. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. М.: Медицина, 2005. С. 274, 356–357.
15. Удовиченко О.В., Бублик Е.В. Сравнительный анализ эффективности препарата Бальзамед-интенсив и традиционного крема при сухости кожи стоп у больных диабетом (открытое перекрестное исследование) // Сахарный диабет. 2007. № 1. С. 42–44.

А.М. МКРТУМЯН, А.Н. ОРАНСКАЯ

Глюкоберри – антиоксидант для эффективного лечения и предупреждения сосудистых осложнений сахарного диабета

1. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // J. Gerontol. Vol. 11. 1956. № 3. P. 298–300.
2. Harman D. Free radical theory of aging: effect of free radical reaction inhibitors on the mortality rate of male LAF mice // J. Gerontol. Vol. 23. 1968. № 4. P. 476–482.
3. Harman D. Free radical theory of aging: dietary implications // Am. J. Clin. Nutr. Vol. 25. 1972. № 8. P. 839–843.
4. Sell D.R., Biemel K.M., Reihl O., Lederer M.O., Strauch C.M., Monnier V.M. Glucosepane is a major protein cross-link of the senescent human extracellular matrix. Relationship with diabe-



Литература

- tes // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280. № 13. P. 12310–12315.
- Allen T.J., Waldron M.J., Casley D., Jerums G., Cooper M.E. Salt restriction reduces hyperfiltration, renal enlargement, and albuminuria in experimental diabetes // *Diabetes*. Vol. 46. 1997. № 1. P. 19–24.
 - Richter C. Biophysical consequences of lipid peroxidation in membranes // *Chem. Phys. Lipids*. Vol. 44. 1987. № 2–4. P. 175–189.
 - Boldyrev A.A., Yuneva M.O., Sorokina E.V., Kramarenko G.G., Fedorova T.N., Konovalova G.G., Lankin V.Z. Antioxidant systems in tissues of senescence accelerated mice // *Biochemistry (Mosc)*. Vol. 66. 2001. № 10. P. 1157–1163.
 - Aruoma O.I., Grootveld M., Bahorun T. Free radicals in biology and medicine: from inflammation to biotechnology // *Biofactors*. Vol. 27. 2006. № 1–4. P. 1–3.
 - Radi R., Beckman J.S., Bush K.M., Freeman B.A. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide // *Arch. Biochem. Biophys*. Vol. 288. 1991. № 2. P. 481–487.
 - Bult H., Boeckstaens G.E., Pelckmans P.A., Jordaens F.H., Van Maercke Y.M., Herman A.G. Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter // *Nature*. Vol. 345. 1990. № 6273. P. 346–347.
 - McCarty M.F. A chlorogenic acid-induced increase in GLP-1 production may mediate the impact of heavy coffee consumption on diabetes risk // *Med. Hypotheses*. Vol. 64. 2005. № 4. P. 848–853.
 - Van Dijk T.H., van der Sluijs F.H., Wiegman C.H., Baller J.F., Gustafson L.A., Burger H.J., Herling A.W., Kuipers F., Meijer A.J., Reijngoud D.J. Acute inhibition of hepatic glucose-6-phosphatase does not affect gluconeogenesis but directs gluconeogenic flux toward glycogen in fasted rats. A pharmacological study with the chlorogenic acid derivative S4048 // *J. Biol. Chem*. Vol. 276. 2001. № 28. P. 25727–25735.
 - Mullan B.A., Young I.S., Fee H., McCance D.R. Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes // *Hypertension*. Vol. 40. 2002. № 6. P. 804–809.
 - Anderson J.W., Gowri M.S., Turner J., Nichols L., Diwadkar V.A., Chow C.K., Oeltgen P.R. Antioxidant supplementation effects on low-density lipoprotein oxidation for individuals with type 2 diabetes mellitus // *J. Am. Coll. Nutr*. Vol. 18. 1999. № 5. P. 451–461.
 - Evans M., Anderson R.A., Smith J.C., Khan N., Graham J.M., Thomas A.W., Morris K., Deely D., Frenneaux M.P., Davies J.S., Rees A. Effects of insulin lispro and chronic vitamin C therapy on postprandial lipaemia, oxidative stress and endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus // *Eur. J. Clin. Invest*. Vol. 33. 2003. № 3. P. 231–238.

Е.В. БИРЮКОВА

Как повысить эффективность лечения диабетической нейропатии?

- Berrone E., Beltramo E., Solimine C., Ape A.U., Porta M. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose // *J. Biol. Chem*. Vol. 281. 2006. № 14. P. 9307–9313.
- Bitsch R., Wolf M., Möller J., Heuzeroth L., Grünekle D. Bioavailability assessment of the lipophilic benfotiamine as compared to a water-soluble thiamine derivative // *Ann. Nutr. Metab*. Vol. 35. 1991. № 5. P. 292–296.
- Boulton A.J.M., Kirsner R.S., Vileikyte L. Neuropathic diabetic foot ulcers // *N. Engl. J. Med*. Vol. 351. 2004. № 1. P. 48–55.
- Boulton A.J.M., Vileikyte L., Ragnarson-Tennwall G., Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease // *Lancet*. Vol. 366. 2005. № 9498. P. 1719–1724.
- Boulton A.J.M., Vinik A.I., Arezzo J.C., Bril V., Feldman E.L., Freeman R., Malik R.A., Maser R.E., Sosenko J.M., Ziegler D. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. Vol. 28. 2005. № 4. P. 956–962.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // *Diabetes*. Vol. 54. 2005. № 6. P. 1615–1625.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med*. Vol. 329. 1993. № 14. P. 977–986.
- The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus // *JAMA*. Vol. 287. 2002. № 19. P. 2563–2569.
- Greb A., Bitsch R. Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. Vol. 36. 1998. № 4. P. 216–221.
- Hammes H.-P., Du X., Edelstein D., Taguchi T., Matsumura T., Ju Q., Lin J., Bierhaus A., Nawroth P., Hannak D., Neumaier M., Bergfeld R., Giardino I., Brownlee M. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // *Nat. Med*. Vol. 9. 2003. № 3. P. 294–299.
- Happich M., John J., Stamenitis S., Clouth J., Polnau D. The quality of life and economic burden of neuropathy in diabetic patients in Germany in 2002 – results from the Diabetic Microvascular Complications (DIMICO) study // *Diabetes Res. Clin. Pract*. Vol. 81. 2008. № 2. P. 223–230.
- Haupt E., Ledermann H., Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized controlled pilot-study (BEDIP study) // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. Vol. 43. 2005. № 2. P. 71–77.
- Herman W.H., Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 28. 2005. № 6. P. 1480–1481.
- Jermendy Gy. Use of benfotiamine for treating diabetic polyneuropathy (Hungarian multicenter trial) // *Hung. Arch. Int. Med*. 1996. № 4. P. 223–226.
- Ihnat M.A., Thorpe J.E., Ceriello A. Hypothesis: the “metabolic memory”, the new challenge of diabetes // *Diabet. Med*. Vol. 24. 2007. № 6. P. 582–586.
- Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / Ed. by P. Kempler. Budapest: Springer Scientific Publisher, 2002.
- Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N., Stevens L.K., Webb D.J., Eaton S., Kerényi Zs., Tamás Gy., Ward J.D., Fuller J.H., the EURODIAB IDDM



Литература

- Complications Study Group*. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study // *Diabet. Med.* Vol. 19. 2002. № 11. P. 900–909.
18. Marshall S.M., Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes // *BMJ*. Vol. 333. 2006. № 7566. P. 475–480.
 19. Mooney S., Leuendorf J.-E., Hendrickson C., Hellmann H. Vitamin B₆: a long known compound of surprising complexity // *Molecules*. Vol. 14. 2009. № 1. P. 329–351.
 20. Rabbani N., Alam S.S., Riaz S., Larkin J.R., Akhtar M.W., Shafi T., Thornalley P.J. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a pilot randomized, double-blind placebo-controlled pilot study // *Diabetologia*. Vol. 52. 2009. № 2. P. 208–212.
 21. Russell J.W., Feldman E.L. Impaired glucose tolerance – does it cause neuropathy? // *Muscle Nerve*. Vol. 24. 2001. № 9. P. 1109–1112.
 22. Said G. Diabetic neuropathy – a review // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* Vol. 3. 2007. № 6. P. 331–340.
 23. Simeonov S., Pavlova M., Mitkov M., Mincheva L., Troev D. Therapeutic efficacy of “Milgamma” in patients with painful diabetic neuropathy // *Folia Med. (Plovdiv)*. Vol. 39. 1997. № 4. P. 5–10.
 24. Solomon L.R. Disorders of cobalamin (vitamin B₁₂) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment // *Blood Rev.* Vol. 21. 2007. № 3. P. 113–130.
 25. Stracke H., Lindemann A., Federlin K. A benfotiamine–vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy // *Exp. Clin. Endocrin. Diabetes*. Vol. 104. 1996. № 4. P. 311–316.
 26. Stracke H., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretzel R.G. Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. Vol. 116. 2008. № 10. P. 600–605.
 27. Stirban A., Negrean M., Stratmann B., Gawlowski T., Horstmann T., Götting C., Kleesiek K., Mueller-Roesel M., Koschinsky T., Uribarri J., Vlassara H., Tschoepe D. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 29. 2006. № 9. P. 2064–2071.
 28. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M., Fuller J.H., Plater M., Ionescu-Tirgoviste C., Nuber A., Pozza G., Ward J.D. and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study // *Diabetologia*. Vol. 39. 1996. № 11. P. 1377–1384.
 29. Thornalley P.J. The potential role of thiamine (vitamin B₁) in diabetic complications // *Curr. Diabetes Rev.* Vol. 1. 2005. № 3. P. 287–298.
 30. Thornalley P.J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H., Rabbani N., Antonysunil A., Larkin J., Ahmed A., Rayman G., Bodmer C.W. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease // *Diabetologia*. Vol. 50. 2007. № 10. P. 2164–2170.
 31. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment // *Diabetes Metab. Rev.* Vol. 10. 1994. № 4. P. 339–383.
 32. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? // *Diabetes Care*. Vol. 31. 2008. Suppl. 2. P. S255–S261.
 33. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. Vol. 414. 2001. № 6865. P. 813–820.
 34. Letizia Mauro G., Martorana U., Cataldo P., Brancato G., Letizia G. Vitamin B₁₂ in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* Vol. 4. 2000. № 3. P. 53–58.

ООО «Медфорум»

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

Образец заполнения платежного поручения

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

СЧЕТ № ЭФЭнд/11 от 20 декабря 2010 г.

Заказчик:

Плательщик:

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

Всего наименований 1, на сумму 2700.00

Две тысячи семьсот рублей 00 копеек

Руководитель предприятия



(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)

Подписка осуществляется также через альтернативные агентства:

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

Для стран СНГ и зарубежья:

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

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

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

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

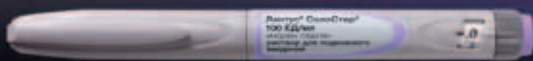
Профессионалы выбирают высокий уровень услуг Группы компаний «МЕДФОРУМ»!

Правильный выбор

эффективного инсулина на старте



Шаг навстречу пациенту



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

ЛАНТУС[®] СОЛОСТАР[®]
инсулин гларгин

Действует 24 часа. День за днем.

RU/GIA/11.04/02

sanofi aventis
Главное – здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11, www.sanofi-aventis.ru
Перед назначением препарата, пожалуйста, внимательно ознакомьтесь с инструкцией по применению

Реклама