

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ 5

2011

эндокринология

Тема номера: лечение ожирения

Клиническая эффективность

Фиксированные комбинации в терапии сахарного диабета 2 типа

Как снизить риски интенсивной сахароснижающей терапии

Обзор литературы

Диабетическая полиневропатия

Медицинский форум

Итоги 47-го ежегодного конгресса EASD

Мильгамма композитум

сохраняет нервные волокна



Реклама



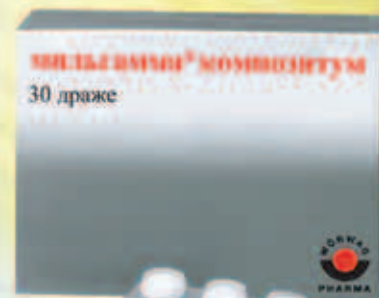
Защищает нервную ткань и сосуды от конечных продуктов гликирования¹



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

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

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

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

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

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

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

Тираж: 17 500 экз.

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

Содержание

Медицинские новости 2

Тема номера: лечение ожирения

А.М. МКРТУМЯН
Испытанная временем эффективная и безопасная терапия ожирения
Ксеникалом. Оригинальный препарат и дженерики Ксеникала –
«близнецы» или «двойняшки»? 4

А.М. МКРТУМЯН
Эндоканнабиноидная система как терапевтическая мишень Диетрессы –
нового препарата для лечения ожирения 12

Гипогликемия

Н.А. ПЕТУНИНА, Л.В. ТРУХИНА, И.А. КУЗИНА
Гипогликемия: как обеспечить контроль уровня глюкозы в крови 22

Сахароснижающая терапия

А.Н. ОРАНСКАЯ
Комбинированный препарат Глибомет®: как повысить комплаентность
пациентов 26

Е.Н. СМИРНОВА, А.В. СТЕПАНОВА
Комбинированная терапия сахарного диабета:
место фиксированных комбинаций 32

И.В. КОНОНЕНКО, О.М. СМИРНОВА
Глемаз® (глимепирид) в лечении больных сахарным диабетом 2 типа
с сердечно-сосудистыми заболеваниями 36

Осложнения сахарного диабета

А.С. КОТОВ
Диабетическая полиневропатия: обзор литературы 44

Медицинский форум

Конгресс EASD – 2011:
в фокусе профилактика сахарного диабета и его осложнений 50

Инсулинотерапия сахарного диабета 2 типа: акцент на индивидуализации
лечения 54

Список литературы 56

**Начало терапии препаратом Лантус приводит к лучшему контролю гликемии**

Компания «Санофи» объявила данные, подтверждающие, что начало терапии препаратом Лантус® (инсулин гларгин для инъекций) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа приводит к лучшему гликемическому контролю и меньшей прибавке массы тела, чем в группе сравнения, в которой пациенты получали другие инсулины, пероральные сахароснижающие препараты и диетотерапию. Наименьшей прибавки массы тела удалось достичь у пациентов, начинающих терапию при исходном уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) ниже 8% процентов, а также у пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Джек Лихи (Jack Leahy) из Университета Вермонта, ведущий исследователь, представлявший результаты исследования на 47-м ежегодном конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD), который состоялся в Лиссабоне (Португалия), отметил: «Увеличение массы тела – частый побочный эффект применения инсулина при сахарном диабете 2 типа. Полученные данные подтверждают, что начало терапии препаратом Лантус® при уровне HbA1c < 8% может помочь ограничить прибавку массы тела в данной популяции пациентов».

В рамках метаанализа девяти контролируемых 24-недельных исследований была проведена оценка данных 2900 пациентов. В каждом из исследований пациенты рандомизировались на две группы: группа препарата Лантус® и группа сравнения (63% пациентов этой группы получали другие инсулины, 32% – пероральные сахароснижающие препараты, 6% – диетотерапию). Прибавку массы тела оценива-

Novo Nordisk подала заявку на одобрение инсулинов Degludec и DegludecPlus в ЕС и США

Представители компании Novo Nordisk сообщили о подаче заявки в Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency) для препаратов базального инсулина ультрадлительного действия Degludec и DegludecPlus. Это новое поколение инсулинов было разработано для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов.

Аналогичная заявка была подана в Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). В заявке отображены результаты двух клинических исследо-

ли в зависимости от вида терапии, демографических характеристик, возраста, исходного уровня HbA1c и уровня глюкозы натощак.

Увеличение массы тела на фоне терапии Лантусом было аналогичным увеличению массы в группе сравнения (среднее увеличение массы на 2,2 кг против 2,1 кг), но отличалось в зависимости от исходного уровня HbA1c и возраста пациента. У пациентов с HbA1c ниже 8% наблюдалась наименьшая общая прибавка массы тела. Степень увеличения массы тела возрастала с увеличением исходного уровня HbA1c (корреляция Пирсона, гларгин: $r = 0,1951$, $p < 0,0001$; группа сравнения: $r = 0,2409$, $p < 0,0001$). Кроме того, у пациентов в возрасте 65 лет и старше была самая низкая прибавка массы тела, при этом она становилась все менее выраженной с увеличением возраста больного (корреляция Пирсона, гларгин: $r = -0,1625$, $p < 0,0001$; группа сравнения: $r = -0,1215$, $p < 0,0001$). На фоне терапии препаратом Лантус® значительно большее число пациентов, чем в группе сравнения, достигали уровня HbA1c $\leq 7\%$ (58,3% против 52,7%; OR = 1,27; $p = 0,0017$), при этом максимальный процент больных, достигших целевого показателя, наблюдался среди пациентов, начавших терапию при исходном уровне HbA1c ниже 8% (79,8% против 70,4%; OR = 1,76; $p = 0,0011$). Пожилые пациенты, по сравнению с пациентами более младшего возраста, при терапии препаратом Лантус® с большей степенью вероятности могли достичь уровня HbA1c $\leq 7\%$ ($p = 0,0055$); в группе сравнения подобной тенденции не наблюдалось. Гипогликемия (подтвержденный уровень глюкозы < 50 мг/дл) развивалась значительно реже ($p < 0,0001$) на фоне терапии препаратом Лантус®, чем в группе сравнения, при этом наименьший риск развития гипогликемии наблюдался в группе Лантуса у пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Источник: пресс-релиз компании «Санофи»

ваний BEGIN™ и BOOST™, в которых было задействовано почти 10 тыс. пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов. Согласно результатам исследований, Degludec эффективно снижал уровень глюкозы в крови, а также обеспечивал более низкий уровень гипогликемии по сравнению с инсулином гларгин, особенно в ночное время. Исследования также показали, что Degludec можно вводить один раз в сутки в любое время, без ущерба для контроля уровня глюкозы в крови и безопасности.

Представители Novo Nordisk также сообщили о планах выпускать Degludec и DegludecPlus в шприц-ручках FlexTouch®, которые могут обеспечить введение до 160 единиц инсулина в одной инъекции. Ручка FlexTouch® была впервые зарегистрирована в Европе в июле 2011 г.

Источник: www.my-diabet.com



Медицинские новости

В США одобрен JUVISYNC™ для одновременной коррекции гликемического и липидного профиля

Компания Merck&Co. сообщила о том, что Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило комбинированное лекарственное средство JUVISYNC™ (ситаглиптин + симвастатин) для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и повышенным уровнем холестерина в крови.

Данный препарат содержит активные вещества двух ранее одобренных FDA лекарственных средств, одно из которых – Янувия® (ситаглиптин) – предназначено для снижения уровня глюкозы в крови, второе – Зокор® (симвастатин) – для снижения уровня холестерина в крови. Juvisyntc™ – первый одобренный FDA препарат, оказывающий двойное действие при пероральном приеме 1 таблетки 1 раз в сутки. «Несмотря на то что пациенты, требующие одновре-

менной коррекции гликемического и липидемического профиля, находятся в группе риска сердечно-сосудистых заболеваний, 40% из них не принимают статинов. Мы рады, что даем им возможность одновременно устранить оба эти состояния», – отметил Барри Голдштейн (Barry J. Goldstein), вице-президент подразделения разработки лекарственных средств для лечения диабета и других эндокринологических заболеваний компании Merck.

В настоящее время одобрены фиксированные дозировки препарата Juvisyntc™, содержащего следующие дозы ситаглиптина/симвастатина: 100 мг/10 мг, 100 мг/20 мг, 100 мг/40 мг.

Одобрение на выпуск комбинации двух активных веществ в одной лекарственной форме основано на результатах продолжительного наблюдения пациентов, принимавших эти препараты. Было установлено, что способность каждого из компонентов попадать в кровяное русло и оказывать свое действие была одинаковой как при приеме Juvisyntc™, так и при отдельном приеме препаратов Янувия® и Зокор®.

Источник: Медархив

Анонсы

16 ноября 2011 г. в Москве состоится научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром» в рамках Всемирного дня борьбы с диабетом

Конференция организована Главным медицинским управлением ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ. Председатель конференции: профессор А.М. Мкртумян, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ЛФ ГОУ ВПО «МГМСУ».

В программе конференции:

- метаболический синдром: конфликт провоспалительных цитокинов;
- рациональная терапия артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом;
- эпидемия модифицируемого фактора сахарного диабета 2 типа – ожирения: предполагаемые причины;
- факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом.

Источник: www.medqualification.ru

23–24 ноября 2011 г. в Москве пройдет V городская научно-практическая конференция «Эндокринологические аспекты в педиатрии»

Конференция организована Департаментом здравоохранения Москвы в рамках ежегодного цикла мероприятий по направлению «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение».

Основные темы для обсуждения:

- модернизация специализированной помощи детям с эндокринными заболеваниями в Москве;
- инновационные технологии в диагностике и лечении эндокринных заболеваний у детей;
- влияние эндокринных заболеваний на социальную адаптацию детей;
- сахарный диабет: своевременное выявление, проблемы диагностики, лечения, профилактика осложнений, компенсация и самоконтроль. Редкие формы сахарного диабета. Высотехнологичные виды медицинской помощи: помповая инсулинотерапия и продленное мониторирование гликемии.

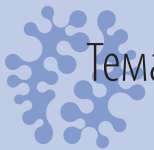
Источник: ИнфоМедФарм Диалог

13–14 марта 2012 г. в Москве пройдет VIII московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы – 2012»

Мероприятие организовано Департаментом здравоохранения города Москвы и Московской ассоциацией эндокринологов.

В программе съезда – доклады ведущих отечественных и зарубежных эндокринологов, симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений; заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; перспективам развития городской эндокринологической службы.

Источник: ИнфоМедФарм Диалог



МГМСУ, кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Испытанная временем эффективная и безопасная терапия ожирения Ксеникалом. Оригинальный препарат и дженерики Ксеникала – «близнецы» или «двойняшки»?

Д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН

Обсуждается проблема ожирения с медико-социальной точки зрения. Доказано, что наилучшие результаты достигаются при сочетании немедикаментозных подходов, базирующихся на изменении образа жизни, с фармакотерапией ожирения. На примере препарата Ксеникал (орлистат) показано, что при выборе терапевтической стратегии необходимо учитывать не только метаболическую и гемодинамическую эффективность препарата, но и его роль в снижении риска развития таких осложнений ожирения, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, ИБС. Приводятся данные зарубежных клинических и экономических исследований, свидетельствующие о том, что именно терапия оригинальным препаратом Ксеникал (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария) эффективна, безопасна и экономически целесообразна у больных ожирением с нарушенной толерантностью к глюкозе, СД 2 типа и артериальной гипертензией.

рение считается второй после курения потенциально устранимой причиной смерти.

Ожирение, будучи хроническим заболеванием, представляет серьезную угрозу для здоровья и сопровождается развитием таких тяжелых заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, ИБС, инфаркт миокарда, рак толстой и прямой кишки, а у женщин – рак шейки матки, яичников, молочных желез. Ожирение – основная причина ограниченной подвижности и трудоспособности людей. Это обусловлено увеличением нагрузки на опорные суставы, поражением суставов позвоночника и нижних конечностей, варикозным расширением вен. Ожирение приводит и к нарушению функции дыхания, потому что тяжелая грудная стенка ограничивает амплитуду дыхательных движений, а накопившийся в брюшной полости жир ограничивает подвижность диафрагмы, что вызывает одышку при умеренной физической нагрузке – самая частая жалоба тучных людей. Кроме перечисленных медицинских аспектов, следует упомянуть

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается более четверти миллиарда больных ожирением, и эта цифра неуклонно растет. Все больше детей в мире страдают ожирением. Например, в Греции 11% подростков и юношей имеют индекс массы

тела (ИМТ) более 30 кг/м². Однако высокая распространенность избыточного веса предопределена самой эволюцией. В ходе эволюции сложился экономный обмен веществ, при котором организм накапливает жиры как концентрированный запас энергии на длительное время. В США ожи-



и индивидуальные «неудобства», которые резко снижают качество жизни людей. Это потливость, храп, запоры, неприятный внешний вид, предубеждение об изоляции в обществе, снижение доходов из-за раннего выхода на пенсию, ограничение продвижения по службе.

Ожирение является тяжелым экономическим бременем для государства, поскольку, с одной стороны, в развитых странах на ожирение приходится 8–10% годовых затрат на здравоохранение в целом, а с другой стороны, ожирение приводит к удорожанию лечения практически всех заболеваний. Роль ожирения как фактора риска в развитии синдрома склерокистозных яичников (СКЯ) уже не вызывает сомнений. Особенно это проявляется при избыточном накоплении жира в области передней брюшной стенки и брюшной полости (висцеральный жир), так как при таком распределении жировой ткани наблюдается выраженное снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность).

Особенность висцерального жира заключается в том, что в нем очень активно протекают метаболические процессы. Это обусловлено высокой плотностью рецепторов к катехоламинам, СТГ, половым стероидам, тиродным гормонам и низким содержанием рецепторов к инсулину. Незначительное влияние инсулина в абдоминальной жировой ткани способствует повышенной продукции свободных жирных кислот. В связи с этим повышенное накопление именно абдоминального жира является фактором высокого риска развития сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, артериальной гипертензии, онкологических заболеваний, артритов, синдрома СКЯ и многих других патологических состояний. Кроме того, при ожирении у женщин повышается продукция мужских половых гормонов яичниками и ко-

рой надпочечников. Следствием этих эндокринно-гормональных нарушений является развитие гирсутизма и нарушения менструальной функции у женщин. Внимание эндокринологов, гинекологов, кардиологов и других специалистов привлекает метаболический синдром, что обусловлено открытиями тонких молекулярных механизмов взаимодействия инсулина и других факторов в различных тканях-мишенях. G.M. Reaven связывает развитие клинических признаков этого синдрома с инсулинорезистентностью, поэтому многие авторы предлагают это состояние называть синдромом инсулинорезистентности. Клиническим признаком инсулинорезистентности принято считать абдоминальный тип ожирения, при котором окружность талии у мужчин превышает 94 см, а у женщин – 80 см.

Ожирение является результатом нарушения энергетического баланса. Уравнение энергетического баланса возможно в том случае, если количество потребляемой пищи полностью покрывает потребность организма в расходе энергии. Ожирение развивается при увеличении потребления пи-

щи и снижении расхода энергии. Нередко произносимое тучными людьми утверждение: «Я мало ем, но прибавляю в весе», – не выдерживает критики. Если человек мало ест, но прибавляет в весе, это значит: у него снижены энергозатраты, следовательно, необходимо увеличить физические нагрузки, либо он ест очень калорийную пищу. Жирная пища является высококалорийной. Растительный жир имеет такую же калорийность, как и животный. Алкоголь – высококалорийный продукт и в этом плане уступает лишь жирам. К высококалорийным продуктам относятся и углеводы, особенно легкоусвояемые (сахар, сладости, кондитерские изделия).

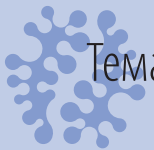
По классификации ВОЗ нормальный диапазон веса, выраженный в ИМТ, колеблется в пределах 18,5–24,9 кг/м². ИМТ в пределах 25–29,9 кг/м² расценивается как избыточный вес (предожирение), а более 30 кг/м² – как ожирение. ИМТ 40 кг/м² и более свидетельствует о наличии патологического (морбидного) ожирения.

Как было отмечено выше, в основе ожирения лежит взаимодействие предрасполагающих генов и внешних факторов, которые

! *Снижение массы тела на каждый килограмм у лиц с ожирением без диабета уменьшает риск его развития на 30%*

Даже незначительное снижение веса – всего лишь на 5–10% от исходной величины – имеет благоприятные последствия для тучных людей. Этого достаточно, чтобы

- снизить риск сердечно-сосудистой патологии;
- снизить или нормализовать артериальное давление при гипертензии;
- снизить уровень глюкозы крови при наличии сахарного диабета;
- уменьшить опасность остановки дыхания во сне;
- нормализовать показатели жиров крови;
- уменьшить симптомы поражений суставов;
- снизить смертность на 20%;
- нормализовать функциональное состояние женских половых органов;
- повысить половую потенцию мужчин.



следует учитывать при лечении пациентов. Однако воздействие на генетический дефект – дело отдаленного будущего, и в настоящее время основное внимание

В тех случаях, когда диета и физическая активность не обеспечивают желаемого снижения массы тела и/или не позволяют длительное время удерживать ее на достигнутом уровне, применяется фармакотерапия ожирения.

клиницисты уделяют внешним факторам, к которым относятся:

- состав диеты;
- потребление пищи;
- уровень физической активности.

При сбалансированном питании доля белков в суточном рационе человека должна составлять 15%, жиров – 30%, углеводов – 55%. Высокое содержание жиров в пище способствует прибавке массы тела, поскольку энергетическая ценность жира в 2 раза превосходит таковую белков и углеводов. Люди склонны к перееданию жирной пищи. Следует учитывать, что жиры обладают низкой способностью подавлять аппетит, в отличие от углеводов и белков. Даже незначительное снижение веса имеет благоприятные последствия для тучных людей. Достаточно снизить массу тела всего лишь на 5–10% от исходной величины веса, чтобы снизить риск сердечно-сосудистой патологии, снизить или нормализовать артериальное давление при гипертонии, снизить уровень глюкозы крови при наличии сахарного диабета, уменьшить опасность остановки дыхания во сне, нормализовать показатели жиров крови, уменьшить симптомы поражений суставов, снизить смертность на 20%, нормализовать функциональное

состояние женских половых органов, повысить половую потенцию мужчин.

В лечении избыточной массы тела и ожирения используются следующие основные подходы:

- подбор адекватной диеты;
- поощрение физических нагрузок;
- модификация поведения;
- психологическая и социальная поддержка;
- фармакотерапия;
- хирургическое лечение.

Результаты экспериментальных работ позволяют понять механизмы улучшения обмена углеводов, жиров, показателей артериального давления при снижении веса всего лишь на 5–10% от исходной массы тела. Достаточно сказать, что снижение массы тела на каждый килограмм у лиц с ожирением без диабета уменьшает риск его развития на 30%. Рекомендации по изменению образа жизни должны учитывать индивидуальный расчет диеты, исключение курения, ограниченное потребление алкоголя, расширение физических нагрузок, культурные и национальные устои. В любом случае диета должна быть физиологической,

нижены жиры как животного, так и растительного происхождения. Полезны нежирные сорта рыбы (судак, хек, треска, минтай, тунец, ледяная рыба и др.). Питание должно быть с дефицитом калорийности рациона на 500–1000 ккал (в среднем 600 ккал) в сутки от исходного для достижения снижения веса на 0,5–1 кг в неделю. Это позволяет уменьшить общую массу тела за 3–12 месяцев в среднем на 8%.

Ежедневные физические упражнения должны осуществляться в обязательном порядке. Снижению степени инсулинорезистентности способствуют похудение, повышение физической активности и восполнение недостаточности магния в диете.

Нередко с целью снижения веса больные употребляют мочегонные препараты либо лекарства с антиминералокортикоидным эффектом, слабительные и психостимуляторы, провоцируют рвоту после приема пищи. Особенно опасно такое явление, как ограничение в приеме жидкостей. В подобных ситуациях снижение веса обусловлено обезвоживанием, но не истинным уменьшением жировой массы.

Медикаментозная терапия ожирения проводится пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м², а также имеющим ИМТ ≥ 27 кг/м² в случае наличия связанных с ожирением патологических состояний и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

но низкокалорийной. В рационе больных должны преобладать продукты, богатые растительной клетчаткой, предупреждающей быстрый подъем гликемии после принятия пищи и способствующей нормальному функционированию кишечника. Из диеты должны быть исключены легкоусвояемые углеводы, огра-

Наоборот, дегидратация адипоцитов затрудняет окислительные процессы в жировой ткани и уменьшение ее массы.

Следует избегать сомнительных предложений типа: «гарантируем быстрое похудение» или «потеря веса на 10 кг за неделю». Опыт показывает, что на подобную «рекламу» чаще всего падки



молодые женщины с лабильной психикой на фоне незначительного превышения нормального индекса массы тела. Будучи жертвами недобросовестной рекламы «чудодейственных» средств и многочисленных пищевых добавок, они не осознают, что действие этих «препаратов», прежде всего, основано на их слабительном и мочегонном эффекте.

К сожалению, большинству пациентов с ожирением не удается сохранить полученный результат в течение длительного времени. Так, среди пациентов, снизивших вес с помощью диеты и физических нагрузок, около двух третей вновь набирают его в течение года и большинство – в последующие 5 лет жизни [1]. В тех случаях, когда диета и физическая активность не обеспечивают желаемого снижения массы тела и/или не позволяют длительное время удерживать ее на достигнутом уровне, применяется фармакотерапия ожирения. Фармакотерапия ожирения используется в качестве дополнения к немедикаментозным методам [2]. Медикаментозная терапия проводится пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м², а также имеющим ИМТ ≥ 27 кг/м² в случае наличия связанных с ожирением патологических состояний и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4].

Фармакотерапия позволяет повысить приверженность пациентов немедикаментозному лечению и достигнуть более эффективного снижения массы тела и его поддержания в течение длительного периода. Лекарственные препараты, используемые в лечении ожирения, должны не только снижать массу тела, но и препятствовать развитию и прогрессированию заболеваний, ассоциированных с ожирением (ИБС, артериальная гипертензия) [1, 4]. В связи с этим наибольший интерес вызывают препараты, фармакологическое действие которых направлено не только на снижение массы тела, но и на коррекцию гормонально-

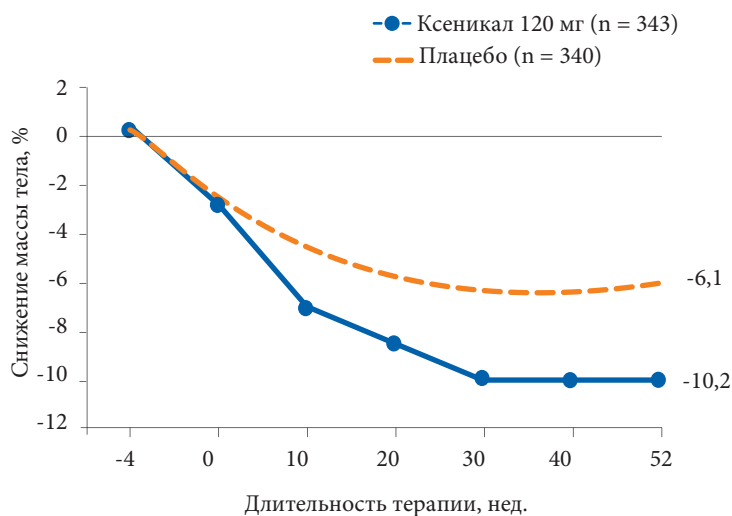


Рис. 1. Влияние Ксеникала на вес у больных с ожирением*

* Адаптировано по [8].

метаболических нарушений и сопутствующих ожирению патологических состояний.

В фармакотерапии ожирения широко применяется Ксеникал (орлистат) – препарат периферического действия, не обладающий системными эффектами [5, 6]. Фармакологическое действие Ксеникала обусловлено способностью препарата ковалентно связываться с активным центром липаз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в дальнейшем инактивируя его. Липазы ЖКТ являются основными ферментами, контролирующими гидролиз пищевых триглицеридов до моноглицеридов и жирных кислот. Ингибируя липазы ЖКТ, препарат препятствует расщеплению и последующему всасыванию около 30% пищевых жиров. Подобный механизм вызывает хронический дефицит энергии, что при длительном приеме способствует снижению массы тела. Ксеникал назначается по 120 мг 3 раза в день во время или в течение часа после еды при условии наличия жиров в пище. Показано, что в комбинации с умеренно низкокалорийной диетой Ксеникал значительно уменьшает массу тела и предупреждает ее повторную прибавку, улучшает течение сопутствующих ожирению за-

болеваний и повышает качество жизни [7, 8] (рис. 1, 2). Это позволяет рекомендовать применение препарата для долгосрочного

Фармакотерапия Ксеникалом снижает кардиоваскулярные риски и улучшает течение коморбидных заболеваний, а также сопровождается изменением терапии сопутствующих заболеваний – уменьшением числа препаратов, а в ряде случаев их полной отменой.

контроля веса у больных ожирением. Противопоказаниями к применению орлистата являются синдром мальабсорбции, холестаза, гиперчувствительность к препарату или его компонентам. Детальное изучение клинической эффективности Ксеникала в многочисленных исследованиях определило новые возможности в лечении больных ожирением [7, 9, 10]. Недавно в Германии завершилось крупное исследование XXL (Xenical ExtraLarge Study), которое включало 15 549

! Большое количество больных на фоне терапии Ксеникалом снижают массу тела более чем на 10%

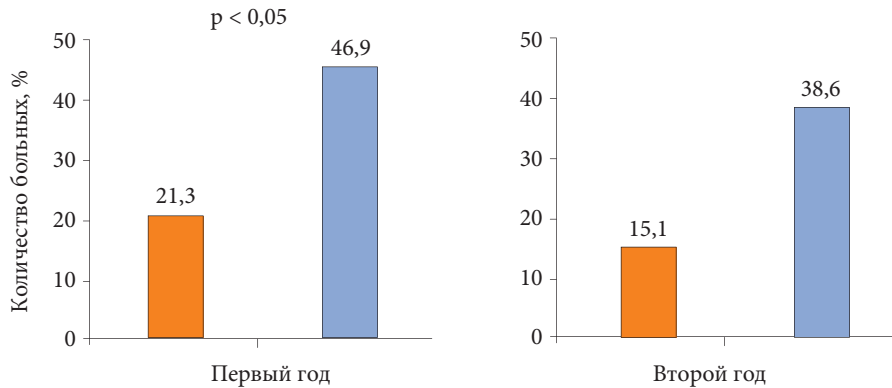


Рис. 2. Количество больных с уменьшением массы тела более чем на 10% от исходного показателя через 1 и 2 года приема Ксеникала по сравнению с плацебо*

* Адаптировано по [8].

тучных пациентов (средний возраст 48 лет) с рядом сопутствующих заболеваний (около половины имели 2–3, треть пациентов – 3 и более коморбидных ожирению заболевания) [6]. Так, артериальная гипертензия имела место у 41%, дислипидемия – у 34% и СД 2 типа – у 16% пациентов. Большинство пациентов (15 201 человек) наблюдались в амбулаторных условиях терапевтами, 348 пациентов – врачами стационаров. Длительность терапии Ксеникалом составила в среднем 7,1 месяца. Большинство пациентов ранее предпринимали попытки снизить массу тела, однако менее 10% из них смогли достигнуть 5%-ного снижения массы тела и в дальнейшем сумели его сохранить. Оказалось, что в конце исследования среднее снижение массы тела составило 10,7%, ИМТ – 3,76 кг/м². 87% пациентов потеряли более 5%, а 51% пациентов – более 10% от исходной массы тела.

Наряду со снижением массы тела благоприятные эффекты Ксеникала отмечались у пациентов, имеющих патологические состояния, ассоциированные с ожирением. В первую очередь положительная динамика отмечалась со стороны

гемодинамических показателей. Так, снижение систолического/диастолического давления в конце исследования составило 8,7/5,1 мм рт. ст. У пациентов с артериальной гипертензией среднее систолическое давление снизилось на 12,9 мм рт. ст., а диастолическое – на 7,6 мм рт. ст.

Снижение массы тела на фоне приема Ксеникала сопровождалось улучшением метаболических показателей. В исследовании продемонстрировано улучшение состояния углеводного обмена у больных с ожирением, в том числе и при наличии СД 2 типа. К концу исследования гликемия натощак снизилась у всех пациентов на 7,5%, а у диабетиков снижение гликемии достигло 15,0%.

Со стороны показателей липидного профиля наблюдалось снижение коэффициента соотношения ЛННП/ЛПВП, составившее 15,4%. Среди пациентов с дислипидемией отмечалось достоверное уменьшение концентрации общего холестерина, ЛПНП (14%) и триглицеридов (18%), в то время как уровень ЛПВП возрос на 13%.

Основным выводом исследования, имеющим большое клиническое значение, является пер-

спектива новой комплексной стратегии управления ожирением. Важным практическим результатом исследования явилось изменение терапии ассоциированных с ожирением состояний, включая прекращение или сокращение приема некоторых препаратов у больных с ожирением, получавших Ксеникал. Так, 18% пациентов с АГ и 31% пациентов с дислипидемией прекратили прием соответственно антигипертензивных и гиполипидемических препаратов. Кроме того, у 8% пациентов с АГ и 15% с дислипидемией была снижена суточная доза препаратов. Среди больных с СД 2 типа у 16% была отменена сахароснижающая терапия, а у 18% больных уменьшена суточная доза пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Приблизительно один из шести пациентов с ожирением, имеющих АГ или СД 2 типа, прекратил прием антигипертензивных или сахароснижающих препаратов соответственно. Среди пациентов с ожирением и дислипидемией у одного из трех была прекращена гиполипидемическая терапия.

В ряде работ оценивалась клиническая эффективность и переносимость Ксеникала у больных с метаболическим синдромом. М.М. Pinkston и соавт. (2006) изучали эффекты Ксеникала и модификации образа жизни (в сравнении только с модификацией образа жизни) у 107 женщин с МС (возраст 21–65 лет) [9]. Через год наблюдения в группе больных МС, получавших Ксеникал, снижение массы тела и ИМТ составило соответственно 9,3 ± 7,5 кг и 3,1 ± 3,9 кг/м², в то время как в другой группе лишь 0,2 ± 3,1 кг и 0,1 ± 1,2 кг/м². В другом исследовании изучали эффекты терапии Ксеникалом, оценивая 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) согласно Фрамингемской шкале у 181 пациента с МС [10]. К концу 36-й недели терапии



Ксеникалом ИМТ снизился с $35,0 \pm 4,2$ до $32,6 \pm 4,5$ кг/м², объем талии – с $108,1 \pm 10,1$ см до $100,5 \pm 11,1$ см. Снижение массы тела более 5% было достигнуто у 64,6% больных. Среди пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) у 38 из 53 пациентов (71,7%) наблюдалось улучшение толерантности к глюкозе. К концу исследования 49,2% пациентов переместились в более низкую категорию риска ССЗ по Фрамингемской шкале. Это и ряд других исследований показали возможность применения Ксеникала у больных с ожирением, в том числе с НТГ и СД 2 типа, с целью профилактики сосудистых осложнений.

Еще одним принципиальным моментом является позитивное влияние Ксеникала на метаболические показатели компенсации СД 2 типа у тучных больных. В мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании M. Nanefeld и соавт. участвовали 368 пациентов с СД 2 типа (ИМТ > 28 кг/м², HbA1c 6,5–11%) [11]. Через 1 год наблюдения снижение массы тела более 5% было достигнуто у 51,5% больных, получавших Ксеникал и ПССП, и у 31,6% пациентов, получавших ПССП и плацебо. У пациентов, получавших Ксеникал, наблюдалось достоверное улучшение целевых показателей компенсации СД 2 типа по сравнению с пациентами, находившимися только на терапии ПССП: HbA1c (-0,9% против -0,4%; $p < 0,001$), тощачковой гликемии (-1,6 против -0,7 ммоль/л; $p = 0,004$), постпрандиальной гликемии (-1,8 против -0,5 ммоль/л; $p = 0,003$). В прогностическом плане крайне важно подчеркнуть воздействие терапии Ксеникалом на показатели постпрандиальной гликемии – доказанного фактора риска сосудистых осложнений.

R. Rowe и соавт. изучали клиническую эффективность Ксеникала у 100 больных с СД (91% с СД 2 типа) [12]. Через 6 месяцев масса тела снизилась на 7,1 кг, уровень HbA1c – на 0,62%.

В начале исследования 50 больных СД 2 типа получали инсулинотерапию, к концу исследования – 47 больных. Лечение Ксеникалом позволило снизить суточную дозу инсулина у больных с 130 ЕД до 90 ЕД. Среди 44,4% больных СД 2 типа, получавших ПССП, была также уменьшена суточная доза препаратов. Важно, что к концу исследования улучшилась чувствительность к инсулину (исходно – 1,24 ЕД/кг; через 6 мес. – 0,90 ЕД/кг; $p < 0,001$).

Следовательно, снижение массы тела на фоне терапии Ксеникалом у больных с ожирением, в том числе с НТГ и СД, сопровождается улучшением метаболического профиля, гемодинамических показателей при хорошей переносимости препарата. И, наконец, самое главное, фармакотерапия Ксеникалом снижает кардиоваскулярные риски и улучшает течение коморбидных заболеваний, а также сопровождается изменением терапии сопутствующих заболеваний – уменьшением числа препаратов, а в ряде случаев их полной отменой.

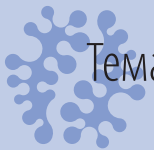
Существенно пополнились наши представления о профилактических аспектах фармакотерапии Ксеникалом. Хорошо известно, что поддержание нормальной массы тела является наилучшей стратегией профилактики СД 2 типа. В рамках исследования XENDOC было обследовано 3304 пациента с ожирением, которые были рандомизированы в группы приема Ксеникала и плацебо [13]. Спустя 4 года относительный риск развития СД 2 типа в группе пациентов, принимавших Ксеникал, был снижен на 37% в сравнении с группой плацебо. Полученные данные демонстрируют долгосрочные эффекты препарата, связанные со снижением потенциально высокого риска развития СД 2 типа у больных с ожирением и НТГ.

В заключение следует отметить, что ожирение является широко распространенным хроническим заболеванием, имеющим серьезные медицинские послед-

ствия. Фармакотерапия ожирения должна рассматриваться в качестве дополнения к немедикаментозным методам лечения этого заболевания, базирующимся на изменении образа жизни. Исходя из обсуждения метаболических и гемодинамических эффектов препарата Ксеникал, следует рекомендовать его широкое использование в клинической практике, в том числе у больных ожирением с НТГ, СД 2 типа и артериальной гипертензией. Лечение Ксеникалом позволит не только улучшить качество и продолжительность жизни пациентов, но и существенно снизить заболеваемость и смертность от осложнений ожирения, а в ряде случаев устранить полипрагмазию, нередко имеющую место у больных с ожирением. Представленные результаты клинических исследований касаются лишь оригинального препарата орлистата – Ксеникала. Оригинальным называется лекарственный препарат, ранее не известный и впервые выпущенный на рынок фирмой-разработчиком или патентодержателем, прошедший полный цикл доклини-

Результаты исследования A. Maetzel и соавт. продемонстрировали, что на фоне приема Ксеникала снизились дозы сахароснижающих препаратов, а у 15% они были отменены, также удалось уменьшить дозы гиполипидемических и антигипертензивных препаратов, у части пациентов – с полной отменой.

ческих и клинических исследований, защищенный патентом на срок до 20 лет [14]. Учитывая низкую стоимость дженериков, обусловленную малыми затратами фирмы-производителя, для пациентов, да и врачей назначе-



ние дженериков становится привлекательным. Однако следует задаваться вопросом: «Дженерик – это точная копия оригинального препарата или нет?» Никто не отрицает тот факт, что дженерик является биоэквивалентной копией оригинального препарата, но существует и понятие терапевтической эквивалентности – наиболее важной составляющей проблемы. По мнению А. Schneider, L.A. Wessjohann (2009), актуальной задачей аналитической химии как раз и является сравнение профилей примесей оригинального препарата и дженерика. Причиной повышенного внимания к исследованиям такого рода является все большее число случаев, когда различие в составе примесей оригинала и дженерика сказывается на тера-

певтических свойствах препарата. А. Schneider и L.A. Wessjohann [15] провели исследование профилей примесей оригинального препарата (Xenical, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария) и двух дженериков (Cobese™, Ranbaxy Laboratories Limited, Индия и Orsoten, KRKA, Россия – Словения) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Извлечение примесей проводили, растворяя навеску в этаноле. Данное исследование показало, что профили примесей Кобеса и Орсотена близки между собой и сильно отличаются от Ксеникала. Если для Ксеникала было зарегистрировано всего лишь 3 примеси, то для Кобеса – 14, а для Орсотена – 13 примесей. Даже незначительное отличие от оригинального препарата существенно изменяет фармакокинетику, биодоступность, безопасность препарата и может вызвать аллергические реакции и интоксикацию.

Экономическая целесообразность применения дженериков также является спорной. Относительно низкой стоимостью дженериков, их основное и, скорее, единственное преимущество перед оригинальными средствами, рассматриваемое в отрыве от их качества (включая эффективность и безопасность), может обернуться на практике более высокой стоимостью лечения. Помимо медицинских последствий, сопряженных с приемом препарата, существуют также финансовые потери, когда в случае ухудшения состояния больного приходится увеличивать объем медикаментозного и немедикаментозного вмешательства [14].

В 2003 г. А. Maetzel и соавт. [16] предприняли исследование, целью которого являлось определение экономической эффективности Ксеникала как дополнения к стандартной сахароснижающей терапии по сравнению с только стандартным лечением (контрольная группа) у пациентов

с СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением. Результаты продемонстрировали, что на фоне приема Ксеникала снижались дозы сахароснижающих препаратов, а у 15% они были отменены, также удалось уменьшить дозы гиполипидемических и антигипертензивных препаратов, у части пациентов – с полной отменой.

Исследование показало высокую экономическую целесообразность использования Ксеникала у больных с ожирением, сахарным диабетом 2 типа, у лиц с дислипидемией и гипертонией на фоне избыточной массы тела или ожирением. Предполагаемыми механизмами независимого от изменения массы тела положительного влияния Ксеникала в дозе 120 мг на контроль гликемии могут быть следующие:

- улучшение чувствительности к инсулину;
- снижение всасывания жира, поступающего с пищей;
- снижение постпрандиальных НЭЖК плазмы;
- стимулирование секреции ГПП-1.

Итак, ожирение является широко распространенным хроническим заболеванием, имеющим серьезные медицинские последствия. Фармакотерапия ожирения должна рассматриваться в качестве дополнения к немедикаментозным методам лечения этого заболевания, базирующимся на изменении образа жизни. Исходя из обсуждения метаболических и гемодинамических эффектов препарата, следует рекомендовать его широкое использование в клинической практике, в том числе у больных ожирением с НТГ, СД 2 типа и артериальной гипертензией. Лечение Ксеникалом позволит не только улучшить качество и продолжительность жизни пациентов, но и существенно снизить заболеваемость и смертность от осложнений ожирения, а в ряде случаев устранить полипрагмазию, нередко имеющую место у больных с ожирением. ☺

Литература
→ С. 56

NB

Ксеникал (орлистат) – препарат периферического действия, не обладающий системными эффектами [5, 6]. Фармакологическое действие Ксеникала обусловлено способностью препарата ковалентно связываться с активным центром липаз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в дальнейшем инактивируя его. Ингибируя липазы ЖКТ, препарат препятствует расщеплению и последующему всасыванию около 30% пищевых жиров. Подобный механизм вызывает хронический дефицит энергии, что при длительном приеме способствует снижению массы тела.

Ксеникал назначается по 120 мг 3 раза в день во время или в течение часа после еды при условии наличия жиров в пище.

Показано, что в комбинации с умеренно низкокалорийной диетой Ксеникал значительно уменьшает массу тела и предупреждает ее повторную прибавку, улучшает течение сопутствующих ожирению заболеваний и повышает качество жизни. Это позволяет рекомендовать применение препарата для долгосрочного контроля веса у больных ожирением.



ИСКУССТВО УБИРАТЬ ЛИШНЕЕ

КСЕНИКАЛ – единственный оригинальный швейцарский препарат, который:

- ✓ быстро и эффективно снижает вес до 10 кг за первые 3 месяца терапии¹
- ✓ поддерживает достигнутый результат и препятствует повторной прибавке веса^{2,3}
- ✓ помогает вашим пациентам контролировать количество жиров в рационе⁴



2011-0332, 09.2011 Реклама

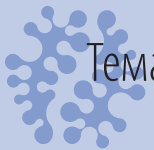
Ксеникал (Орлистат) Регистрационный номер П N014903/01 Фармакотерапевтическая группа: ингибитор липаз ЖКТ, Код АТХ [A08AB01]
Показания: Длительная терапия у больных с ожирением или пациентов с избыточной массой тела, в том числе имеющих ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой. В комбинации с гипогликемическими препаратами или умеренно гипокалорийной диетой у больных сахарным диабетом 2-го типа с избыточной массой тела или ожирением. Противопоказания: синдром хронической мальабсорбции, холестаза, повышенная чувствительность к препарату. Беременность и период кормления грудью: из-за отсутствия клинических данных Ксеникал не следует назначать беременным и/или принимать во время кормления грудью. Способ применения и дозы: у взрослых и детей старше 12 лет с ожирением или избыточной массой тела в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой, а также в комбинации с гипогликемическими препаратами или умеренно гипокалорийной диетой у взрослых с сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела или ожирением рекомендованная доза орлистата составляет одну капсулу в 120 мг с каждым основным приемом пищи (во время еды или не позднее чем через час после еды) 3 раза в сутки. Условия хранения: Спирок Б. Хранить при температуре не выше +25°C в защищенном от влаги и недоступном для детей месте. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата КСЕНИКАЛ.

1. Rissanen A et al. Int J Obes. 2003, 27, 103-109; 2. Sjostrom L et al. Lancet. 1998 Jul 18; 352 (9123): 167-72; 3. Torgerson JS et al. Diabetes Care 2004, Jan; 155-161; 4. Zhi J et al. Clin Pharmacol Ther. 1994, Jul; 56(1):82-5.


КСЕНИКАЛ
ВРЕМЯ ХУДЕТЬ!

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





Эндоканнабиноидная система как терапевтическая мишень Диетрессы – нового препарата для лечения ожирения

Д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН

Эффективность нового отечественного препарата Диетрессы в лечении ожирения оценивалась в ходе многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного клинического исследования с участием 80 пациентов из 10 медицинских центров РФ.

Показано, что 12-недельный курс терапии Диетрессой в дозе 1 таблетка 3 раза в день приводил к снижению массы тела на 5% и более у 35% пациентов с ожирением 1-й и 2-й степени. Максимально выраженный результат лечения отмечался при ожирении 1-й степени. Прием Диетрессы значительно уменьшал чувство голода, особенно в вечерние часы, и эффективно воздействовал на экстернальный тип пищевого поведения, не оказывая при этом негативного влияния на качество жизни пациентов. Частота нежелательных явлений была сопоставима в группах активного препарата и плацебо, что, наряду с отсутствием патологических лабораторных сдвигов, свидетельствовало о безопасности терапии.

Актуальность лечения ожирения, распространенность которого в наши дни приобрела характер пандемии, связана, прежде всего, с большим числом негативных последствий, к которым оно приводит [1, 2, 3]. Метаболический синдром и сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца, синдром обструктивного апноэ и жировая болезнь печени, репродуктивные нарушения и желчнокаменная болезнь, психологическая и социальная дезадаптация – вот неполный пере-

чень состояний, развитие которых ассоциировано с ожирением.

Создание эффективных лекарственных средств (ЛС) для борьбы с ожирением сопряжено со многими сложностями. До недавнего времени для длительной фармакотерапии ожирения были решены два препарата: орлистат (ингибитор кишечной липазы) и сибутрамин (препарат центрального действия, ингибирующий обратный захват моноаминов) [2]. Однако в 2010 г. компания «Эбботт» приостановила продажу оригинального препарата сибутра-

мин (Меридиа) в связи с рекомендациями Европейского комитета по медицинским препаратам, которые основывались на данных об увеличении сердечно-сосудистых побочных эффектов, выявленных в ходе исследования SCOUT (The Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [4].

В последние годы в клиническую практику внедрялись ЛС, терапевтический эффект которых при ожирении был сопряжен с воздействием на эндоканнабиноидную систему (ЭКС) [5, 6, 7, 8], которая включает ряд короткоживущих эндогенных медиаторов (производные фосфолипидов, так называемые эндоканнабиноиды) и рецепторы, которые они активируют. Обнаруженная взаимосвязь между активацией ЭКС и повышением веса была подтверждена во многих исследованиях. Употребление вкусной, высококалорийной и богатой жирами пищи ведет к гиперактивации ЭКС, увеличению аппетита и усилению липогенеза. Жирная пища, кроме того, увеличивает доступность полиненасыщенных жирных кислот для биосинтеза эндоканнабиноидов, что также приводит к гиперактивности ЭКС. Из известных к настоящему времени каннабиноидных рецепторов в развитии ожирения играют роль рецепторы 1 типа (CB1), расположенные как



центрально (в гиппокампе, базальных ганглиях, коре, мозжечке, гипоталамусе, лимбических структурах, стволе мозга), так и на периферии (в клетках жировой ткани, желудочно-кишечном тракте, скелетной мускулатуре и др.). Препараты – антагонисты СВ1-рецепторов были эффективны при ожирении за счет воздействия не только на центральные, но и на периферические СВ1-рецепторы. Установлено, что при блокаде СВ1-рецепторов гипоталамуса происходит снижение аппетита; в периферических тканях блокируется активация адипоцитов, тормозится липогенез и повышается уровень адипонектина, что приводит к снижению концентрации атерогенных фракций липопротеидов и уменьшению инсулинорезистентности [9]. Зарегистрированный и с успехом применявшийся во многих странах селективный антагонист СВ1-рецепторов римонабант [10, 11, 12], тем не менее, был запрещен к использованию в клинической практике. Данное решение было основано на результатах анализа всех данных, касающихся безопасности препарата, которые свидетельствовали о том, что польза от его применения не превышает риск, связанный с непредвиденным серьезным побочным действием на центральную нервную систему, включая тяжелые психические расстройства. В 2010 г. в РФ зарегистрирован и разрешен к применению новый отечественный препарат Диетресса (РУ № ЛСР-006933/10-210710) компании ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»», созданный на основе аффинно очищенных антител к СВ1-рецептору (анти-СВ1). Результаты проведенного в 2010 г. многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного клинического исследования (КИ), представленные ниже, внушают эндокринологам определенный оптимизм в отношении нового эффективного и, что немаловажно, безопасного препарата для лечения ожирения. Первичные

критерии эффективности, которые оценивались в КИ, состояли в определении, превосходит ли терапия Диетрессой в дозе 1 таблетка 3 раза в день в течение 12 недель терапию плацебо по следующим параметрам: изменению степени выраженности чувства голода по сравнению с исходными показателями, а также по доле пациентов со снижением массы тела на 5% и более и по показателям среднего снижения массы тела (абсолютному и относительному) при лечении пациентов с ожирением 1-й и 2-й степени. Критериями безопасности были наличие и характер нежелательных явлений (НЯ) в период терапии, их связь с приемом препарата, выраженность и другие характеристики; динамика лабораторных изменений в ходе исследования.

Материал и методы исследования

В КИ, которое проводили в 10 медицинских центрах РФ, было включено 146 амбулаторных пациентов обоего пола старше 18 лет с избыточной массой тела и ожирением. В этой работе представлены данные по эффективности и безопасности препарата у 80 включенных в окончательный анализ пациентов с ожирением 1-й (ИМТ 30,0–34,9; n = 37) и 2-й (ИМТ 35,0–39,9; n = 43) степени. После подписания информированного согласия на участие в РКИ во время скрининга пациентам проводилось начальное обследование (сбор анамнеза, определение антропометрических показателей, оценка витальных функций, физикальное и лабораторное обследование), регистрировалась сопутствующая терапия. Пациент не включался в КИ в случае наличия у него вторичного ожирения, неконтролируемой артериальной гипертензии, новообразований, декомпенсированных заболеваний, а также заболеваний, требующих назначения препаратов, влияющих на массу тела (диуретики; гормоны; нейролептики; препараты, влияющие на пищеварение, и др.), в случае при-

ема препаратов для снижения веса и/или участия в программе по модификации образа жизни в течение месяца, предшествующего КИ. После включения в КИ пациент рандомизировался в одну из групп: группу приема Диетрессы или плацебо по 1 таблетке 3 раза в день за 15–30 минут до приема пищи. В течение всего КИ пациент мог получать терапию сопутствующих заболеваний, за исключением препаратов, влияющих на массу тела. Средний возраст участников КИ составил 44 года (минимальный – 22 года, максимальный – 71 год). Большинство пациентов были женщины (71 против 9 мужчин). Соотношение женщин и мужчин в группах активного препарата (38/5) и плацебо (33/4) было примерно одинаковым. Средний вес участников группы Диетрессы был 97,9 кг, группы плацебо – 97,1 кг. Средний вес мужчин был выше, чем женщин (112,8 кг против 95,6 кг). Среднее значение окружности талии у женщин было 104,3 см, у мужчин – 115,0 см; окружности бедер – 120,1 см и 120,0 см соответственно. Обе группы пациентов были сопоставимы по возрастным и основным антропометрическим характеристикам. Распределение пациентов по подгруппам в зависимости от степени ожирения и их антропометрические характеристики (табл. 1) были сопоставимы в подгруппах активного препарата и плацебо. Давность диагностированного врачом ожирения в годах ($9,2 \pm 10,2$ в группе Диетрессы и $8,7 \pm 9,4$ в группе плацебо), максимальная и минимальная масса тела после 18 лет не отличались в обеих группах. Большинство пациентов имели в роду случаи ожирения. 20% участников группы Диетрессы и 29% группы плацебо ранее лечились от ожирения или соблюдали диету; в половине случаев эти мероприятия не приводили к снижению массы тела или же она была незначительной. Из сопутствующих заболеваний более половины пациентов обеих групп имели болезни системы кровообращения (чаще АГ), 30% – болезни костно-

эндокринология

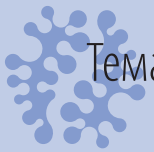


Таблица 1. Антропометрические показатели пациентов в зависимости от пола и степени ожирения

	Диетресса		Плацебо	
	Степень ожирения		Степень ожирения	
	I	II	I	II
Число пациентов в подгруппах				
Жен.	16	22	18	15
Муж.	1	4	2	2
Всего	17	26	20	17
Средний вес, кг				
Жен.	89,6	100,5	85,6	106,7
Муж.	105,0	114,5	109,0	117,0
Всего	90,5	102,7	88,0	107,9
Минимальный вес, кг				
Жен.	75	87	74	88
Муж.	105	109	106	117
Всего	75	87	74	88
Максимальный вес, кг				
Жен.	106	120	98	126
Муж.	105	122	112	117
Всего	106	122	112	126
Средний ИМТ, кг/м ²				
Жен.	32,2	37,7	31,9	38,4
Муж.	33,1	37,8	33,8	37,6
Всего	32,3	37,7	32,2	38,3
Средний размер окружности талии, см				
Жен.	103	106	98	111
Муж.	115	116	109	119
Всего	103	108	99	112
Средний размер окружности бедер, см				
Жен.	114	125	113	129
Муж.	116	122	119	120
Всего	114	125	113	128

мышечной системы, 20% – заболелания органов пищеварения, 15% – нарушенную толерантность к глюкозе/СД 2 типа. Около 30% участников курили на момент включения в КИ.

В процессе лечения пациенты наносили врачу 7 визитов в течение 12 недель, в ходе которых анализировали результаты мониторинга степени выраженности голода на основании ежедневных самооценок [13] пациента (с це-

люю большей наглядности двухнедельные наборы самооценок были усреднены и представлены в виде средних значений, относящихся к соответствующему визиту), регистрировали динамику антропометрических показателей и витальных функций, данных врачебного осмотра, осуществляли контроль назначенной и сопутствующей терапии, оценивали безопасность проводимого лечения. На визитах 1 (день 0), 3 (день 28 ± 2), 5 (день

56 ± 2) и 7 (день 84 ± 2) заполняли опросники DEBQ (Голландский опросник пищевого поведения) и SF-36 (краткая версия опросника по качеству жизни); на визитах 5 и 7 проводили лабораторные исследования. На заключительном визите врач оценивал терапевтическую динамику и выраженность побочных эффектов лечения по шкале общего клинического впечатления (ШОКВ) (Clinical Global Impression Scale, CGI).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SAS-9.2. Использовались методы параметрической (для непрерывных и интервальных переменных) и непараметрической (частотный анализ по категориальным переменным) статистики.

Результаты

Анализ динамики чувства голода свидетельствовал о наличии значимого эффекта препарата к окончанию периода терапии во всех подгруппах. Усредненные самооценки пациентов, лечившихся Диетрессой, были значимо ниже самооценок пациентов, получавших плацебо (рис. 1). Выраженность чувства голода среди пациентов группы активного препарата начинала снижаться уже в течение первых четырех недель лечения. Наименьшие усредненные значения зарегистрированы на 3–4-й и 5–6-й неделях терапии у пациентов с ожирением 1-й степени (16,1 ± 0,6 у.е. и 16,9 ± 0,5 у.е. соответственно), что имело значимые различия не только по сравнению с исходным уровнем чувства голода, но и при сопоставлении с показателями пациентов группы плацебо. Кроме того, самооценки выраженности чувства голода в течение дня у пациентов с ожирением 1-й степени в целом были существенно ниже, чем у пациентов с ожирением 2-й степени. Эти закономерности подтверждаются результатами трехфакторного анализа MANOVA (факторы «ожирение – препарат – визит»). Так, при анализе каждого из измерений в течение дня были по-



лучены значимые эффекты по всем трем исследуемым факторам, а также для взаимодействия факторов «ожирение – препарат»¹. В частности, из таблицы 2 видно, что превосходство результатов в подгруппе Диетрессы обеспечивалось при утренних оценках за счет значимых различий в подгруппе ожирения 1-й степени, в то время как разница в подгруппе ожирения 2-й степени была незначимой. Во время вечернего измерения подгруппа ожирения 1-й степени показала достоверное превосходство оценок в подгруппе Диетрессы.

Максимальные абсолютные цифры снижения чувства голода на фоне лечения Диетрессой отмечены у пациентов с ожирением 2-й степени в вечернее время, когда исходно была зарегистрирована наибольшая его степень (при сопоставлении усредненных оценок вечером с показателями в утренние и дневные часы, а также с другими подгруппами). У пациентов подгруппы плацебо с той же степенью ожирения первоначальное незначительное снижение голода нивелировалось последующим его нарастанием; в конце трех месяцев наблюдения исходные и конечные значения уровня голода у пациентов контрольной группы были сходными, что подтверждало известный эффект плацебо (при использовании его у больных с ожирением).

Данные анализа усредненных самооценок легкости следования рекомендованной врачом диете, представленные на рисунке 2, показывают значимое, по сравнению с исходными показателями, снижение в обеих подгруппах (ожирение 1-й и ожирение 2-й степени), подтверждающее, что прием Диетрессы позволял пациентам следовать рекомендациям врача, избегая употребления излишних объемов высококалорийной пищи.

¹ Данное взаимодействие анализировалось с целью проверки значимости различий между оценками Диетрессы/плацебо в каждой из двух групп ожирения.

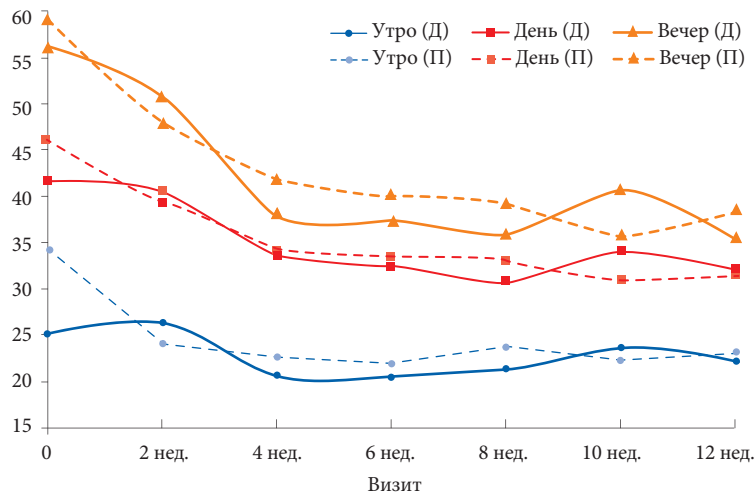


Рис. 1. Динамика самооценки степени выраженности чувства голода утром, днем и вечером на каждом из визитов в группах Диетрессы и плацебо*

* Здесь и в других рисунках: Д – группа Диетрессы; П – группа плацебо.

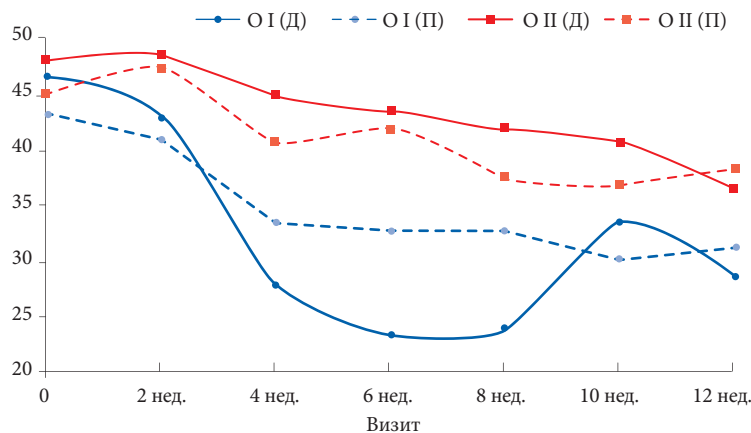


Рис. 2. Динамика самооценки легкости следования рекомендованной диете на каждом из визитов в зависимости от степени ожирения и группы терапии*

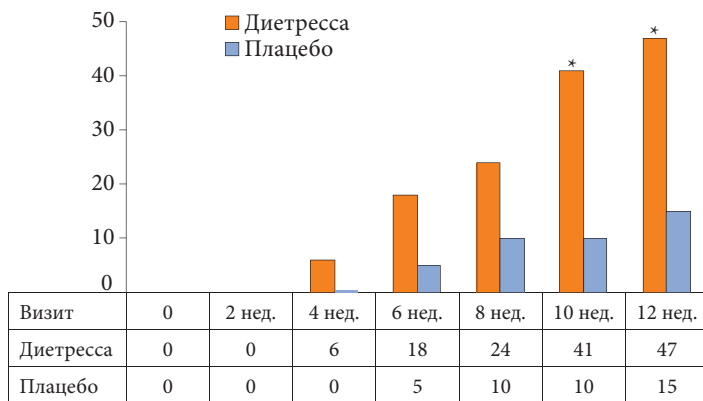
* Здесь и на рис. 6: О I – ожирение 1-й степени, О II – ожирение 2-й степени.

Оценка эффективности препарата по доле пациентов со снижением массы тела на 5% и более показала, что среди пациентов с ожирением 1-й степени, лечившихся Диетрессой, доля похудевших через 10 недель лечения составила 41%, а через 12 недель – 47% (рис. 3), что достоверно отличалось от доли пациентов группы плацебо (10% и 15% соответственно; $p < 0,05$ в каждом из этих случаев). Среди пациентов с ожирением 2-й степени доля пациентов, похудевших на 5% и более, в груп-

Таблица 2. Различия между усредненными самооценками чувства голода участников исследования в зависимости от степени ожирения и времени суток

Время суток	Ожирение 1-й степени	Ожирение 2-й степени
Утро	-2,6*	1,2
День	0	-0,6
Вечер	-2,1*	-1,1

* Отмечены значимые различия средних оценок между подгруппой Диетрессы и контрольной группой.



* Сравнение долей пациентов в двух подгруппах производилось с помощью одностороннего точного критерия Фишера по каждому из визитов.

Рис. 3. Доли пациентов в подгруппе ожирения 1-й степени с потерей веса на 5% и более

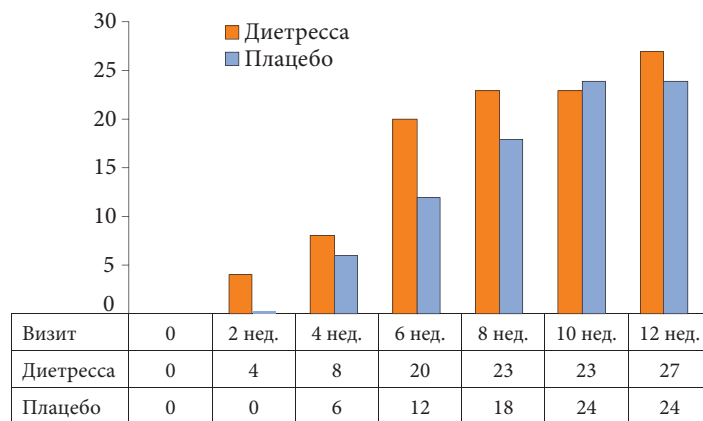


Рис. 4. Доли пациентов в подгруппе ожирения 2-й степени с потерей веса на 5% и более

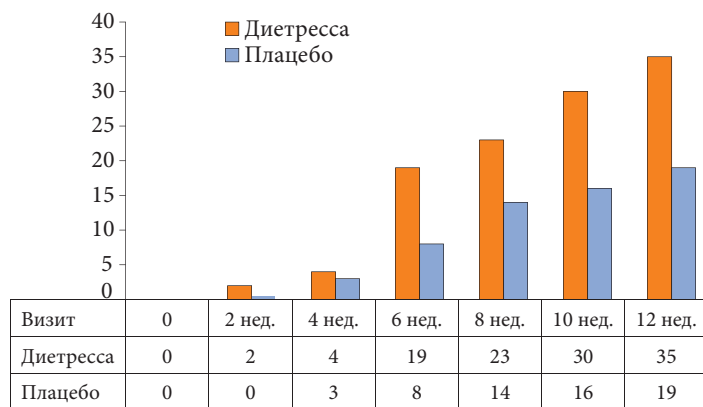


Рис. 5. Доли пациентов с ожирением 1-й и 2-й степени, снизивших вес на 5% и более, в подгруппах Диетрессы и плацебо

пе Диетрессы была выше в течение всего периода наблюдения, однако не достигла достоверных отличий от группы плацебо к концу 12 недель лечения (рис. 4). Тем не менее доля пациентов с ожирением 1-й и 2-й степени, которые получали курс лечения Диетрессой и снизили свой вес на 5% и более, составила 35%² по сравнению с 19% участников исследования, принимавших плацебо (рис. 5).

Анализ динамики абсолютного и относительного снижения массы тела в течение 12 недель лечения показал ожидаемые результаты: вес пациентов снижался в обеих группах (табл. 3, 4). Однако темпы снижения массы тела и их абсолютные значения различались в подгруппах в зависимости от принимаемого препарата и степени ожирения.

Среди пациентов с ожирением 1-й степени прием активного препарата приводил к значимой потере килограммов к концу второго месяца лечения. Достигнутый эффект у них нарастал в течение третьего месяца терапии и превосходил результаты, которые зафиксированы у пациентов, принимавших плацебо (-3,8 ± 1,0 кг против -1,8 ± 0,6 кг). Однако снижение массы тела в абсолютных значениях не имело значимых различий в обеих подгруппах.

Наиболее быстро и максимально среди всех изучаемых групп худели пациенты с ожирением 2-й степени. Значимое, по сравнению с исходным, снижение массы тела в подгруппе ожирения 2-й степени, зарегистрированное уже на 4-й неделе, продолжалось в последующие 8 недель терапии, однако разница между абсолютным снижением массы тела в группах активного препарата и плацебо не была значимой. Тем не менее трехфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) выявил наличие двух главных эффектов и одно близкое к значимому взаимо-

² Критерий FDA, предъявляемый к препаратам для снижения веса, назначаемым как минимум на 6-месячный период терапии [14].



действие: значимыми оказались следующие факторы: 1) «визит» (7 уровней) ($F_{(6/1762)} = 85,5$; $p < 0,0001$); 2) «ожирение» (3 уровня) ($F_{(2/127)} = 8,4$; $p < 0,0004$); 3) взаимодействие «визит – ожирение – препарат» ($F_{(12/762)} = 2,23$; $p = 0,063$). Интерпретация результатов следующая. По фактору «визит» мы видим монотонное уменьшение средних значений, что и подтверждалось значимостью различий между конечными и начальными (то есть нулевыми) уровнями в потере веса. Фактор «ожирение» оказался значимым, поскольку, как показал пост-хок-анализ, потери веса в подгруппе ожирения 2-й степени оказались достоверно большими, чем в группе ожирения 1-й степени. Фактор «препарат» с двумя уровнями (Диетресса/плацебо) в целом оказался недостоверным. Однако в группе с ожирением 1-й степени разница была в пользу подгруппы Диетресса, а усреднение с двумя другими степенями привело к показателям у подгруппы Диетресса, близким к показателям плацебо. В этом плане ожидаемым оказалось значимое взаимодействие факторов «визит – ожирение – препарат». Пост-хок-анализ выявил значимое различие между показателями Диетресса и плацебо в группе пациентов с ожирением 1-й степени на двух последних визитах. В таблицах 5 и 6 представлены усредненные данные измерений окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) у пациентов в зависимости от степени ожирения. Показатели каждой из двух окружностей тела, а также их соотношение (ОТ/ОБ) имели хорошо выраженную динамику уменьшения от начала исследований к их концу. В каждой из подгрупп пациентов отмечено значимое уменьшение показателей к концу исследования, при этом самые ранние значимые изменения начинали наблюдаться с 4–6-й недели. Двухфакторный дисперсионный анализ, проведенный отдельно с каждой из групп ожирения и по каждому измерению, а также соотношению ОТ/ОБ, выявил зна-

Таблица 3. Усредненные различия между исходным и текущим весом (кг) на каждом из визитов*

Визит	Ожирение 1-й степени (17/20)		Ожирение 2-й степени (26/17) ¹	
	Диетресса ² (M ± SE)	Плацебо (M ± SE)	Диетресса (M ± SE)	Плацебо (M ± SE)
0	0 ± 0,0	0 ± 0,0	0 ± 0,0	0 ± 0,0
2 нед.	-0,9 ± 0,3	-0,4 ± 0,2	-1,6 ± 0,3	-0,9 ± 0,3
4 нед.	-1,5 ± 0,5	-0,5 ± 0,4	-2,3 ± 0,4 ⁰	-2,4 ± 0,5 ⁰
6 нед.	-2,2 ± 0,6	-1,3 ± 0,4	-2,7 ± 0,6 ⁰	-2,9 ± 0,6 ⁰
8 нед.	-2,8 ± 0,7 ⁰	-1,3 ± 0,4	-3,2 ± 0,5 ⁰	-3,6 ± 0,8 ⁰
10 нед.	-3,4 ± 0,8 ⁰	-1,8 ± 0,5 ⁰	-3,3 ± 0,5 ⁰	-4,2 ± 0,8 ⁰
12 нед.	-3,8 ± 1,0 ⁰	-1,8 ± 0,6 ⁰	-3,7 ± 0,6 ⁰	-4,5 ± 1,0 ⁰

* Здесь и в таблицах 4–6: для расчета оценки достоверности уменьшения показателей использовался двусторонний критерий Стьюдента в модификации Даннета (Dunnett) для выполнения сравнений веса в контрольном визите (визит 0) со всеми последующими визитами. Значимые различия ($p < 0,05$) отмечены значком ⁰.

¹ По результатам ANOVA фактор «ожирение» оказался значимым.

² По результатам ANOVA значимым оказалось взаимодействие факторов «ожирение – препарат».

Таблица 4. Усредненные различия между исходным и текущим весом (%) на каждом из визитов

Визит	Ожирение 1-й степени (17/20)		Ожирение 2-й степени (26/17)	
	Диетресса (M ± SE)	Плацебо (M ± SE)	Диетресса (M ± SE)	Плацебо (M ± SE)
0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
2 нед.	-0,9 ± 0,3	-0,5 ± 0,3	-1,6 ± 0,3	-0,9 ± 0,2
4 нед.	-1,6 ± 0,5	-0,6 ± 0,4	-2,3 ± 0,4 ⁰	-2,3 ± 0,4 ⁰
6 нед.	-2,4 ± 0,6 ⁰	-1,4 ± 0,4	-2,7 ± 0,6 ⁰	-2,8 ± 0,5 ⁰
8 нед.	-2,9 ± 0,7 ⁰	-1,4 ± 0,5	-3,1 ± 0,5 ⁰	-3,4 ± 0,7 ⁰
10 нед.	-3,6 ± 0,9 ⁰	-2,1 ± 0,5 ⁰	-3,2 ± 0,5 ⁰	-3,8 ± 0,7 ⁰
12 нед.	-4,0 ± 1,0 ⁰	-2,1 ± 0,6 ⁰	-3,6 ± 0,5 ⁰	-4,1 ± 0,9 ⁰

Таблица 5. Усредненные различия между текущей и базовой окружностями талии на каждом из визитов у пациентов в зависимости от степени ожирения

Визит	Ожирение 1-й степени		Ожирение 2-й степени	
	Диетресса (n = 17) (M ± SE)	Плацебо (n = 20) (M ± SE)	Диетресса (n = 26) (M ± SE)	Плацебо (n = 17) (M ± SE)
2 нед.	-1,2 ± 0,4	-1,4 ± 0,4	-1,2 ± 0,3	-0,5 ± 0,4
4 нед.	-1,7 ± 0,6	-2,3 ± 0,7	-1,7 ± 0,6	-2,2 ± 0,6
6 нед.	-2,2 ± 0,6	-3,0 ± 0,8	-2,1 ± 0,7	-3,2 ± 0,6 ⁰
8 нед.	-3,6 ± 0,8 ⁰	-3,1 ± 0,9 ⁰	-3,2 ± 0,8 ⁰	-4,4 ± 0,7 ⁰
10 нед.	-4,3 ± 1,0 ⁰	-3,9 ± 1,1 ⁰	-3,1 ± 0,8 ⁰	-5,3 ± 0,7 ⁰
12 нед.	-4,8 ± 1,1 ⁰	-4,6 ± 1,1 ⁰	-3,9 ± 0,9 ⁰	-4,8 ± 0,8 ⁰

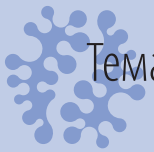


Таблица 6. Усредненные различия между текущей и базовой окружностями бедер на каждом из визитов у пациентов в зависимости от степени ожирения

Визит	Ожирение 1-й степени		Ожирение 2-й степени	
	Диетресса (n = 17) (M ± SE)	Плацебо (n = 20) (M ± SE)	Диетресса (n = 26) (M ± SE)	Плацебо (n = 17) (M ± SE)
2 нед.	-0,8 ± 0,3	-0,7 ± 0,4	-0,5 ± 0,6	-0,8 ± 0,2
4 нед.	-1,2 ± 0,4	-1,1 ± 0,6	-1,3 ± 0,3	-2,5 ± 0,7 ^o
6 нед.	-1,9 ± 0,5	-1,7 ± 0,6	-2,5 ± 0,6 ^o	-2,4 ± 0,9
8 нед.	-2,8 ± 0,7 ^o	-2,6 ± 0,7 ^o	-2,8 ± 0,4 ^o	-3,6 ± 1,0 ^o
10 нед.	-3,2 ± 0,7 ^o	-3,4 ± 0,8 ^o	-3,3 ± 0,5 ^o	-4,5 ± 1,2 ^o
12 нед.	-4,0 ± 0,6 ^o	-4,1 ± 0,9 ^o	-3,7 ± 0,5 ^o	-5,2 ± 1,3 ^o

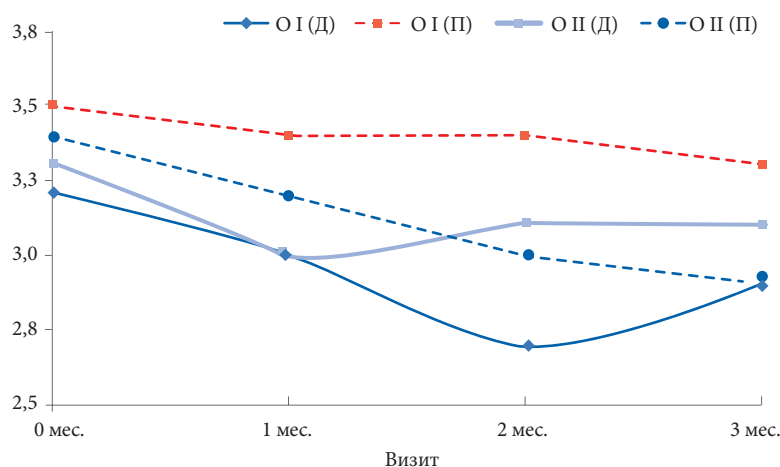


Рис. 6. Динамика оценок домена экстерналичного пищевого поведения опросника DEBQ в группах терапии в зависимости от визита и степени ожирения

чимность фактора «визит», но не выявил целенаправленных значимых различий между подгруппами Диетрессы и плацебо. Анализ типов пищевого поведения показал, что исходные оценки каждого из доменов у пациентов обеих групп превышали средние значения, что позволяло констатировать имеющиеся у них нарушения в пищевом поведении. Последующий мониторинг в ходе лечения с оценкой результатов через 4 и 8 недель лечения, хотя и показал некоторое уменьшение баллов, тем не менее не выявил значимых различий в ограничительном и эмоциогенном поведении у пациентов обеих групп ни по сравнению с исходным состоянием, ни в зависимости от

проводимой терапии. Наиболее «лабильным» у пациентов с ожирением оказалось экстерналичное поведение, при котором желание поесть стимулируется не реальным чувством голода, а внешним видом еды, ее запахом, текстурой либо видом других людей, принимающих пищу. Снижение баллов в динамике наблюдения было отмечено у пациентов обеих групп и в обеих подгруппах в зависимости от ИМТ. Однако значимое различие эффективности терапии Диетрессой (2,9 баллов на 12-й неделе наблюдения против 3,3 баллов группы плацебо) зарегистрировано у пациентов с ожирением 1-й степени (рис. 6). Двухфакторный дисперсионный анализ (факторы «визит» и «пре-

парат»), проведенный для каждой из подгрупп ожирения, подтверждает это заключение. Так, если фактор «визит» был значимым для каждой из подгрупп (что видно из графиков, которые отражают монотонное понижение оценок от начала к концу курса лечения), то фактор «препарат» оказался значимым только в подгруппе с 1-й степенью ожирения ($F_{(1/31)} = 7,84; p < 0,01$). Изучение качества жизни участников исследования с оценкой ментальной и физической составляющих здоровья (SF-36) по сравнению с исходным состоянием за 12 недель лечения не выявило значимых различий в самооценках между двумя группами пациентов, несмотря на слабое общее превосходство в группе Диетрессы в оценках физического здоровья. Ментальная составляющая, по мнению пациентов, в ходе наблюдения не зависела от терапии. Анализ терапевтической динамики и выраженности побочных эффектов лечения к концу периода терапии на основании баллов ШОКВ – «тяжесть заболевания» (CGI-S) – также не выявил значимых различий в оценках в целом между двумя группами, однако показал преобладание более высоких (положительных) оценок в группе Диетрессы. Итоговые оценки по двум субшкалам в зависимости от ИМТ свидетельствовали о том, что 60% пациентов с ожирением 1-й степени, имевших выраженный терапевтический эффект, составляли пациенты, принимавшие Диетрессу. С другой стороны, среди пациентов с отсутствием терапевтического эффекта было более 70% пациентов, получавших плацебо. Эти результаты вполне согласуются с объективными показателями эффективности Диетрессы. Именно среди участников подгруппы ожирения 1-й степени была максимальная доля пациентов, которые в результате 12-недельного курса терапии снизили свой вес на 5% и более. В подгруппе пациентов с ожирением 2-й степени высокие оценки эффективности лечения

Худейте без стресса!
Диетресса

Рег. № 006933/10

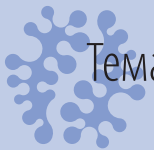


- Безрецептурный препарат для комфортного снижения веса
- Препарат воздействует на центр голода, обеспечивая быстрое насыщение и уменьшение объема потребляемой пищи
- Эффективный препарат с хорошей переносимостью, без побочных эффектов

Реклама

Телефон горячей линии:
+7 (495) 681-93-00; 681-09-30
www.materiamedica.ru
www.dietressa.ru

materia  medica
Новый путь к здоровью!



получили также более 60% участников, однако по результатам анализа с использованием критерия χ^2 эти цифры не имели статистической значимости.

В течение всего периода лечения отмечалась хорошая переносимость Диетрессы. В ходе исследования было зарегистрировано 28 случаев НЯ у 19 пациентов, в том числе 12 НЯ у 6 пациентов группы активного препарата и 16 НЯ у 11 пациентов группы плацебо. Связь НЯ с приемом Диетрессы была указана как «возможная» только в одном случае; остальные 11 случаев «не имели связи» с проводимой терапией. В группе плацебо в 7 случаях связь была указана как «возможная» или «маловероятно связанная» с проводимой терапией. Ни в одном случае пациенты не были исключены из исследования по причине развития НЯ.

Мониторинг лабораторных показателей, проведенный в ходе исследования, показал, что лечение Диетрессой в дозе 1 таблетка 3 раза в день в течение 12 недель сопровождалось нормализующим влиянием на липидный спектр у пациентов с ожирением 1-й и 2-й степени, которое подтверждалось значимым снижением гиперхолестеринемии, уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. Данная характеристика препарата Диетресса нуждается в дополнительном изучении. Негативных лабораторных сдвигов в процессе лечения зафиксировано не было.

Заключение и обсуждение

В ходе проведенного исследования была продемонстрирована эффективность препарата Диетресса в лечении пациентов с ожирением по сравнению с плацебо. Главный вывод КИ – препарат эффективно снижает чувство голода, а также приводит к значимому относительно исходного уровня снижению массы тела у всех пациентов с ожирением 1-й и 2-й степени. Кроме того, применение препарата в дозе 1 таблетка 3 раза в день не только эффективно, но и безопасно.

На основании динамики выраженности чувства голода среди пациентов, получавших Диетрессу, можно говорить о том, что эффект препарата становился значимым уже в течение первых четырех недель лечения. Несмотря на некоторые различия в выраженности эффекта в зависимости от времени суток и степени ожирения, достигнутое под влиянием ЛС снижение чувства голода стойко сохранялось на протяжении всего периода терапии у всех пациентов с ожирением 1-й и 2-й степени.

Представленные данные позволяют заключить, что 12-недельный курс лечения приводил к снижению веса на 5% и более у 35% пациентов с ожирением 1-й и 2-й степени. Максимально выраженный эффект был зарегистрирован у пациентов с ожирением 1-й степени. Препарат также продемонстрировал свою эффективность в течение 3-месячного курса у пациентов с ожирением 2-й степени. Однако, возможно, для данной категории пациентов продолжительность терапии и доза препарата были недостаточны, поскольку пациенты с ожирением 2-й степени нуждаются в более длительном лечении – в течение 6–12 месяцев и даже более.

Очевидно: положительные эффекты Диетрессы являются следствием воздействия анти-SB1 на центральные нервные механизмы активации ЭКС, участвующие в развитии ожирения. Безусловно, играет роль и влияние Диетрессы на SB1-рецепторы, представленные в периферических тканях, вовлеченных в гормональный/метаболический контроль, включая жировую ткань, печень, скелетную мускулатуру и эндокринную ткань поджелудочной железы [15, 16]. Известно, что подавление периферических SB1-рецепторов в адипоцитах ведет к повышению экспрессии и освождению адипонектина, повышающего энергозатраты вследствие стимуляции β -окисления жирных кислот [9]. Блокада SB1-рецепторов

также способствует активации митохондриального биогенеза за счет увеличения экспрессии конститутивной NO-синтазы в адипоцитах белой жировой ткани [17]. Кроме того, прием Диетрессы эффективно воздействует на экстерналильный тип пищевого поведения у лиц с ожирением, существенно понижая внешнюю стимуляцию принятия пищи пациентом по сравнению с плацебо. Модификация функциональной активности ЭКС под влиянием Диетрессы за счет воздействия как на центральные, так и на периферические SB1-рецепторы оказывает регулирующее влияние на энергетический и субстратный обмен, а также пищевое поведение, способствуя снижению массы тела у пациентов с ожирением.

Представляют интерес данные лабораторного мониторинга, проведенного с целью оценки безопасности терапии. В ходе исследования было выявлено позитивное воздействие Диетрессы на липидный профиль пациентов, в том числе уровень триглицеридов (ТГ). В настоящее время установлено, что гиперактивация ЭКС при ожирении, индуцированная блокадой моноглицеридлипазы, ведет к увеличению в плазме крови апоЕ-триглицеридов вследствие SB1-опосредованного снижения клиренса ТГ без изменения их секреции [18]. Возможные липидкорректирующие эффекты Диетрессы заслуживают дополнительного изучения.

Таким образом, терапевтическая схема применения Диетрессы в дозе 1 таблетка 3 раза в день в течение 12 недель может быть рекомендована для лечения пациентов с ожирением 1-й степени. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости продолжения изучения приема Диетрессы в дозе 1 таблетка 3 раза в день более длительным курсом, а также возможности использования больших суточных доз у пациентов с ожирением 2-й степени. ☼

XIII Всероссийский Конгресс диетологов и нутрициологов
с международным участием

Питание и здоровье

В рамках Конгресса состоится V Всероссийская
научно-практическая конференция детских диетологов

5–7 декабря 2011 года

ГОСТИНИЦА "РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ" (МОСКВА, ПЛОЩАДЬ ЕВРОПЫ, 2)



Национальная Ассоциация
Диетологов и Нутрициологов

Организаторы Конгресса

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Российская академия медицинских наук
- НИИ питания РАМН
- Национальная Ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Место проведения

Москва, Площадь Европы, 2,
гостиница «Рэдиссон Славянская»
(проезд до станции метро «Киевская»)

Научная программа

- Совершенствование диетологической помощи населению Российской Федерации
- Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года
- Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах здорового питания
- Вопросы диетического (лечебного и профилактического) питания в клинической практике
- Образовательные программы в диетологии и нутрициологии
- Актуальные вопросы детской диетологии и нутрициологии
- Инновационные технологии в пищевой индустрии

К участию в работе Конгресса приглашены:

- Международный Союз наук о питании (International Union of Nutritional Sciences)
- Европейская Федерация ассоциаций диетологов (European Federation of the Associations of Dietitians)
- Европейская Ассоциация по изучению ожирения (European Association for Study of Obesity)
- Федеральный институт оценки риска, Германия (Federal Institute for Risk Assessment, Germany)
- Международный институт биологических наук (International Life Sciences Institute)
- Международный Альянс национальных ассоциаций производителей диетических/пищевых добавок (International Alliance of Dietary/Food Supplement Associations)

- Глобальная инициатива по достижению консенсуса в педиатрии (Global Initiative for Consensus in Pediatrics)
- Европейское общество по педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition)
- Европейская группа по изучению ожирения у детей (European Childhood Obesity Group)
- Европейская Академия Педиатрии (European Academy of Paediatrics)

ВХОД НА ВСЕ ЗАСЕДАНИЯ КОНГРЕССА – СВОБОДНЫЙ

Регистрационный взнос

Безналичный расчет

Регистрационный взнос до 1 ноября 2011 г. составляет 1950 руб., после 1 ноября 2011 г. – 3900 руб. (НДС не облагается). Участники Конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение именного бэйджа участника и комплекта официальных материалов Конгресса (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.). В период проведения Конгресса возможна оплата за наличный расчет.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 250 рублей (НДС не облагается) на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство».

Оплаченные тезисы должны быть высланы **не позднее 15 октября 2011 г.** через сайт www.congress-pitanie.ru (правила оформления размещены на сайте).

Реквизиты для оплаты регистрационного взноса и тезисов – см. на сайте www.congress-pitanie.ru

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо **до 31 октября 2011 г.** прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы объемом не более 2 страниц текста, которое должно содержать информацию об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором) и быть заверено подписью руководителя учреждения.

Оформление – см. на сайте www.congress-pitanie.ru

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей продуктов питания, витаминов, биологически активных и пищевых добавок, пищевого сырья, промышленного оборудования и др.

Дополнительная информация

Алексеева Ирина Александровна (научная программа): Тел.: +7 495 698-5342, e-mail: alexeeva@ion.ru

Соколова Анна Георгиевна (конкурс молодых ученых): Тел.: +7 495 698-5226, факс: +7 495 698-5379, e-mail: sokolova@ion.ru

Карпинская Елена Александровна (тезисы): Тел./факс: +7 495 660-6004

Щербинина Ирина Владимировна (регистрационный взнос): Тел./факс: +7 495 660-6004, e-mail: dietology@mm-agency.ru

Макарова Татьяна Владимировна (выставка): Тел.: +7 495 517-7055, тел./факс.: +7 495 660-6004, e-mail: mtv@mm-agency.ru

Полянская Юлия (бронирование гостиницы): Тел.: +7 495 600-3100, факс: +7 499 241-8467, e-mail: mice009@rambler.ru

www.congress-pitanie.ru



Гипогликемия: как обеспечить контроль уровня глюкозы в крови

Д. м. н., проф. Н.А. ПЕТУНИНА¹, к. м. н. Л.В. ТРУХИНА¹,
И.А. КУЗИНА²

Гипогликемия – это синдром, развивающийся вследствие относительного избытка инсулина в организме, приводящего к снижению уровня глюкозы в крови. Чаще гипогликемии возникают как осложнение терапии сахарного диабета (СД) препаратами инсулина или пероральными сахароснижающими препаратами, такими как инсулиновые секретагоги (производные сульфонилмочевины и глиниды).

В отечественной практике гипогликемией принято считать снижение концентрации глюкозы в плазме крови менее 2,8 ммоль/л в сочетании с клиническими проявлениями или менее 2,2 ммоль/л независимо от симптоматики. Рабочая группа Американской диабетической ассоциации (ADA) [1] определяет гипогликемию как «любое снижение уровня глюкозы плазмы крови, которое может принести потенциальный вред» с порогом гликемии < 3,9 ммоль/л (< 70 мг %), с симптомами или без них. Европейское агентство по регистрации лекарственных средств (EMA) для определения гипогликемии рекомендует считать нижним порогом глюкозы плазмы крови 3 ммоль/л при оценке возможного риска всех сахароснижающих препаратов [2]. Таким образом, стандартного определения гипогликемии не существует, что значительно затрудняет правильную оценку частоты этих состояний.

Легкие эпизоды гипогликемии определяются как состояния, которые контролируются пациентом самостоятельно, тяжелые же эпизоды характеризуются невозможностью пациентом оказать себе помощь самостоятельно, необходимостью привлечения помощи со стороны. Факторами риска развития тяжелых гипогликемий при сахарном диабете (СД) на инсулинотерапии являются длительность СД 1 типа, длительность инсулинотерапии при СД 2 типа и возраст пациента, строгий контроль гликемии, нарушение чувствительности к надвигающейся гипогликемии, наличие в анамнезе тяжелой гипогликемии, сон, нарушение функции почек. Симптомы гипогликемии можно разделить на адренергические, обусловленные быстрым падением уровня глюкозы в крови, и нейрогликопенические, связанные с низкой концентрацией глюкозы в центральной нервной системе. Нейрогликопенические

проявления включают сонливость, когнитивные нарушения, поведенческие изменения и психомоторные нарушения, нарушение координации. Адренергические симптомы включают учащенное сердцебиение, тремор и беспокойство, возбуждение [3]. Холинергические нейрогенные симптомы включают потливость, голод и парестезии [3]. Осведомленность о гипогликемии – в значительной степени результат восприятия нейрогенных симптомов [3]. Бледность и потливость (результат адренергической вазоконстрикции и холинергической стимуляции потовых желез соответственно) – общие признаки гипогликемии [4]. Многие люди описывают смутное чувство страха или потерю хорошего самочувствия до развития ярких симптомов гипогликемии при сохраненной чувствительности к надвигающейся гипогликемии.

К сожалению, часто возникают бессимптомные гипогликемические эпизоды. В этом случае говорят о нарушенной чувствительности к надвигающейся гипогликемии, которая определяется как нарушенная способность определять начало симптомов острой гипогликемии и может включать нарушенный профиль симптомов, уменьшение их интенсивности и количества или невозможность интерпретировать симптомы. Отсутствие



способности распознавать симптомы начинающейся гипогликемии при СД 1 типа возникает в результате снижения секреции инсулина, глюкагона и адреналина [5] и нарушения ответа на адреналин [6], что называется феноменом «дефекта контррегуляторного ответа». Это и является причиной потери автономных симптомов – предупреждающих знаков гипогликемии, известной как «отсутствие способности распознавать наступающую гипогликемию» [7]. По этой причине также происходит учащение эпизодов тяжелой гипогликемии при интенсивном лечении СД 1 типа [6]. Предполагается, что те же феномены играют роль при СД 2 типа. Как отсутствие способности распознавать гипогликемию, так и дефицит адреналинового ответа при дефекте контррегуляции могут наступить в результате происшедшей ятрогенной гипогликемии [5, 8, 9, 10], которая сама по себе может в дальнейшем уменьшить проявление автономных знаков предупреждения при снижении уровня гликемии. Естественное течение нарушенной чувствительности к надвигающейся гипогликемии характеризуется следующими чертами.

- Автономные и нейрогликопептические симптомы в равной степени представлены у пациентов при идентификации начала гипогликемии.
- Профиль симптомов постепенно изменяется с течением времени: число и интенсивность автономных симптомов снижаются.
- Нейрогликопептические симптомы становятся более выраженными.
- Отмечается спектр аномалий, а не эффект «все или ничего».
- У пациентов отмечается вариабельный период «частичного» нарушения чувствительности к надвигающейся гипогликемии.
- Происходит сдвиг порогов гликемии и церебральная адаптация к нейрогликопептиции.

Нарушенная чувствительность к надвигающейся гипогликемии



Рис. 1. Чувствительность к надвигающейся гипогликемии при СД 1 типа*

* Адаптировано по [19].

встречается у 20–25% взрослых с СД 1 типа и менее чем у 10% людей с СД 2 типа на инсулинотерапии и ассоциирована с высоким риском тяжелых гипогликемий, а также со значительной инвалидизацией (рис. 1).

Гипогликемия является неотъемлемой частью жизни большинства людей с СД 1 типа [4]. Средний пациент имеет огромное число эпизодов бессимптомной гипогликемии и страдает от двух эпизодов симптоматической гипогликемии в неделю (тысячи таких эпизодов в течение всей жизни). Развитие тяжелой гипогликемии с потерей сознания или развитием комы происходит у этих пациентов от одного до нескольких раз в год [4]. Не существует никаких доказательств, что за последние полтора десятилетия эта проблема уменьшилась – как это было заявлено в 1993 г. в докладе DCCT [11]. Например, в 2007 г. исследование группы по изучению гипогликемий из Великобритании [12] показало частоту тяжелых гипогликемий: 110 эпизодов на 100 пациенто-лет у пациентов с сахарным диабетом 1 типа длительностью менее 5 лет и 320 эпизодов на 100 пациенто-лет у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в течение более 15 лет.

В целом гипогликемия встречается реже при СД 2 типа [4]. Однако она становится все более частым ограничивающим фактором

в достижении нормогликемии на более поздних стадиях сахарного диабета 2 типа [4]. В исследовании группы по изучению гипогликемий из Великобритании [12] было обнаружено: в то время как риск развития гипогликемии является относительно низким в первые несколько лет лечения инсулином СД 2 типа, частота легких и тяжелых гипогликемий возрастает при инсулинотерапии длительностью более 5 лет и приближается к таковой при СД 1 типа (рис. 2).

Гипогликемия способствует сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [13]. Результаты проведенного исследования по изучению сердечно-сосудистого риска при СД 2 типа (ACCORD) показали четкую взаимосвязь между тяжелыми гипогликемиями и сердечно-сосудистой смертностью, предположительно аритмической [14], как в группе традиционной, так и в группе интенсивной терапии.

Гипогликемия вызывает нарушение когнитивных функций. Уже при уровне гликемии менее 3 ммоль/л происходит ухудшение когнитивных функций, постепенно снижаются память и внимание, концентрация, способность к абстрактному мышлению и быстрому принятию решений, координация движений рук и глаз. Показано, что некоторые домены когнитивной функции

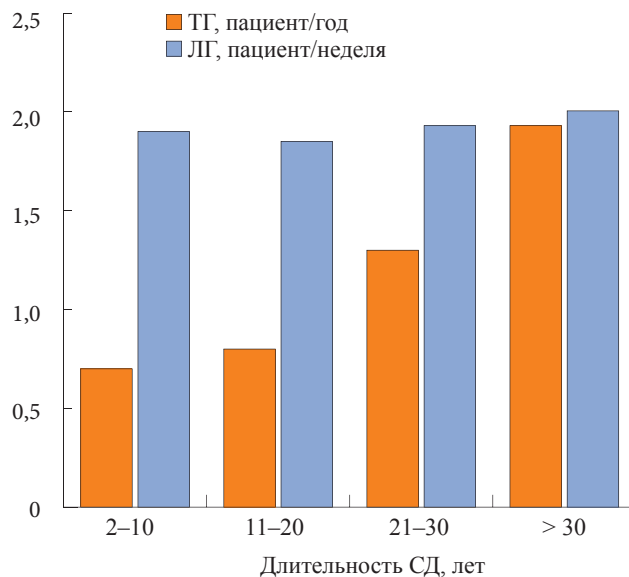


Рис. 2. Частота встречаемости тяжелых гипогликемий (ТТ) и легких гипогликемий (ЛГ) в зависимости от длительности сахарного диабета*

* Адаптировано по [20].

остаются аномальными в течение значительного периода времени (вплоть до 75 мин) после восстановления уровня глюкозы в крови, а тяжесть когнитивной дисфункции при гипогликемии зависит от уровня чувствительности к надвигающейся гипогликемии [15]. Когнитивная функция у людей с нарушенной чувствительностью к надвигающейся гипогликемии более устойчива к гипогликемии.

Гипогликемии у пожилых пациентов могут быть обусловлены неустойчивым пищевым поведением, изменениями психического состояния, которые ослабляют восприятие или ответ на гипогликемию, увеличением полипрагмазии и несоблюдением режима терапии, зависимостью от окружающих или изоляцией, что ограничивает раннее лечение гипогликемии, а также нарушением почечного или печеночного метаболизма, наличием сопутствующих заболеваний, которые могут маскировать или привести к неправильной диагностике гипогликемических симптомов (слабоумие, бред, депрессия, нарушения сна, судороги, инфаркт

миокарда, нарушение мозгового кровообращения) [16]. Тяжелые эпизоды гипогликемии у пожилых пациентов связаны с более неблагоприятными ее последствиями, включая потерю сознания, падения, переломы, что повышает уровень смертности и сопутствующей заболеваемости [2]. Именно поэтому у таких пациентов более реалистичной терапевтической целью должно быть снижение симптомов гипогликемии, а не достижение нормогликемии.

Таким образом, симптомы и признаки гипогликемии не являются специфическими [3, 17, 18], так как они субъективны и зависят от возраста, у разных людей наблюдается своя симптоматика, которая с течением времени изменяется, при этом симптомы гипо- и гипергликемии частично совпадают, и, наконец, представления каждого человека о симптомах гипогликемии противоречивы и ненадежны. Кроме того, говоря о нарушенной чувствительности к надвигающейся гипогликемии, следует отметить, что асимптоматические биохимические гипогликемии встречаются

в 3–4 раза чаще, а риск тяжелых гипогликемий в 4–6 раз выше, чем при нормальной чувствительности к надвигающейся гипогликемии. Именно поэтому только регулярный самоконтроль уровня глюкозы крови может дать четкие представления об истинной гликемии и имеет жизненно важное значение для выявления или предотвращения гипогликемий, в том числе бессимптомных.

Появление индивидуальных средств для измерения уровня гликемии (глюкометров) сделало самоконтроль доступным большому контингенту пациентов. Постоянно происходит совершенствование и повышение удобства эксплуатации приборов, в том числе повышение точности измерений, что чрезвычайно важно при таком состоянии, как гипогликемия. В настоящее время на российском рынке имеется широкий выбор глюкометров OneTouch (производства LifeScan, Johnson & Johnson). Среди последних – глюкометр OneTouch Select, точность которого соответствует критериям точности Международной организации по стандартизации (ISO) и доказана трехлетним клиническим исследованием (март 2008 – июнь 2010 г.). Кроме того, в глюкометре OneTouch Select предусмотрена возможность выполнения отметки препрандиальной и постпрандиальной гликемии, а также расчета средних значений уровня гликемии за 7, 14 и 30 дней. Удобство прибора также заключается в наличии русифицированного меню и отсутствии необходимости кодировать прибор при вскрытии новой упаковки тест-полосок. Сейчас все приборы OneTouch Select, представленные на российском рынке, – в едином коде «25», что значительно упрощает процедуру тестирования и исключает возможные ошибки, связанные с неправильным кодированием прибора.

Регулярный самоконтроль с помощью глюкометров OneTouch Select будет способствовать своевременному выявлению и предотвращению гипогликемии.®

Измерить сахар?
Это просто!

Простой и удобный глюкометр OneTouch® Select®:

- меню на русском языке
- капиллярное заполнение тест-полосок
- теперь только один код тест-полосок **новинка**

Глюкометр OneTouch® Select®

Johnson & Johnson®



Имеются противопоказания. Необходимо проконсультироваться со специалистом.



Комбинированный препарат Глибомет®: как повысить комплаентность пациентов

К. м. н. А.Н. ОРАНСКАЯ

В статье дается обзор классов фармацевтических препаратов, используемых для коррекции уровня гликемии при сахарном диабете 2 типа.

Обосновывается необходимость применения комбинированных препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза заболевания.

На примере Глибомет® (глибенкламид + метформин) показано, что комбинация в одной таблетке препаратов с различными механизмами действия нормализует уровень гликемии, снижает частоту развития осложнений СД, увеличивает приверженность пациентов лечению.

В настоящее время сахарный диабет (СД) 2 типа – одно из самых распространенных заболеваний. По всей видимости, это связано с неправильным питанием, образом жизни и, в определенном смысле, генетической внутриродовой предрасположенностью. Как бы там ни было, количество больных с данной патологией из года в год неуклонно растет. Недаром сахарный диабет давно называют эпидемией XX, а теперь уже и XXI века. Если еще несколько десятилетий тому назад, когда эндокринологи всего мира произносили «сахарный диабет 2 типа», было понятно, что речь идет о людях старше 45 лет, то сегодня мы уже констатируем факт наличия СД 2 типа у детей. Таким образом, проблема лечения пациентов с этим заболеванием остается актуальной и требует постоянного усовершенствования подходов. Именно поэтому на фармацевтическом рынке появля-

ются новые препараты для коррекции уровня гликемии.

В настоящее время насчитывается 8 групп фармацевтических препаратов для коррекции уровня гликемии при сахарном диабете 2 типа.

Прежде всего, назовем одну из самых исследованных – препараты сульфонилмочевины. Это достаточно обширная группа препаратов, включающая глибенкламид (например, Манинил® в дозировках 5; 3,5 и 1,75 мг), гликлазид, глимепирид, гликвидон, глипизид. Все препараты этого класса усиливают секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Среди названных препаратов следует отметить глибенкламид, который достаточно давно считается «золотым стандартом» сахароснижающей терапии благодаря тому, что максимально эффективно стимулирует «выброс» инсулина из бета-клеток поджелудочной железы.

Меглитиниды (репаглинид, натеглинид) так же, как и препараты

сульфонилмочевины, стимулируют выброс инсулина, но механизмы их действия несколько различны. Основным побочным эффектом терапии препаратами данной группы является их способность вызывать гипогликемические состояния у пациентов. Тяжесть и длительность таких состояний бывает различной и определяется дозой принятого препарата.

Третья группа препаратов – бигуаниды – весьма многочисленна, ее основным представителем является метформин. В основном данные препараты устраняют инсулинорезистентность за счет увеличения чувствительности к инсулину периферических тканей и уменьшения выброса гликогена печенью (особенно в ночное время), что предопределяет время их назначения.

Тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон) по механизму действия близки к бигуанидам.

Сахарокорректирующим эффектом также обладают ингибиторы альфа-глюкозидазы (акарбоза). Конкурендно связываясь с рецепторами в кишечнике, они уменьшают поступление глюкозы в кровь. Данная группа препаратов неспособна приводить к развитию гипогликемических состояний, но часто вызывает развитие диареи и метеоризма у пациентов, что является одной из причин их достаточно редкого применения.

Одна из самых молодых групп препаратов – инкретиномиметики (ГПП-1 и ГИП), представленные эксенатидом и лираглутидом. От-



личительной их особенностью, кроме инъекционного пути введения, является глюкозозависимый эффект действия. Они стимулируют выброс инсулина, активируя и первую фазу секреции, в зависимости от уровня гликемии. Кроме того, данная группа препаратов способствует значительному уменьшению аппетита, что приводит к снижению веса.

Седьмая группа препаратов – это *ингибиторы ДПП-4* (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин). Механизм их действия связан с подавлением активности дипептидилпептидазы 4 типа за счет связывания с этим ферментом.

Препараты разных групп отличаются механизмом действия, именно это привело к созданию *комбинированных препаратов*, составляющих восьмую группу лекарственных средств, предназначенных для коррекции уровня гликемии. Сочетание в одной таблетированной форме действующих веществ с разными механизмами действия позволяет достигать сразу несколько целей. В первую очередь учитывается тот факт, что сахарный диабет 2 типа – это заболевание, имеющее сложный патогенез, полифакторную природу развития. Именно поэтому нередко для достижения компенсации углеводного обмена недостаточно воздействия только на один из механизмов формирования заболевания. Прием пациентом нескольких препаратов одномоментно снижает комплаентность к лечению и приводит к декомпенсации заболевания. Комбинация двух и более групп препаратов в одной таблетке увеличивает приверженность лечению и обеспечивает более регулярный прием лекарства, что позволяет поддерживать нормальный уровень гликемии на протяжении суток.

Одним из самых изученных препаратов этой группы является Глибомет®. В одной таблетке представлены две группы активно действующих веществ: сульфонилмочевина (глибенкламид) и бигуанид (метформин), оказывающие действие на основные звенья патогенеза СД 2 типа.

Рассмотрим более детально компоненты комбинированного препарата Глибомет®. Препараты сульфонилмочевины относятся к одной из первых таблетированных форм секретогогов – веществ, стимулирующих выброс инсулина из бета-клеток. История практического применения препаратов этого класса насчитывает более 50 лет. Можно сказать, что самым популярным и широко используемым препаратом этой группы является Манинил® (глибенкламид). Препарат имеет три различные дозировки – 5 мг, 3,5 мг, 1,75 мг, которые различаются между собой не только количеством активного вещества в таблетке, но и фармакодинамическими свойствами. От скорости всасывания препарата зависят скорость наступления эффекта, установление максимальной концентрации (во временном и абсолютном значении), продолжительность действия и ряд других факторов. Глибенкламид является слабой кислотой и относится к трудно растворимым в воде лекарственным веществам [1]. Степень его абсорбции зависит от степени дисперсии в жидкостях интестинального тракта. Так, в одном литре воды растворяется всего 4 мг вещества, при этом степень гидрофобности составляет 4,85 [2]. Повысив растворимость данных веществ, можно улучшить их всасывание в ЖКТ и изменить их фармакодинамические свойства. Для этого была проведена микронизация глибенкламида (уменьшение размера частиц для увеличения степени растворимости лекарственного вещества и площади всасывания) и соединение его с гидрофильным носителем (метилгидроксиэтилцеллюлозой) для стимуляции растворения в пристеночной жидкости. В результате микронизации количество частиц с заданным размером увеличивается, а число частиц малого или чрезмерного диаметра уменьшается. Это позволяет увеличить площадь всасывания и степень проникновения препарата в сосудистое русло. Так, обычный кристаллический глибенкламид (Манинил® 5 мг) имеет максималь-

ное растворение на уровне чуть более 40%, микронизированная форма препарата (Манинил® 3,5 мг и 1,75 мг) позволяет увеличить степень растворимости в 1,7 раза, тем самым улучшая условия для всасывания в кишечнике [3]. На фоне улучшения всасывания препарата в микронизированной форме существенно уменьшается время наступления эффекта действия [4]. Глибенкламид, являясь слабой кислотой, лучше всасывается при более низких значениях pH, ощелачивающее действие панкреатического сока тормозит всасывание препарата и вызывает его частичное разрушение. Было отмечено, что микронизированный глибенкламид значительно меньше подвергается разрушительному действию щелочной pH [5]. Добавление метилгидроксиэтилцеллюлозы к микронизированной форме глибенкламида позволило существенно увеличить дисперсную фазу препарата и расширить площадь всасывания. Целлюлоза обладает свойством акцептировать на себе большое количество пристеночной воды в кишечнике, создавая таким образом оптимальные условия для более полного растворения микрокристаллов глибенкламида [6]. При этом немаловажным является то, что целлюлоза абсолютно индифферентна для организма. Концентрация препарата в плазме крови возрастает в 3–5 раз, что позволяет уменьшить содержание лекарственного вещества в единице лекарственной формы по сравнению со стандартной таблеткой. Процесс микронизации ни в какой мере не влияет на метаболические превращения глибенкламида. Его окисленные метаболиты выводятся почками и кишечником примерно в равных соотношениях. Микронизированная форма препарата позволяет обеспечить полную биодоступность и снизить суточную потребность в глибенкламиде на 30–40%. Максимальная концентрация при применении микронизированного глибенкламида в дозе 3 мг совпала с таковой при использовании обычного препарата в дозе 5 мг [7].

Эндокринология



Препараты глибенкламида обладают достаточно выраженными «экстрапанкреатическими» эффектами. При их применении возрастает активность рецепторной тирозинкиназы, которая инициирует биологический эффект инсулина. Это проявляется повышением активности гликогенсинтетазы в мышечной ткани, снижается печеночная продукция глюкозы, повышается утилизация глюкозы в периферических тканях [8–11]. Таким образом, микроинизация глибенкламида позволяет достигать оптимального эффекта действия препарата в более низких дозах, обеспечить максимальное всасывание вне зависимости от колебаний pH содержимого верхних отделов тонкого кишечника, усилить позитивные внепанкреатические эффекты, облегчить титрование дозы, обеспечить эффективность и безопасность уже на ранних этапах лечения, снизив частоту гипогликемических состояний. Значение глибенкламида, в частности его микроинизированной формы, для мировой диабетологии было по достоинству оценено престижной фармацевтической премией Крейцфельда (H.G. Creutzfeldt Drug Prize), присужденной препарату Манинил® в июле 2010 г. в рамках ежегодного конкурса лекарственных средств, который проводится Институтом им. Г.Г. Крейцфельда. Второй составляющей препарата Глибомет® является метформин – единственный бигуанид, применяемый в большинстве стран мира. Эффекты действия данного вещества достаточно многогранны: это снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой тканей, повышение периферической утилизации глюкозы, снижение гиперпродукции глюкозы печенью. Метформин подавляет процессы глюконеогенеза и гликогенолиза, а также окисление свободных жирных кислот и липидов в печени, повышает связывание инсулина с рецепторами и активирует белки – переносчики глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4) в мышечной и жировой тканях, снижает уровень триглицеридов, холестерина и ЛПНП [12].

Кроме того, отмечено, что метформин оказывает положительное действие на функцию эндотелия, систему гемостаза, приводя к снижению уровней ингибитора активатора плазминогена-1 и фактора Виллебранда [13]. Данный эффект является важным для пациентов, страдающих СД 2 типа, так как при данном заболевании происходит усиление атерогенеза с формированием сердечно-сосудистых патологических изменений в организме. В исследовании PRESTO (Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes) было продемонстрировано, что применение метформина у больных СД 2 типа с наличием сердечно-сосудистых факторов риска или с диагностированной ИБС снижало относительный риск развития инфаркта миокарда почти на 70%. При проведении монотерапии было обнаружено, что препарат не обладает способностью к резкому и значимому снижению уровня гликемии, что объясняется отсутствием его влияния на активность секреции инсулина. Это глюкозокорректирующий, а не сахароснижающий препарат! Монотерапия метформином приводит к снижению содержания HbA1c примерно на 1,5% [14–15], не приводя к развитию гипогликемических состояний [16]. Большинство пациентов с СД 2 типа на момент манифестации заболевания имеют избыточный вес или страдают ожирением. Практически у всех развивается порочный круг «инсулинорезистентность – гиперинсулинизм». Именно поэтому необходимо подчеркнуть, что важным свойством метформина является его тормозящее воздействие на всасывание глюкозы в кишечнике и слабое анорексигенное воздействие, что приводит к снижению массы тела или ее стабилизации, уменьшению массы атерогенной висцеральной жировой ткани. В то же время именно развитие дислипидемических явлений у некоторых пациентов не позволяет применять метформин в необходимой дозе при монотерапии. Глибомет® является бикомпонентным препаратом, в состав кото-

рого входит 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина. Данное сочетание является наиболее распространенным и эффективным вариантом комбинированной сахароснижающей терапии в мире [17–18]. Воздействие на оба основных патогенетических звена развития гипергликемии при СД 2 типа позволяет снизить уровень гликемии натощак на 2–4 ммоль/л, а уровень HbA1c – на 2–2,5% [19–20]. Рациональным считается назначение препарата два раза в день, соответственно перед завтраком и перед ужином. Доза препарата может варьировать от 1 до 5 таблеток в сутки в зависимости от уровня гликемии.

В России были проведены исследования, подтвердившие эффективность и безопасность применения препарата Глибомет® в терапии пациентов СД 2 типа. Одно из исследований проводилось в трех ведущих московских центрах под руководством профессоров М.Б. Анциферова, М.И. Балаболкина, Г.А. Мельниченко [27]. Продолжительность наблюдения составила 12 недель, возраст пациентов – старше 35 лет, длительность заболевания – от 3 месяцев до 15 лет. Все пациенты имели неудовлетворительный гликемический уровень (HbA1c \leq 11%, гликемия натощак \leq 15 ммоль/л), индекс массы тела не более 35 кг/м². Сахароснижающий эффект оценивался по динамике уровня гликемии и HbA1c. При анализе результатов было выявлено достоверное снижение среднего уровня гликемии натощак с $9,3 \pm 2,4$ до $8,4 \pm 2,3$ ммоль/л ($p < 0,05$) (рис.).

На 8-й неделе приема препарата отмечался минимальный уровень гликемии у всех пациентов. Несмотря на некоторое повышение уровня гликемии у ряда пациентов к 12-й неделе, в целом отмечалось значительное увеличение доли больных, имевших удовлетворительный уровень гликемии натощак (ниже 7,8 ммоль/л) по сравнению с началом исследования. Это было подтверждено значимым снижением уровня HbA1c к концу периода наблюдения, в том числе у пациентов старше 60 лет. Не вы-

Глибомет®

глибенкламид 2,5 мг + метформин 400 мг



*Влияет на основные звенья
патогенеза СД 2 типа*

**БЛЕСТЯЩАЯ КОМБИНАЦИЯ
В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТА**

Реклама



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



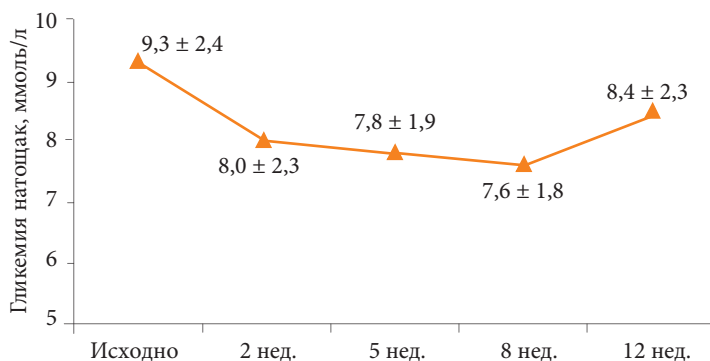


Рис. Динамика гликемии натощак на фоне приема препарата Глибомет**

* Адаптировано по [27].

явлено достоверных отличий в динамике содержания HbA1c в зависимости от длительности заболевания. При оценке дозы комбинированного препарата в сравнении с предшествующей терапией отмечено, что средняя доза глибенкламида на фоне приема Глибомета снизилась с $9,5 \pm 4,5$ до $6,5 \pm 3,2$ мг в сутки ($p < 0,001$). Эти данные сопоставимы с результатами зарубежных исследований [20–21].

Самым распространенным побочным эффектом при приеме препаратов из группы сульфонилмочевины является развитие гипогликемического состояния, которое может привести к развитию гипогликемической комы. За время исследования ни у одного из пациентов развития тяжелого гипогликемического состояния не наблюдалось. Легкие гипогликемические состояния были зафиксированы у пятерых пациентов на фоне нарушения режима питания, unplanned физических нагрузок. При этом данные явления не приводили к отказу пациентов от проводимой терапии. Вторым по частоте встречаемости побочным эффектом терапии препаратами сульфонилмочевины является прибавка веса, которая, в свою очередь, усиливает инсулинорезистентность у данных пациентов. На фоне проводимой терапии препаратом Глибомет® увеличение массы тела не наблюдалось: средний индекс массы тела до начала исследования составлял $30,6 \pm 3,8$ кг/м², в конце исследования – $30,3 \pm 3,9$ кг/м². У большинства пациентов была отмечена тен-

денция к снижению веса. Вероятно, это обусловлено эффектом метформина, входящего в состав комбинированного препарата. Самые распространенные нежелательные явления, фиксируемые при приеме препаратов из группы бигуанидов, – диспепсические – были выражены минимально.

Доза метформина, содержащаяся в комбинированном препарате Глибомет®, сравнительно небольшая. Как известно, на настоящий момент максимальная суточная доза метформина составляет 3000 мг. При приеме 4 таблеток Глибомет® доза принимаемого метформина равняется 1600 мг. Исходя из таких факторов, как особенности действия бигуанидов, часто сопутствующее СД 2 типа абдоминальное ожирение, высокая инсулинорезистентность, можно рекомендовать дополнительный прием метформина на ночь у пациентов с неудовлетворительным гликемическим уровнем. Назначение препаратов из группы бигуанидов в этот период суток значительно снижает риск развития диспепсических явлений и улучшает показатели гликемии натощак.

Напомним: сахарный диабет – это заболевание, патогенез которого состоит из нескольких звеньев. Ведущие факторы развития СД 2 типа – измененная активность секреции инсулина (снижение и/или угнетение первой фазы секреции инсулина, «сглаженность» второй фазы) и формирование инсулинорезистентности. Таким образом, пациентам, страдающим СД 2 типа, необходимо принимать препараты

не только для коррекции гликемии, но и для предотвращения и/или коррекции осложнений данного заболевания. Это приводит к необходимости принимать довольно большое количество таблеток в день. По данным Е.В. Суркова и соавт., общее количество таблеток, которые принимает больной СД 2 типа в сутки, составляет до 18 штук [22]. Очевидно: увеличение количества препаратов и кратности их приема сопряжено с уменьшением compliance пациентов, что описано в ряде работ [23–25]. Кроме того, при проведении оценки частоты и характера отклонений в соблюдении режима приема медикаментов отмечено, что чаще всего пациенты не соблюдают время приема препаратов и пропускают их прием. Большое количество больных считают необходимым сделать перерыв в приеме лекарств («Считаю, что иногда надо отдыхать от лекарств», – утверждают 11,9% больных) [22]. Комбинация двух препаратов в одной таблетке Глибомет®, с одной стороны, воздействует на оба основных звена патогенеза заболевания, а с другой – позволяет уменьшить количество принимаемых препаратов в день, что, в свою очередь, улучшает показатели compliance пациентов.

При оценке экономической составляющей лечения применение комбинированного препарата Глибомет® значительно снижает затраты на лечение (в сравнении с использованием препаратов глибенкламида и метформина в качестве отдельных лекарственных форм) [26]. Учитывая результаты проведенных исследований, легкость применения и возможности титрования доз препарата, Глибомет® можно считать препаратом выбора для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа при невозможности достижения нормогликемии на фоне рационального режима питания и физических нагрузок. Значительным преимуществом этого комбинированного препарата можно считать небольшую дозу метформина, что при необходимости позволяет дополнительно назначать бигуаниды на ночь. ☺



XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23–27 апреля 2012 года

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Реформирование здравоохранения. Основные вопросы
- Порядок, стандарты и качество оказания медицинской помощи больным
- Новые методы диагностики и фармакотерапии основных заболеваний человека
- Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста
- Стандарты и алгоритмы диагностики и лечения инфекционных болезней у детей и взрослых
- Медикаментозная терапия неотложных состояний
- Вопросы восстановительной медицины
- Персонализированная медицина и лечение редких болезней
- Генетические аспекты болезней человека
- Биомедицина
- Современные информационные технологии в системе образования врачей

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

- Кардиология / пульмонология (междисциплинарная школа)
- Гастроэнтерология
- Гепатология
- Химиотерапия и антибиотики
- Инфекционные болезни
- Эндокринология
- Клиническая фармакология
- Стоматология (для врачей общей практики)
- Наркология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Гематология (клиническая гемостазиология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология
- Клиническая фармакология
- Провизор

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий.

К конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIII выпуск).

<i>Прием документов</i>	<i>Дата начала</i>	<i>Дата окончания</i>
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.11	30.12.11
Тезисы	01.09.11	15.12.11
Конкурсные работы	01.09.11	20.01.12
Регистрационные карты	01.09.11	13.04.12
Заявки на участие в выставке	01.09.11	16.03.12

КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы), reg@medlife.ru (регистрационные карты), trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы), stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



Комбинированная терапия сахарного диабета: место фиксированных комбинаций

Д. м. н., проф. Е.Н. СМИРНОВА, А.В. СТЕПАНОВА

Представлены результаты открытого несравнительного исследования эффективности препарата Глимекомб® (ОАО «АКРИХИН») у 20 больных сахарным диабетом 2 типа в стадии декомпенсации заболевания. Начальная дозировка Глимекомба составляла 1 таблетку утром и 1 таблетку вечером с титрацией дозы через 2 недели, срок лечения – 24 недели. Результаты исследования позволили сделать выводы о том, что Глимекомб® эффективно улучшает гликемический контроль (снижает уровень тощаковой и постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина), при этом препарат способствует снижению массы тела и безопасен в отношении развития гипогликемических реакций и побочных явлений. Легкость титрации дозы препарата и удобство его применения повышает приверженность пациентов лечению.

Лечение сахарного диабета (СД) 2 типа предусматривает достижение целевого уровня значений гликированного гемоглобина, тощаковой и постпрандиальной гликемии, максимально приближенных к показателям здорового человека. Однако результаты рандомизированных клинических исследований UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT доказывают, что на достоверное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений можно рассчитывать только при

раннем начале интенсивного контроля гликемии, исключив при этом эпизоды гипогликемий [1]. Исключительно важно не позволить сформироваться так называемой метаболической памяти – феномену, отражающему плохую компенсацию заболевания в течение длительного времени и негативно влияющему на организм на протяжении нескольких лет. В связи с этим важно не только достичь целевых значений гликемической триады, но и сделать это в кратчайшие сроки.

Согласно существующим алгоритмам лечения СД 2 типа, терапию следует начинать с метформина на фоне изменения образа жизни (пациент должен придерживаться здорового питания и практиковать физическую активность) [2]. Основное действие метформина направлено на повышение чувствительности печени, мышц и жировой ткани к действию инсулина, а также на подавление повышенной продукции глюкозы печенью. Препарат благотворно воздействует на липидный обмен, замедляет всасывание углеводов из кишечника, что уменьшает уровень гликемии после приема пищи, способствует снижению массы тела, улучшает систему гемостаза, реологические свойства крови [3]. Кроме того, метформин доказал свое преимущество в профилактике сосудистых расстройств. Монотерапия метформином у большинства больных бывает эффективной в течение только первых лет, а затем, по мере угасания функции бета-клеток поджелудочной железы, у больного СД 2 типа возникает необходимость в сочетании двух (а иногда и трех) медикаментозных препаратов с различным механизмом действия. Самой частой комбинацией пероральных сахароснижающих препаратов является сочетание



метформина и препарата сульфонилмочевины [4]. Сегодня наиболее известны препараты Глибомет и Глюкованс, являющиеся фиксированной комбинацией метформина и глибенкламида. Однако именно с точки зрения профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений практический интерес представляет комбинация метформина с другим производным сульфонилмочевины – гликлазидом. Применение гликлазида у больных СД 2 типа обеспечивает прямое превентивное воздействие на сердечно-сосудистую систему, связанное, главным образом, с уникальным антиоксидантным эффектом, приводящим к подавлению окисления ЛПНП и уменьшению выработки свободных радикалов [3]. В этой связи относительно недавно появившаяся в клинической практике новая фиксированная комбинация метформина и гликлазида – Глимекомб® – может иметь существенное преимущество в плане потенцированного снижения риска развития сосудистых расстройств.

Материалы и методы исследования

Глимекомб® (ОАО «АКРИХИН», Россия) является пероральной фиксированной сахароснижающей комбинацией (гликлазид 40 мг и метформин 500 мг). Нами проведено открытое неслепое исследование, цель которого состояла в изучении эффективности препарата Глимекомб® у больных сахарным диабетом 2 типа. В исследовании приняли участие 20 больных обоего пола, старше 35 лет, с продолжительностью заболевания более 1 года, индексом массы тела (ИМТ) не более 35 кг/м², уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) более 7,5%, но менее 11% и гликемией натощак менее 15 ммоль/л. Пациенты включались в исследование при наличии письменного согласия на участие. Период активного лечения составлял 24 недели.

Больные переводились на терапию Глимекомбом с учетом отсутствия противопоказаний к обоим составляющим препарата.

Исходно и в динамике оценивались общеклинические (вес, ИМТ, окружность талии) и лабораторные параметры: тощаковая и постпрандиальная гликемия, HbA1c, инсулин, С-пептид, липидный спектр, печеночные трансаминазы. Мониторинг уровня креатинина проводился исходно, через 3 месяца и через 6 месяцев на фоне терапии Глимекомбом.

Данные, полученные в результате исследования, были подвергнуты статистической обработке с помощью параметрических методов статистического анализа с использованием парного критерия Стьюдента. Данные представлены как $M \pm m$. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст больных составил $56,8 \pm 4,2$ года, длительность заболевания $3,6 \pm 1,2$ года. Все пациенты были в состоянии неадекватного гликемического контроля (HbA1c = $8,7 \pm 1,4\%$) и находились на лечении различными сахароснижающими препаратами: монотерапия метформином, комбинация глибенкламида и метформина, монотерапия гликлазидом МВ. Начальная дозировка Глимекомба составляла 1 таблетку утром и 1 таблетку вечером с титрацией дозы через 2 недели. Гликемический мониторинг показал, что к концу наблюдения произошло значительное улучшение показателей углеводного обмена (рис.).

Отмечалось достоверное снижение среднего уровня гликемии натощак с $9,04 \pm 2,4$ до $6,8 \pm 0,89$ ммоль/л ($p < 0,05$). На рисунке видна динамика гликемической триады в процессе исследования. Из представленных данных очевидно, что хороший результат был получен уже через 12 недель, с закреплением его к полугоду наблюдения.

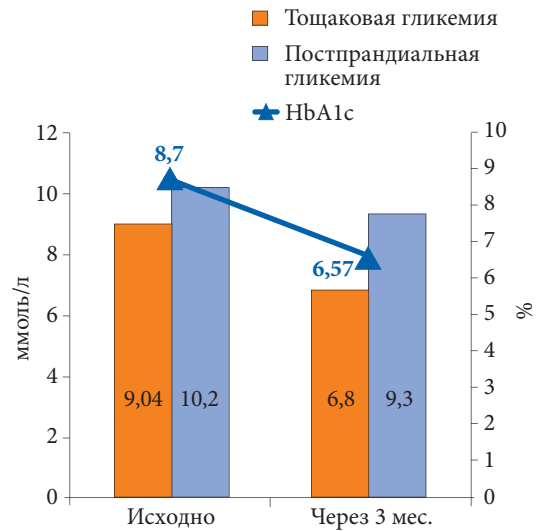


Рис. Динамика гликемии на фоне приема Глимекомба

Такая же динамика прослеживается и по параметру постпрандиальной гликемии (снижение с $10,21 \pm 2,8$ до $9,3 \pm 1,9$ ммоль/л). Стоит отметить, что, хотя через 3 месяца терапии не все пациенты в группе (в среднем – $6,57 \pm 0,33\%$) достигли целевого уровня по показателю HbA1c (менее 6,5%), тем не менее, учитывая значительную положительную

Объединение в одной лекарственной форме двух препаратов увеличивает комплаенс больных. Пациенты, участвовавшие в наблюдении, отметили удобство приема препарата и выразили готовность принимать Глимекомб® в дальнейшем.

динамику, дозу препарата титровали исключительно по уровню гликемии. Именно у пациентов с HbA1c более 8% отмечались лучшие результаты по снижению уровня гликированного гемоглобина. Результаты исследования подтверждают клинические наблюдения, свидетельствующие о том, что HbA1c «отстает» от



динамики гликемии и у длительно декомпенсированных пациентов не стоит спешить менять терапию, руководствуясь только одной цифрой – уровнем гликированного гемоглобина.

Подчеркнем, что за 3 месяца терапии было достигнуто снижение показателя HbA1c на 24,5%. Этот факт демонстрирует: исходная декомпенсация заболевания является результатом недостаточного использования возможностей комбинированной терапии. Суточная доза Глимекомба через 3 месяца в среднем достигла $2,68 \pm 0,53$ таблетки и в пересчете на компоненты препарата составила: гликлазид $107,25 \pm 24,2$ мг и метформин $1340,54 \pm 301,02$ мг. Ни в одном случае мы не использовали максимальную дозу – 5 таблеток. Таким образом, достижение клинического

и лабораторного эффекта осуществлялось отнюдь не за счет увеличения абсолютной дозы секретагога, а обусловлено именно использованием фиксированной комбинации.

Применяемая в ходе исследования титрация – увеличение на 1 таблетку с частотой 1 раз в 2 недели – была проста и не требовала частого посещения врача.

За три месяца приема препарата произошло улучшение и в липидном спектре. Так, значительно снизился уровень триглицеридов ($2,46 \pm 0,98$ до $1,8 \pm 0,38$ ммоль/л; $p = 0,041$) и общего холестерина ($5,75 \pm 0,65$ до $5,5 \pm 0,44$ ммоль/л; $p = 0,018$).

Только у одной (5%) больной развилось расстройство стула, которое самостоятельно купировалось через 1 неделю прие-

ма препарата. Другие побочные эффекты, ожидаемые от приема метформина, не наблюдались.

Особо необходимо отметить динамику веса у пациентов, что также, на наш взгляд, свидетельствует в пользу фиксированной комбинации. Пациенты не только не увеличили массу тела, что отмечалось и в ряде других исследований, но и значительно ее снизили ($89,87 \pm 15,45$ кг и $81,08 \pm 13,1$ кг; $p = 0,008$).

Безусловно, следует отдать должное и тщательному врачебному контролю, и мотивации больных, и индивидуальной учебе. Однако тот факт, что нами не выявлено ни одного случая гипогликемии, подтверждает безопасность и эффективность фиксированной комбинации гликлазида и метформина. Объединение в одной лекарственной форме двух препаратов увеличивает compliance больных, поскольку снижает вероятность пропуска времени приема или, наоборот, употребления дополнительной дозы лекарства, как это нередко происходит, если пациент раздельно принимает несколько препаратов в день.

Пациенты, участвовавшие в наблюдении, отметили удобство приема препарата и выразили готовность принимать Глимекомб® в дальнейшем.

Выводы

1. Применение в течение 12 недель фиксированной комбинации сахароснижающего препарата Глимекомб® у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неадекватным контролем гликемии позволило значительно улучшить углеводный обмен. При этом не потребовалось значительного увеличения дозы сульфонилмочевины.

2. Показана безопасность Глимекомба в отношении развития гипогликемических реакций и побочных явлений. Нами отмечено, что прием препарата привел к снижению массы тела при улучшении гликемического контроля. Ⓢ

Литература
→ С. 58–59

NB

Основные преимущества комбинированной терапии

1. Потенцирование основного (сахароснижающего) эффекта препаратов, входящих в состав комбинации. Механизм основан на воздействии на основные патогенетические звенья: инсулинорезистентность и дисфункцию бета-клеток.

2. Снижение частоты развития побочных эффектов. Достижение целевых значений гликемии монотерапией требует увеличения дозы лекарства до максимальной, что само по себе повышает риск развития нежелательных явлений. Комбинирование лекарственных препаратов позволяет достигать целевых цифр, применяя меньшие дозы лекарств, что ведет к минимизации числа побочных эффектов.

3. Комбинируя лекарства, можно достичь синергизма в дополнительных эффектах: метаболических, гемодинамических, нейрогуморальных.

4. Лечение такого хронического недуга, как сахарный диабет, требует четкого взаимодействия врача и пациента. Понятные рекомендации, простые схемы приема лекарств увеличивают шанс их выполнения пациентом, а значит, сделают лечение более успешным. В этом плане роль фиксированных комбинаций лекарственных препаратов в терапевтическом алгоритме трудно переоценить.

Решение для каждого врача

**Дефект секреции
инсулина**

**Инсулино-
резистентность**

Выбор препарата с учетом основного звена патогенеза

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ДОЗИРОВОК –
ОПТИМАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ВЫБОРА ТЕРАПИИ
- БОЛЬШОЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
- КАЧЕСТВО ПРОИЗВОДСТВА

**ВЕДУЩИЙ РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ**

 **акрихин**

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

www.akrikhin.ru



ФГУ ЭНЦ,
Москва

Глемаз® (глимепирид) в лечении больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями

К. м. н. И.В. КОНОНЕНКО, д. м. н., проф. О.М. СМИРНОВА

Обсуждается проблема развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с длительным течением заболевания на фоне интенсивной сахароснижающей терапии. На основании данных РКИ показано, что экстрапанкреатическое инсулинсберегающее действие глимепирида позволяет применять препарат в лечении больных СД 2 типа, имеющих как нарушения секреции инсулина, так и периферическую инсулинорезистентность.

Низкий риск развития гипогликемии, высокая селективность в отношении K_{ATP} -каналов бета-клеток, отсутствие влияния на процессы ишемического прекодиционирования свидетельствуют о безопасности применения глимепирида у больных СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

следования: ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [2], ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease – Preterax and Diamicron Modified Control Evaluation) [3] и VADT (the Veteran Affairs Diabetes Trial). Их целью было определить влияние различных терапевтических стратегий на развитие сердечно-сосудистых осложнений и риск смертности у больных СД 2 типа с большой длительностью заболевания. При этом целевым параметром, определяющим интенсивную тактику лечения, был уровень HbA1c менее 6,0% в исследовании ACCORD и менее 6,5% в ADVANCE. Однако результаты исследований привели к заключению, что интенсивное снижение уровня глюкозы может быть опасным для пациентов с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Так, повышение сердечно-сосудистой смертности в группе интенсивного лечения в исследовании ACCORD послужило причиной преждевременного прекращения гипогликемической ветви этого исследования.

Риски интенсивной сахароснижающей терапии, имеющей целью предупредить развитие сосудистых осложнений диабета, могут превысить ожидаемую пользу по мере увеличения длительности диабета, возраста пациента и на-

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной высокой инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Современные исследования направлены на определение такой тактики ведения больных СД 2 типа, которая позволила бы значительно снизить прогрессирование макрососудистых осложнений СД и повлиять на риск развития и исходы инфаркта миокарда и инсульта. При лечении больных СД 2 типа неоспорима необходимость многофакторного подхода, включающего помимо компенсации углеводного обмена обязательную коррек-

цию артериальной гипертензии и гиперлипидемии. Проводимая сахароснижающая терапия должна обеспечивать не только удовлетворительный контроль гликемии, но и быть безопасной у больных СД с ССЗ [1]. В связи с этим возникает ряд вопросов. Во-первых, какие уровни показателей углеводного обмена позволяют снизить риск развития ССЗ и вместе с тем будут безопасными для больных СД 2 типа? Во-вторых, какие из сахароснижающих препаратов предпочтительны и какие противопоказаны у этой категории больных?

В 2008 г. завершились три крупнейших многоцентровых ис-



личия уже имеющихся сосудистых осложнений.

В связи с этим Совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) представил для обсуждения Консенсус по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа [4].

В представленном проекте алгоритма РАЭ главный акцент сделан на индивидуальном подходе к лечению пациента, безопасности и эффективности лечения. По мнению экспертов РАЭ, эти параметры являются гораздо более важными, чем стоимость препарата или длительность его использования в клинической практике.

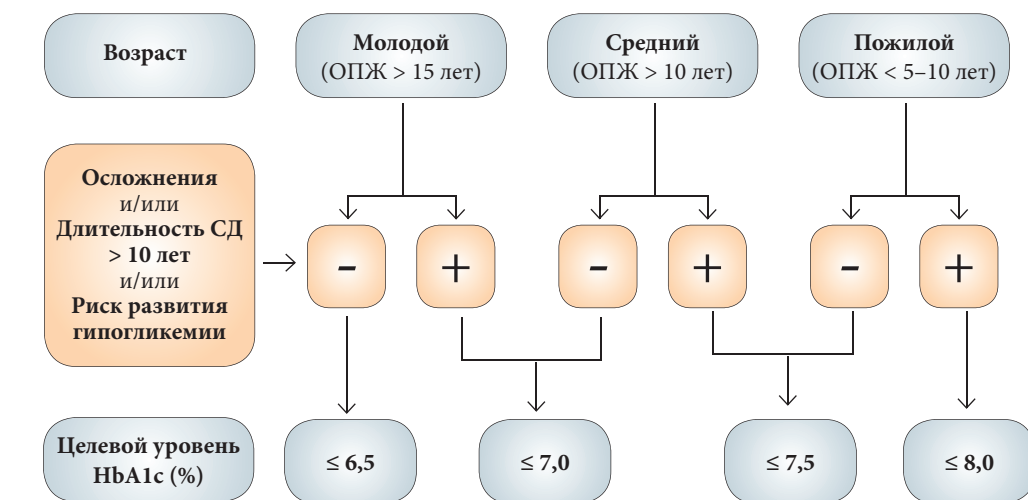
При выборе индивидуального целевого уровня HbA1c следует учитывать следующие параметры (рис. 1):

- возраст пациента;
- ожидаемую продолжительность жизни;
- наличие тяжелых осложнений;
- риск развития тяжелых гипогликемий.

Производные сульфонилмочевины (ПСМ) на сегодняшний день остаются одним из основных классов сахароснижающих препаратов и могут быть рекомендованы при разной степени декомпенсации углеводного обмена как в виде монотерапии, так и в комбинации с метформином, базальным инсулином.

«Патофизиологические механизмы, лежащие в основе сахарного диабета, продолжают быть предметом дискуссии, однако очевидно, что это заболевание сопровождается количественными и качественными нарушениями секреции инсулина. Производные сульфонилмочевины останутся в обозримом будущем противодиабетическими препаратами первого выбора», – утверждает Гаэтано Крепальди (Gaetano Crepaldi), определяя важное место ПСМ в лечении СД 2 типа.

Одним из ПСМ с особыми свойствами является глимепирид, оригинальный препарат сульфонилмочевины третьего поколения. Препарат был впервые использо-



ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

Рис. 1. Индивидуализированный выбор целевого уровня HbA1c в зависимости от возраста (ожидаемой продолжительности жизни), осложнений, длительности СД, риска гипогликемии

ван в повседневной клинической практике в Швеции в 1995 г. и в настоящее время продается более чем в 60 странах. Это первый из всех препаратов сульфонилмочевины, обладающий истинным пролонгированным действием (не за счет изменения скорости высвобождения из капсулы или таблетки) и высокой эффективностью при низкой терапевтической дозе.

Действие препарата осуществляется через связывание с рецептором сульфонилмочевины на поверхности бета-клетки. Глимепирид связывается с рецептором, обозначаемым как SURX, имеющим молекулярный вес 65 кДа, в то время как глибенкламид связывается с белком мембраны с молекулярным весом 140 кДа [5]. Взаимодействие препарата с SUR субъединицей приводит к закрытию K_{ATP} -каналов, увеличению поступления ионов Ca^{++} внутрь клетки и, как следствие этого, усилению секреции инсулина путем экзоцитоза. Сахароснижающий эффект ПСМ проявляется только тогда, когда имеется достаточное количество функционально активных бета-клеток.

Связывание глимепирида со своим рецептором происходит в 2–3 раза быстрее, а диссоциация в 8–10 раз

выше по сравнению с глибенкламидом. Этот процесс приводит не только к ускоренной секреции инсулина, но и к быстрому снижению его уровня. Инсулинсберегающее действие глимепирида обеспечивает и меньший риск развития гипогликемии [6].

Глимепирид обладает рядом уникальных и очень полезных свойств. Сахароснижающий эффект препарата практически такой же, как у глибенкламида, вместе с тем уровень инсулинемии значительно ниже, чем при использовании других производных сульфонилмочевины.

В сравнительном исследовании глибенкламида и глимепирида прием глимепирида был связан со значительно более низким уровнем инсулина натощак и концентрацией С-пептида ($p = 0,041$ и $p = 0,034$ соответственно) у пациентов с СД 2 типа, несмотря на схожее понижение уровня глюкозы в крови [6]. При изучении *in vitro* и *in vivo* влияния глимепирида, глипизида, глибенкламида и гликлазида на уровень глюкозы крови и секрецию инсулина в течение 36 часов после приема этих препаратов было установлено, что глимепирид в дозе 90 мкг/кг вызывал максимальное снижение содержания глюкозы в крови при



минимальной секреции инсулина. Кривые динамики концентрации инсулина и глюкозы в крови при применении вышеперечисленных препаратов сульфонилмочевины были практически идентичными. Однако при определении коэффициента (среднее увеличение уровня инсулина в плазме к среднему снижению содержания глюкозы в крови) эти показатели оказались неодинаковыми: для глимепирида – 0,03, для гликлазида – 0,07, для глипизида – 0,11 и для глибенкламида – 0,16. Это различие было следствием более низкой секреции инсулина: у глимепирида средний уровень инсулина в плазме составил 0,6 мкЕД/мл, у гликлазида – 1,3; у глипизида – 1,6 и у глибенкламида – 3,3 мкЕД/мл [7].

Наименьшее стимулирующее влияние глимепирида на секрецию инсулина обеспечивает более низкий риск развития гипогликемии. Риск гипогликемий при приеме глимепирида также достоверно ниже, чем при приеме глибенкламида: 0,43 эпизода тяжелой гипогликемии на 1000 пациентов в год и 5,8 эпизода соответственно [8]. Благодаря быстрой связи и быстрой диссоциации с рецепторами препарат не блокирует снижение секреции инсулина при физической нагрузке. Риск индуцированной нагрузкой гипогликемии при лечении глимепиридом изучали у 167 пациентов с СД 2 типа. Пациенты, принимавшие глимепирид 3 мг/день или глибенкламид 10 мг/день в течение 2–4 недель, были случайным образом разделены на 2 группы: делающую или не делающую физические упражнения. Результаты исследования показали, что, несмотря на аналогичное снижение уровня глюкозы в крови, вызванной физической нагрузкой, на ее фоне уровень инсулина в крови при приеме глимепирида был ниже, чем при приеме глибенкламида [9].

Интересным является тот факт, что глимепирид не вызывает прибавки массы тела и даже способствует ее снижению [6].

Изучение фармакокинетики глимепирида показало, что для него характерно:

- быстрое и полное всасывание;
- 100%-ная биодоступность;
- период полувыведения составляет 9 часов, что дает возможность контролировать гликемию в течение суток;
- двойной путь выведения: 60% через почки и 40% через ЖКТ;
- метаболиты неактивны.

Важным свойством глимепирида является возможность его однократного приема утром, независимо от приемов пищи. Это качество значительно увеличивает комплаентность, что во многом определяет успех терапии. Кроме того, установлено: однократный прием 6 мг глимепирида так же эффективно влияет на секрецию инсулина и С-пептида, как двукратный прием 3 мг этого препарата [10]. Прием пищи существенным образом не влияет на абсорбцию препарата, только незначительно снижает ее скорость. Максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 2,5 часа после перорального применения.

Глимепирид является одним из немногих препаратов – производных сульфонилмочевины, экстрапанкреатическое действие которого доказано. Как показали исследования на изолированных кардиомиоцитах крысы, периферический сахароснижающий эффект глимепирида обусловлен его влиянием на экспрессию глюкозных транспортеров (ГЛЮТ1 и ГЛЮТ4 на 164% и 148% соответственно), что сопровождалось увеличением поглощения глюкозы в сердечной мышце [11]. Глимепирид препятствует образованию глюкозы в печени, повышая внутриклеточную концентрацию фруктозо-2,6-дифосфата, который, в свою очередь, ингибирует глюконеогенез.

При переводе больных с терапии глибенкламидом на глимепирид отмечалось снижение общей инсулинорезистентности, снижение уровня инсулина натощак и улучшение функции бета-клеток. Причем эти эффекты были выражены у полных больных с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью [12]. На

основании полученных данных был сделан важный вывод, что глимепирид имеет преимущество в лечении больных СД 2 типа с избыточной массой тела и метаболическим синдромом.

S.D. Luzio и соавт. (2002) сравнили влияние терапии глимепиридом и гликлазидом на 12-часовые профили глюкозы и инсулина у больных СД 2 типа. Участники (n = 24) были случайным образом распределены по группам, получавшим глимепирид один раз в день или гликлазид два раза в день в течение 3 месяцев. Результаты наблюдения показали, что 12-часовые профили глюкозы и инсулина после приема пищи оказались схожими.

Влияние препарата на сердечно-сосудистую систему определяется его дополнительными свойствами и селективностью действия.

Одним из важных моментов в развитии атеросклеротических изменений сосудов является агрегация тромбоцитов. Глимепирид уменьшает агрегацию тромбоцитов. Действие препарата направлено на подавление стимулированного тромбином роста внутриклеточного кальция и угнетение циклооксигеназы.

Рецептором для ПСМ является SUR субъединица АТФ-зависимых калиевых каналов (K_{ATP} -каналы) бета-клетки [13]. Помимо бета-клеток, K_{ATP} -каналы участвуют в регуляции обменных процессов в разных тканях, в том числе в миокарде, скелетных мышцах, гладкомышечных клетках сосудов, в ЦНС, и выполняют роль «сенсоров» при возникновении таких метаболических стрессов, как гипергликемия, гипогликемия, ишемия и гипоксия. K_{ATP} -каналы имеют тканевую специфичность, что зависит от структуры и молекулярной массы составляющих рецептор субъединиц.

В сердечной мышце K_{ATP} -каналы в нормальных физиологических условиях закрыты, их открытие во время гипоксии приводит к защитному укорочению сердечных потенциалов действия, что уменьшает работу сердца. Угнетение K_{ATP} -каналов в сердце нарушает



Глемаз®

глимепирид 4 мг

Уникальная форма «Флексидоза®» -
любые суточные дозировки в одной таблетке



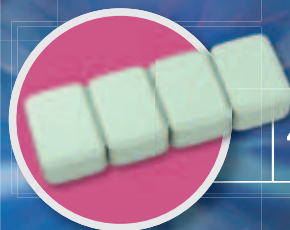
1 мг



2 мг



3 мг



4 мг

- Существенно увеличивает возможности по индивидуальному подбору дозы ПСМ у больных СД 2 типа*.
- Обеспечивает более точную и простую титрацию и определение минимальной эффективной дозы препарата**.
- Позволяет достичь максимального эффекта при однократном приеме препарата, используя мягкую титрацию дозы от 1 до 4 мг***.

* Использование сахароснижающих препаратов с системой «Флексидоза» в лечении сахарного диабета 2 типа»

Бондарь И.А., Климонтов В.В., РМЖ, 2005 г, том 13, № 28

** Сахарный диабет 2 типа: лечение в пожилом возрасте. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. РМЖ, 2005 г, том 13, № 27

*** Глемаз (глимепирид) в лечении сахарного диабета 2 типа. Недосугова Л.В. РМЖ, 2006 г, том 14, № 15

 Bagó

Представительство частной компании с ограниченной
ответственностью «Би-Си Фарма Б.В.» (Нидерланды)
119435, г. Москва, ул. Мал. Пироговская, 16, офис 61
Телефон/факс: +7 (495) 648-39-47
www.bcspharma-bv.ru



феномен «закаливания ишемией», или «ишемического прекондиционирования», эндогенного защитного механизма, который повышает резистентность сердца к летальным повреждениям [14]. Ишемическая метаболическая адаптация была впервые описана С.Е. Murry, R.B. Jennings и К.А. Reimer в 1986 г. и определена как «повышение резистентности миокарда к ишемическому воздействию в результате повторяющихся кратковременных эпизодов сублетальной ишемии, чередующихся с периодами реперфузии» [15]. Этот феномен филогенетически обусловлен и типичен для всех органов организма млекопитающих. Авторы показали в экспериментах на собаках, что, если моделировать кратковременные 5-минутные эпизоды сублетальной ишемии миокарда и чередовать их с периодами восстановления коронарного кровотока, это задерживает развитие некроза в миокарде собаки при последующей продолжительной ишемии, в итоге зона инфаркта оказывается на 75% меньше по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, в результате повторяющихся кратковременных эпизодов ишемии создаются условия, позволяющие миокарду адаптироваться и лучше переносить последующие эпизоды более продолжительной ишемии, то есть развивается кардиопротекция.

Блокада K_{ATP} -каналов сердца препаратами может стать пагубной для миокарда в состоянии ишемии за счет подавления ишемической подготовки [16]. Некоторые препараты ПСМ (глибенкламид и толбутамид) связываются с K_{ATP} -каналами как бета-клетки, так и кардиомиоцита. В ряде исследований было доказано, что глибенкламид упраздняет кардиопротективный эффект ишемической подготовки, причем даже терапевтические дозы ПСМ – глибенкламида и глипизида – были достаточны для блокирования защитного эффекта прекодиционирования в миокарде человека.

Глимепирид оказывает более слабое действие на сердечно-сосудистую систему, чем ПСМ первой и второй генерации. Результаты исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, свидетельствуют, что пероральное применение ПСМ в терапевтических дозах по-разному действовало на вазодилатацию сосудов предплечья, индуцируемую инфузией в а. brachialis «открывателя» K_{ATP} -каналов диазоксида. В то время как глибенкламид достоверно уменьшал выраженность вазодилаторного эффекта диазоксида, глимепирид вообще не оказывал никакого влияния [17]. В отличие от глибенкламида, глимепирид не оказывает повреждающего влияния на ишемическое и фармакологическое прекодиционирование, то есть не нарушает адаптацию миокарда к условиям ишемии, что особенно важно для пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ишемическое прекодиционирование моделировали определенным периодом тотальной коронарной окклюзии во время баллонной ангиопластики выраженного стеноза коронарных артерий у 45 пациентов со стабильной ИБС [18]. Проводилось 3 дилатации коронарных артерий. Перед третьим раздуванием баллончика одной группе вводили плацебо, второй – глимепирид 1,12 мг, третьей – глибенкламид в дозе 2,54 мг. Количественную оценку миокардиальной ишемии проводили по показателям внутрикоронарной ЭКГ. Оценивали по ЭКГ депрессию сегмента ST в максимальных и средних его значениях. У пациентов, получавших плацебо, депрессия сегмента ST прогрессивно уменьшалась с последующим раздуванием баллончика (средний сдвиг сегмента ST уменьшался на 35% во время третьего раздувания баллончика по сравнению со вторым), что свидетельствует об индукции ишемического прекодиционирования раздуванием баллончика.

Подобное же снижение сегмента ST на 34% наблюдалось в группе, получавшей инъекцию глимепирида, что позволило сделать вывод об отсутствии у глимепирида повреждающего действия на ишемическое прекодиционирование (рис. 2). Напротив, у больных, получавших глибенкламид, отсутствовала динамика в сдвиге сегмента ST. Полученные результаты подтверждают мнение, что глибенкламид, но не глимепирид, блокирует адаптацию миокарда к ишемии.

Сложный характер регуляции K_{ATP} -каналов в сердце (сарколемный и митохондриальный типы K_{ATP} -каналов) обосновывает необходимость проведения дальнейших клинических и молекулярных исследований для более полного определения эффектов длительного применения ПСМ на состояние сердечно-сосудистой системы. Следует подчеркнуть, что прекодиционирование, кроме влияния на размер инфаркта миокарда и механическую функцию сердца, снижает частоту вентрикулярных аритмий в эксперименте во время ишемии и реперфузии.

ПСМ второй и третьей генерации оказывают антиаритмическое действие во время вызванной в эксперименте острой ишемии. Среди существующих механизмов уменьшения аритмии ПСМ рассматривают влияние на рефрактерный период, длительность потенциалов действия и неомогенность утраты калия [19].

В связи с неоднозначным и неоднородным характером действия ПСМ на сердце несомненный интерес представляют исследования, направленные на оценку влияния долгосрочной сахароснижающей терапии (включая терапию ПСМ) на смертность и значимые сердечно-сосудистые события у больных СД 2 типа, в том числе на развитие инфаркта миокарда и его исходы.

Первые проспективные многолетние исследования (UGDP – University Group Diabetes Program study, UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study) не да-



ли внятного ответа на вопрос о влиянии ПСМ на развитие макрососудистых осложнений. С целью анализа взаимосвязи предшествующего лечения ПСМ и исходов инфаркта миокарда был проведен анализ регистра пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии во Франции в ноябре 2000 г. с острым инфарктом миокарда (ОИМ) (менее 48 часов от начала симптомов) [20]. Среди 2320 пациентов этого регистра 487 (21%) страдали СД. Из них 215 (44%) получали ПСМ. Больные, получавшие ПСМ, были старше и чаще имели повышение холестерина. Характер и локализация поражения миокарда были сравнимы в обеих группах. Результаты анализа показали, что внутрибольничная смертность от ОИМ среди больных СД, получавших до госпитализации ПСМ, была ниже (10,2%), чем у больных СД без ПСМ (16,9%) ($p = 0,035$). Отмечалась тенденция к более низкой частоте фибрилляции желудочков у больных, получавших ПСМ (2,3% и 5,9%; $p = 0,052$). К сожалению, не был проведен анализ смертности в зависимости от вида препарата. Эта цель была поставлена в исследовании S.P. Johnsen и соавт. [21]. Для того чтобы определить, влияет ли характер предшествующей сахароснижающей терапии на риск развития первичного острого инфаркта миокарда (точнее, на впервые возникшую госпитализацию в связи с ОИМ), в Дании было проведено крупное популяционное исследование [21]. Оно проводилось по типу «случай – контроль» и охватило 6636 больных, впервые госпитализированных в связи с ОИМ в период с 1994 по 2002 г. Данные были получены из национального регистра – The Hospital Discharge Registry (HDR) of North Jutland County, Denmark. В качестве контроля были проанализированы истории болезни 66 839 пациентов соответствующего возраста и пола, имеющих факторы риска развития ОИМ. После анализа данных было показано, что применение любого сахароснижающего препарата ассо-

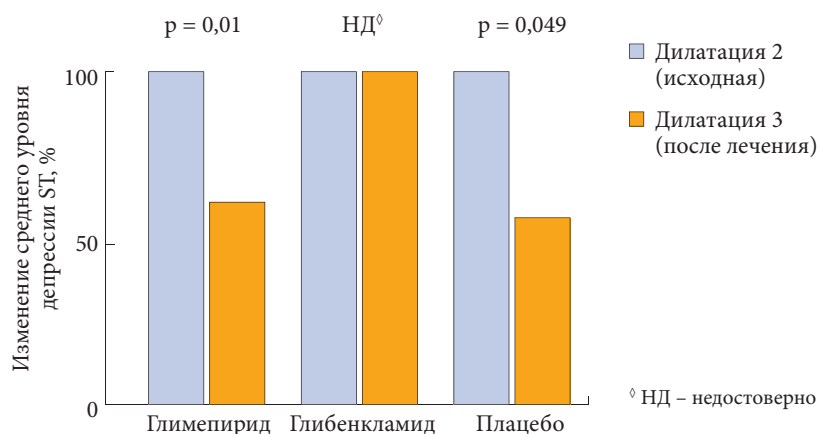


Рис. 2. Средняя депрессия сегмента ST до и после терапии глимепиридом в сравнении с глибенкламидом и плацебо*

* Адаптировано по [18].

цируется с повышенным риском развития ОИМ. Для пациентов, принимавших в течение как минимум 90 дней перед госпитализацией так называемые «старые» ПСМ (глибенкламид, хлорпропамид, глипизид), скорректированный относительный риск развития ОИМ составил 2,07 (95% ДИ 1,81–2,37) и был достоверно выше, чем для «новых» (глимепирид и гликлазид) ПСМ – 1,36 (95% ДИ 1,01–1,84; $p = 0,01$). Риск развития ОИМ у пациентов, получавших инсулин, был выше, чем у получавших пероральные сахароснижающие препараты (ПССП). Риск развития ОИМ при приеме препаратов, не относящихся к группе ПСМ (метформин – 78% больных, акарбоза – 19%, репаглинид – 3%), был таким же, как и при приеме «новых» ПСМ. Комбинация ПССП не ассоциировалась с риском развития ОИМ. Вместе с тем отсутствие сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа соответствовало максимальному риску госпитализации в связи с ОИМ. При анализе более длительной сахароснижающей терапии – в течение 180 дней до госпитализации – существенных различий получено не было (табл. 1).

В рамках этого же исследования было установлено, что предшествующая терапия «старыми» неселективными ПСМ (глибен-

кламид, глипизид, толбутамид) ассоциировалась с повышением риска смертности в течение 30 дней после ОИМ: ОР = 1,29 (1,0–1,67) против 1,0 (0,53–1,90) для «новых» ПСМ (гликлазид, глимепирид).

Таким образом, терапия глимепиридом ассоциировалась с низким риском развития ОИМ. Риск фатальных исходов ОИМ в группе больных, получавших гликлазид и глимепирид, не отличался от группы больных без СД.

Заслуживают внимания данные, полученные при анализе украинского регистра пациентов с СД 2 типа [22]. В анализ были включены 64 288 пациентов, которые в течение всего периода исследования получали ПСМ в виде монотерапии: глибенкламид ($n = 50\ 341$), глимепирид ($n = 24\ 79$) или гликлазид ($n = 11\ 368$). За период исследования (в среднем $1,53 \pm 1,12$ лет) было зарегистрировано 1274 смерти, в том числе 974 смерти от ССЗ. Терапия глимепиридом ассоциировалась с достоверно меньшим риском общей смертности по сравнению с глибенкламидом: ОР = 0,605 (95% ДИ 0,413–0,886), $p < 0,001$. Однако в отношении сердечно-сосудистой смертности различия были статистически не значимы.

С 2005 г. на территории РФ применяется препарат Глемаз®

Эндокринология



Таблица 1. Риск развития инфаркта миокарда у больных СД 2 типа в зависимости от типа предшествовавшей сахароснижающей терапии (в течение 90 дней) в сравнении с пациентами без СД

Сахароснижающие препараты	Скорректированный относительный риск (ОР), доверительный интервал (95% ДИ)
«Новые» ПСМ	1,36 (1,01–1,84)
глимепирид	1,36 (0,93–1,99)
гликлазид	1,37 (0,84–2,22)
«Старые» ПСМ	2,07 (1,81–2,37)
глибенкламид	2,98 (1,77–2,45)
глипизид	1,97 (1,50–2,45)
толбутамид	2,32 (1,48–3,64)
Другие ПССП*	1,38 (0,90–2,11)
Инсулин	2,56 (2,16–3,03)
Любые комбинации	1,02 (0,7–1,47)
Больные без терапии	3,51 (2,92–4,22)

* Метформин – 78% больных, акарбоза – 19%, репаглинид – 3%.

(компания-производитель «Кимика Монтпеллиер С.А.», Аргентина), который представляет собой высококачественный генерический препарат, содержащий активное вещество глимепирид, 4 мг в одной таблетке. Дженера-

ками (от англ. generic – «калька») называют копии лекарственных препаратов, которые являются фармакологически эквивалентными оригинальному препарату и обеспечивают идентичный биологический и терапевтический

Литература
→ С. 59–60

NB

Глемаз® производится по технологии, не имеющей аналогов в России, – в форме «Флексидоза». Каждая таблетка содержит 4 мг глимепирида. Насечки, нанесенные на таблетку, разделяют ее на четыре равные части, содержащие эквивалентные количества гомогенизированного действующего вещества в каждой части (1 мг). Насечки, нанесенные на таблетку, и прочность таблетки рассчитаны таким образом, что позволяют точно делить таблетку для получения 1 мг, 2 мг, 3 мг. Таким образом, одна таблетка препарата Глемаз® позволяет обеспечить пациента любой суточной дозировкой от 1 мг до 4 мг, что облегчает процесс титрования необходимой для пациента дозы препарата. Форма «Флексидоза» позволяет легко индивидуализировать режим терапии. Терапевтическая доза глимепирида, составляющая 1–4 мг в сутки, является наименьшей среди всех ПССП. Пролонгированное действие (24 ч) позволяет назначать препарат в режиме приема 1 раз в сутки, что имеет ряд преимуществ, положительно влияет на комплаенс и, несомненно, является удобным и безопасным как для работающих пациентов молодого возраста, так и для больных пожилого и преклонного возраста.

эффекты. Тенденция к широкому использованию высококачественных дженериков отчетливо проявляется во всем мире, включая экономически развитые страны. На сегодняшний день доля дженериков на фармацевтическом рынке США и Канады составляет 30% (по сравнению с 14% в 1991 г.). В Великобритании, Германии, Дании и Голландии доля дженериков достигает 50%.

Проведенные исследования доказали биоэквивалентность препарата Глемаз® («Кимика Монтпеллиер С.А.» (Аргентина)) и референс-препарата Амарил® («Авентис Фарма С.А.» (Германия)), что позволило активно использовать Глемаз® в лечении больных СД 2 типа.

В заключение можно сказать, что в клинической практике активно используется эффективный сахароснижающий препарат глимепирид (Глемаз®). Доказанное экстрапанкреатическое инсулин-сберегающее действие глимепирида указывает на преимущества его назначения у больных СД 2 типа, имеющих как нарушения секреции инсулина, так и периферическую инсулинорезистентность. Низкий риск развития гипогликемии, высокая селективность в отношении K_{ATP} -каналов бета-клеток, отсутствие влияния на процессы ишемического preconditionирования свидетельствуют о безопасности применения глимепирида у больных СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты проведенных исследований указывают на более низкий риск общей смертности и развития ОИМ, ассоциированный с терапией глимепиридом, в сравнении с глибенкламидом. Удобная система «Флексидоза», используемая в производстве препарата Глемаз®, позволяет плавно и гибко титровать дозу препарата для достижения индивидуальных целей при компенсации углеводного обмена. Все эти свойства делают глимепирид (Глемаз®) одним из ведущих сахароснижающих препаратов в лечении СД 2 типа. ☺

Календарный план мероприятий непрерывного повышения квалификации медицинских работников на первое полугодие 2012 года

Место проведения: Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9

19 января 2012 г.

Диагностика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы с позиций доказательной медицины

Председатели: профессор Б.А. Сидоренко, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии с курсом нефрологии ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ, заместитель главного кардиолога ГМУ УД Президента РФ; профессор, д.м.н. С.Н. Терещенко, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ и СР РФ, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ГБОУ МГМСУ МЗ и СР РФ

26 января 2012 г.

Ежегодная конференция «Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций»

Председатели: академик РАМН В.И. Покровский, главный инфекционист ГМУ УД Президента РФ, директор ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора; профессор А.В. Девяткин, главный врач инфекционного корпуса ФГБУ ЦКБП УД Президента РФ

14 февраля 2012 г.

Ежегодная конференция «Фармакотерапия бронхолегочных заболеваний с позиций доказательной медицины»

Председатель: профессор В.Е. Ноников, главный пульмонолог ГМУ УД Президента РФ, заведующий пульмонологическим отделением ФГБУ ЦКБП УД Президента РФ

23 марта 2012 г.

Ежегодная конференция «Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины»

Председатели: профессор А.С. Лопатин, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»; чл.-корр. РАМН Г.З. Пискунов, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ

3 апреля 2012 г.

Современные возможности диагностики и лечения наркологических заболеваний

Председатель: профессор Б.Д. Цыганков, главный психиатр г. Москвы, консультант по наркологии ГМУ УД Президента РФ

11–13 апреля 2012 г.

Российский мастер-класс с международным участием «Современная функциональная ринохирургия»

Председатель: профессор А.С. Лопатин, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

21 мая 2012 г.

Ежегодная конференция «Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»

Председатель: профессор Л.А. Горячкина, главный аллерголог ГМУ УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»

6 июня 2012 г.

Ежегодная конференция «Актуальные вопросы офтальмологии»

Председатель: чл.-корр. РАМН С.Э. Аветисов, главный специалист по офтальмологии ГМУ УД Президента РФ, директор ГУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН

Организаторы:

ФГУ УНМЦ УД ПРЕЗИДЕНТА РФ, тел.: 8-903-563-33-60;

фирма «МЕДЗНАНИЯ», www.medQ.ru, тел.: 614-40-61, 614-43-63, medicinet@mail.ru.

Руководитель научно-информационного отдела Людмила Анатольевна Полунова.



ГУ МОНИКИ им.
М.Ф. Владимирского,
кафедра неврологии
ФУВ

Диабетическая полиневропатия: обзор литературы

Д. м. н. А.С. КОТОВ

Диабетическая полиневропатия (ДПН) – это наличие клинических и/или инструментальных признаков патологии периферических нервов у пациентов, страдающих сахарным диабетом, при исключении других причин полиневропатии. ДПН выявляется у каждого третьего пациента с сахарным диабетом (СД) и ведет к целому комплексу негативных последствий, включающих невропатическую боль, ограничение повседневной двигательной активности, присоединение трофических и инфекционных осложнений, нарушения сна и настроения, снижение качества жизни. Основываясь на сложном патогенезе ДПН, можно выделить четыре принципиальных основы ее адекватного лечения: активное выявление СД, строгий контроль уровня глюкозы в крови, как можно более раннее начало адекватной гипогликемической терапии; патогенетическое лечение, направленное на улучшение метаболизма в тканях центральной и периферической нервной системы; симптоматическую терапию (лечение боли, депрессии, нарушений сна, трофических язв и т.д.); активную профилактику факторов риска и осложнений заболевания. Основными составляющими патогенетической терапии ДПН являются вазоактивная и метаболическая терапия. Актовегин относится к препаратам, активизирующим обмен веществ в тканях путем увеличения транспорта и накопления глюкозы и кислорода. Эффективность Актовегина при ДПН доказана в ходе мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования.

Введение

В последние годы во всем мире огромное внимание уделяется проблеме сахарного диабета (СД). Число больных этим самым распространенным из эндокринных заболеваний непрерывно увеличивается. В 1994 г. на планете было за-

регистровано 110,4 млн больных СД, к 2006 г. их количество увеличилось более чем вдвое, составив 230 млн, а по прогнозам на 2025 г. достигнет 350 млн. Вновь выявленные случаи заболевания ежегодно прирастают на 6–10%, а каждые 10–15 лет их число удваивается.

Распространенность заболевания увеличивается по мере взросления населения: в возрастной группе старше 60 лет доля больных диабетом составляет 10%, а среди лиц старше 65 лет – 16% [1].

Разнообразные поражения нервной системы с высоким постоянством обнаруживаются у большинства больных СД. По данным некоторых исследователей, их число достигает 90% от общего числа больных. По нашему мнению, те или иные нарушения деятельности нервной системы имеют место у каждого больного СД, поэтому корректнее трактовать эти изменения не как осложнения, а как неврологические проявления заболевания.

Диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия (диабетическая полиневропатия, ДПН) выявляется у каждого третьего пациента с СД и ведет к целому комплексу негативных последствий, включающих невропатическую боль, ограничение повседневной двигательной активности, присоединение трофических и инфекционных осложнений, нарушения сна и настроения, снижение качества жизни [2].

Согласно классическому определению, ДПН – это наличие клинических и/или инструментальных признаков патологии периферических нервов у пациентов, страдающих сахарным диабетом, при исключении других причин полиневропатии.

В настоящее время не вызывает сомнения, что патогенез неврологи-



ческих осложнений СД, в том числе ДПН, очень сложен и включает в себя сочетание целого комплекса факторов, многие из которых взаимосвязаны. Основываясь на понимании патогенеза ДПН, можно выделить четыре принципиальных основы ее адекватного лечения:

- активное выявление СД, строгий контроль уровня глюкозы в крови, как можно более раннее начало адекватной гипогликемической терапии;
- патогенетическое лечение, направленное на улучшение метаболизма в тканях центральной и периферической нервной системы;
- симптоматическая терапия (лечение боли, депрессии, нарушений сна, трофических язв и т.д.);
- активная профилактика факторов риска и осложнений заболевания.

Лечение ДПН требует тесного и доверительного взаимодействия между врачом и пациентом, при этом от первого требуются знания об этиологии, патогенезе и особенностях лечения заболевания, а от второго, помимо строгого соблюдения врачебных рекомендаций, – самодисциплина и способность к коррекции своего образа жизни.

Эпидемиология ДПН

ДПН диагностируется у 30% госпитализированных и у 20% в общей популяции больных СД [3]. К сожалению, даже пациенты с «предиабетом» входят в группу риска развития ДПН. В популяции Южной Германии распространенность ДПН среди пациентов с клинически достоверным СД составила 28%, у больных с нарушением толерантности к глюкозе – 13% и у лиц без нарушения толерантности к глюкозе – 7,4%. Заболеваемость ДПН составляет около 2% ежегодно [4].

Патогенез ДПН

Клинический полиморфизм ДПН дает основание предполагать существование как минимум нескольких патобиохимических механизмов ее формирования, между которыми, очевидно, существуют

взаимосвязи, что подтверждается исследованиями последних лет. Теории патогенеза поздних осложнений сахарного диабета сводятся к двум основным направлениям – метаболическому и сосудистому, при этом неоспоримый приоритет отдается нарушениям микроциркуляции – микроангиопатии.

Одним из характерных проявлений современного течения СД стало развитие сосудистых поражений, не успевающих, как правило, сформироваться в «доинсулиновую эпоху». Выраженность и значимость изменений сосудистой системы, часто определяющих течение и прогноз болезни, в свое время дали основание говорить о генерализованной капилляропатии при СД, а само заболевание называть обменно-сосудистым. Выражение «диабет начинается как болезнь обмена, а заканчивается как сосудистая патология» стало крылатым и не потеряло своей актуальности до сих пор [5]. В основе сосудистых изменений лежит диабетическая микроангиопатия. Изменения микрососудов имеют место у 80–100% больных СД. Они обнаруживаются практически во всех органах – конъюнктиве, легких, желудке, кишечнике, сердце, почках, нижних конечностях, отличаясь лишь неодновременностью их развития и некоторыми органными особенностями.

Предположение о существенной роли патологических изменений мелких сосудов *vasa nervorum* в повреждении нервной системы нашло подтверждение в работах многих исследователей. В препаратах нервов больных сахарным диабетом выявлены истончение стенок эндоневральных капилляров, отложение в них PAS-положительных веществ, нарушение структуры сосудистой стенки.

В патогенезе микроангиопатии большое значение придается накоплению липопротеидов низкой плотности в сосудистой стенке, активизации процессов перекисного окисления липидов с увеличением образования свободных радикалов, подавлению синтеза простаглицина, обладающего антиагре-

гантным и сосудорасширяющим действием. Существенную роль играют нарушения нейрогенной регуляции микроциркуляторного кровотока, приводящие к спазму прекапилляров и сбросу крови по артериоловеноулярным анастомозам, минуя капиллярное кровообращение (что особенно актуально для развития диабетического поражения стоп). M.W. Ferguson и соавт. (1996) при исследовании биоптатов краев и дна диабетических язв стопы наблюдали изменения мелких сосудов: деструкцию внутренней эластической мембраны, гиперплазию интимы, фиброз меди, накопление в утолщенной стенке фибрина, коллагена, фибронектина, ламинина; в отдельных сосудах отмечалась полная окклюзия просвета с утолщением адвентиции [6].

В ряде исследований показана роль в патогенезе ДПН ишемической гипоксии нервов, развитие которой во многом определяется прогрессированием микроангиопатии. R.R. Tuck и соавт. (1984) показали, что через 4 месяца от начала развития экспериментального диабета эндоневральный кровоток снижается более чем на 30%; пропорционально ему убывает парциальное давление кислорода и сосудистая резистентность. При этом в нервных клетках снижается концентрация фосфокреатина, возрастает содержание лактата, и даже насыщение кислородом ишемизированной ткани не способно нормализовать истощенный эндоневральный запас энергоемких соединений [7]. В настоящее время наряду с сосудистой существует несколько метаболических патогенетических концепций ДН. Признавая патогенетическую значимость нарушения эндоневрального кровотока, нельзя недооценивать важность метаболических сдвигов в формировании поздних осложнений сахарного диабета. В клинике и на различных экспериментальных моделях показано, что риск их развития, включая ДПН, возрастает по мере увеличения длительности и тяжести гипергликемии. Избыток внутриклеточной и внеклеточной глюкозы запускает це-

эндокринология



лый каскад патологических метаболических механизмов, приводящих к развитию тканевых и органических повреждений, определяемых в настоящее время как механизмы глюкозотоксичности.

В условиях относительного или абсолютного дефицита инсулина и возникающей вследствие этого гипергликемии происходит функциональное истощение активности ферментов, необходимых для оксидативного окисления глюкозы, прежде всего – пируватдегидрогеназы. В результате активизируются альтернативные пути ее метаболизма, увеличивается поток глюкозы через полиоловый, гексозаминовый, пентозный пути ее обмена.

Важную роль в патогенезе ДПН отводят снижению в условиях гипергликемии внутринейронного транспорта миоинозитола, что считается основной причиной угнетения активности тканевой Na^+ -, K^+ -АТФазы. Из миоинозитола синтезируется фосфоинозитол, который является регулятором активности этого фермента. Таким образом, возникает «порочный круг»: недостаток миоинозитола приводит к снижению активности Na^+ -, K^+ -АТФазы, которая необходима для транспорта миоинозитола в клетку. В результате постепенно нарастает концентрация внутриклеточного натрия (основная причина снижения скорости проведения импульса по миелиновым волокнам). Следствиями этих процессов являются устойчивое снижение уровня утилизации энергии клеткой, угнетение анаболических процессов, структурное изменение нейронов, снижение скорости проведения импульсов по нервным волокнам.

В последние годы окислительный стресс рассматривают как один из наиболее значимых факторов развития поздних осложнений диабета вследствие значительного повышения концентрации свободных радикалов.

Концентрация ферментов антиоксидантной защиты в периферических нервах человека и животных в 10 и более раз ниже, чем в веществе мозга или печени. Это является

предрасполагающим фактором к перекисному окислению липидов, активизирующемуся в нервных волокнах при диабете.

Существенное значение в патогенезе ДПН придается нейротрофинам. Нейротрофины – семейство регуляторных белков нервной ткани, которые синтезируются нейронами, клетками глии и микроглии, обеспечивают нейротрофическую поддержку, способствуя пролиферации, дифференцировке и поддержанию жизнеспособности и функционирования периферических и центральных нейронов. Многие годы считалось, что ростовой фактор нейронов (NGF) и родственные ему пептиды играют важную роль в формировании эмбриональной нервной ткани, в развитии нервной системы в перинатальном периоде, а также при восстановлении после аксонального поражения, но не имеют значения у здоровых взрослых [8]. Дальнейшие исследования показали, что NGF оказывает существенное влияние на экспрессию нейропептидов, в частности субстанции Р. Частичное снижение образования NGF приводит к пропорциональному снижению высвобождения нейропептидов в нервной системе взрослых, что, в свою очередь, вызывает серьезные нарушения синтеза жизненно важных компонентов аксоплазмы, аксональной дегенерации, и даже к апоптозу (запрограммированная гибель нейронов). В настоящее время NGF рассматривают как модулятор нервных волокон, проводящих ноцицептивную чувствительность, как жизненно важный нейротрофический фактор, без поддержания базального уровня которого сенсорные нейроны существовать не могут.

В эксперименте на животных обнаружено значительное снижение концентрации NGF и числа высокоаффинных рецепторов к нему в сенсорных нейронах, чувствительных к NGF, а также снижение аксонального транспорта и выработки других нейропептидов у животных с экспериментальным диабетом. Сходные результаты получены и у больных сахарным диабетом. Оче-

видно, что снижение выработки нейротрофинов и чувствительности к ним имеет существенное значение в развитии сенсорных нарушений при диабете.

Заинтересованность иммунных механизмов в генезе ДПН предполагалась на протяжении многих лет. В ходе исследований было выявлено, что сыворотка пациентов с СД 2 типа, имеющих нейропатию, содержит аутоиммунный иммуноглобулин, который вызывает комплемент-независимый, кальций-зависимый апоптоз нейронов [9]. Уровень экспрессии этих цитотоксичных факторов ассоциируется с типом и тяжестью нейронального повреждения. Таким образом, предположено, что данные цитотоксичные факторы могут вносить свой вклад в развитие ДПН совместно с гипергликемией, повреждая сенсорные и автономные нейроны [10].

В последние годы особое внимание в патогенезе ДПН уделяется аутоиммунным механизмам. Подтверждено наличие у больных СД 1 типа органоспецифических, комплемент-фиксирующих аутоантител к антигенам мозгового слоя надпочечников и ганглиям симпатической нервной системы. Обнаружены антитела к отрицательно заряженным фосфолипидам, которые являются составной частью нервных клеток, а также к ганглиозидам, наличие которых коррелирует со степенью выраженности ортостатической гипотонии. Особое значение придается и антителам к инсулину, которые имеют рекрестную реакцию к фактору роста нервов. Аутоиммунность, наблюдаемая при инсулинзависимом сахарном диабете (ИЗД), может, таким образом, быть причиной недостаточности фактора роста нервов. Как показали исследования, фактор роста нервов селективно индуцирует тирозин-гидроксилазу и дофамин- β -гидроксилазу, необходимые для нормальной функции волокон симпатических нервов. Кроме того, фактор роста нервов необходим для экспрессии вещества Р и кальцитонинподобного пептида в нейронах. Нейтрализация фактора роста нервов антителами к инсули-



ну, возможно, и является дополнительной причиной тяжести и быстрого прогрессирования ДПН при ИЗД. Инсулин также является нейротропным фактором, это действие он оказывает как непосредственно, так и через инсулиноподобные факторы роста (ИРФ) I и II и другие факторы роста, в частности фактор роста нервов.

Диагностические критерии

R.J. Dusk и соавт. (1993) предложили критерии диагностики ДПН, используемые в настоящее время:

- наличие диагностированного СД;
- наличие длительной хронической гипергликемии;
- признаки дистальной симметричной, преимущественно сенсорной полиневропатии, наиболее выраженной в нижних конечностях;
- исключены другие причины полиневропатии;
- признаки системных осложнений СД (ретинопатия, нефропатия и др.) [11].

Ни один из признаков не является абсолютным, однако наличие 2 из 5 критериев повышает вероятность диагноза ДПН.

Современные подходы к диагностике ДПН включают оценку пяти параметров:

- наличие субъективных клинических симптомов (онемение, боли, парестезии, слабость, зябкость и др.);
- данные неврологического обследования (объективные признаки повреждения периферических нервов – чувствительные, двигательные, вегетативные);
- данные количественного сенсорного тестирования;
- вегетативные тесты;
- данные электрофизиологических исследований (ЭНМГ, ССВП).

По рекомендации консенсуса ADA (American Diabetes Association, San Antonio, 1988), диагноз ДПН может быть установлен при наличии как минимум одного из перечисленных выше параметров.

При подозрении на ДПН неврологическое исследование включает:

- активный расспрос на предмет выявления субъективных симптомов полиневропатии;
- тщательный осмотр дистальных отделов конечностей;
- исследование сухожильных рефлексов;
- исследование чувствительности (тактильной, болевой, вибрационной);
- тестирование вегетативных функций;
- дополнительно проводится исследование ЭНМГ и ССВП.

Лечение ДПН

Как уже отмечалось выше, лечение ДПН должно быть комплексным и проводиться совместными усилиями терапевтов, эндокринологов и неврологов. Залогом успеха является достижение постоянной нормогликемии, что играет одну из центральных ролей в снижении риска развития сосудистых осложнений, особенно микроангиопатий. Об этом свидетельствуют результаты 20-летнего исследования UKPDS у больных СД 2 типа, результаты которого продемонстрировали, что снижение уровня гликозилированного гемоглобина < 7% на 1% уменьшает риск микрососудистых осложнений на 35%, а общий риск всех осложнений – на 25%, приводит к сокращению смертности от осложнений на 25% [12].

Однако достижение постоянной компенсации СД – условие необходимое, но не достаточное для лечения и предупреждения ДПН. При ИЗД такое утверждение имеет особое значение, поскольку тканевые и обменные нарушения при этом заболевании генетически детерминированы и сохраняются постоянно. Даже в условиях нормогликемии диабетическая невропатия продолжает развиваться «по собственным законам». Многолетние исследования показали, что жесткий контроль глюкозы в крови со снижением уровня гликированного гемоглобина HbA1c ниже 8% (показатель, отражающий отсутствие эпизодов гипергликемии) не приводил к значимому снижению количества поздних осложнений и степени их выраженности, но су-

щественно увеличивал риск развития гипогликемических состояний. Аналогичные наблюдения у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом описывают J. Belmin и P. Valensi (1996) [13].

Основными составляющими патогенетической терапии ДПН являются вазоактивная и метаболическая терапия.

Вазоактивные препараты можно разделить по основному механизму действия на несколько групп:

- антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дипиридамол);
- сосудорасширяющие и улучшающие микроциркуляцию (пентоксифиллин, винпоцетин, циннаризин, экстракт Гинкго билоба и др.);
- антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ, диуретики, антагонисты Ca, бета-адреноблокаторы и др.).

Вазоактивные препараты используются для коррекции диабетической ангиопатии как на макро- (нормализация системного АД, улучшение реологических свойств крови, расширение сосудов), так и на микроуровне (улучшение микроциркуляции, повышение эффективности энергетического обмена в тканях).

Метаболическая терапия, как следует из названия, направлена на коррекцию метаболических нарушений, ведущих к развитию ДПН. Основными препаратами этой группы являются тиоктовая (альфа-липоевая) кислота, бенфотиамин (витамин B₁) и актовегин [14].

Сравнительные исследования биодоступности бенфотиамина – биологически активной жирорастворимой формы тиамин – показали, что препарат оказывает более мощное влияние на метаболические процессы в клетках за счет превращения в физиологически активное соединение тиамин дифосфат. Возможность бенфотиамина проникать внутрь клетки превышает таковую у водорастворимых тиамин, что обеспечивает более высокий внутриклеточный уровень тиамин дифосфата [15].

Эндокринология



В результате двойного слепого плацебоконтролируемого исследования активности бенфотиамина в комбинации с витаминами V_1 и V_{12} было показано достоверное по сравнению с плацебо уменьшение болей и парестезий, а также улучшение вибрационной чувствительности у 20 больных с ДПН [16]. Эти результаты в дальнейшем подтверждены в другом исследовании у 40 больных с ДПН [17].

Альфа-липоевая кислота (АЛК) участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот, являясь кофактором фермента пируватдегидрогеназы. Механизмы воздействия этого вещества на метаболизм у больных сахарным диабетом многообразны. Так, D.E. Estrada и соавт. (1996) обнаружили, что R-изомер липоевой кислоты увеличивает захват глюкозы на периферии. Его совместное с инсулином действие приводит к перемещению в мембрану клетки глюкозотранспортирующих протеинов GLUT-1, GLUT-3 и GLUT-4, уменьшая их содержание во внутриклеточных микросомах [18]. Отмечено, что парентеральное введение тиоктовой кислоты больным ИЗД стимулирует инсулинзависимое поглощение глюкозы, неоксидативное использование глюкозы и ее окисление [19]. В. Varbiroli и соавт. (1996) отмечают, что лечение тиоктовой кислотой больных диабетической невропатией приводит к улучшению энергетического метаболизма мышечной ткани, увеличению продукции АТФ и трансмембранного транспорта ионов вследствие активации митохондриальных окислительных процессов [20].

Актовегин относится к препаратам, активизирующим обмен веществ в тканях путем увеличения транспорта и утилизации глюкозы и кислорода. Вторичным эффектом является улучшение кровотока в системе микроциркуляции. Эти процессы приводят к ускорению метаболизма АТФ и повышению энергетических ресурсов клетки, улучшению трофики и стимуляции процессов регенерации. Имен-

но эти свойства составляют основу широкого применения препарата в нейродиабетологии.

В экспериментах было показано позитивное моделирующее воздействие Актовегина на основные процессы метаболизма, вовлеченные в патогенез ДПН [21].

Влияние на обмен глюкозы осуществляется путем улучшения переноса глюкозы внутрь клетки посредством инсулиноподобного действия некоторых компонентов препарата – инозитолфосфолипидов – и активации транспортеров глюкозы. Обнаружено, что после внутривенного введения препарата захват глюкозы клетками активизируется уже в первые минуты, достигая пика в течение 2 часов [19].

Антиоксидантный эффект обеспечивается наличием в составе препарата меди, активирующей один из основных ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазу, а также ионов магния, повышающих активность глутатионсинтетазы, которая осуществляет перевод глутатиона в глутамин [22].

Антигипоксикантное действие связано со способностью увеличивать поглощение тканями кислорода, что повышает устойчивость клеток к гипоксемии. В результате нормализации поступления кислорода и глюкозы в ткани возрастает образование макроэргических фосфатов (АТФ, АДФ) и уменьшается энергетический клеточный дисбаланс. Увеличение поглощения кислорода сосудистой стенкой приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления, за счет чего улучшается кровоснабжение тканей.

Клиническое применение Актовегина при ДПН изначально базировалось на результатах позитивной клинической практики, в том числе у больных с диабетической стопой. Следует отметить, что при этой патологии на протяжении многих лет препарат занимает лидирующие позиции в метаболической терапии неврологических осложнений сахарного диабета.

Сочетая в себе свойства нейрометаболика, антигипоксанта и

антиоксиданта, Актовегин при необходимости и в определенных клинических ситуациях позволяет ограничить медикаментозную нагрузку и уменьшить количество принимаемых препаратов.

Отмечено не только достоверное позитивное влияние Актовегина на симптомы двигательных и сенсорных расстройств, но и отчетливое противоболоевое действие [23]. Было отмечено, что применение Актовегина в комплексе с нестероидными противовоспалительными препаратами, существенно улучшает результативность лечения, возрастают скорость наступления и устойчивость достигнутого противоболоевого эффекта [24].

Эффективность Актовегина при ДПН доказана в ходе мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, которое было проведено на базе 26 клинических центров в 2008 г. и в котором приняли участие 567 больных СД 2 типа с ДПН под руководством авторитетнейшего эксперта в области ДПН профессора D. Ziegler. Результаты работы были опубликованы в 2009 г. По данным результатов исследования, лечение Актовегином в течение 160 дней – сначала в виде ежедневных внутривенных инфузий 2000 мг/день в течение 20 дней, затем – в дозе 1800 мг/день (3 таблетки 3 раза в день) в течение 140 дней – привело к достоверному регрессу ($p < 0,0001$) основных симптомов диабетической полиневропатии (боль, жжение, парестезии, онемение), которые были оценены количественно с помощью общей шкалы оценки симптомов (Total Symptom Score, TSS). Отмечены хорошая переносимость Актовегина и отсутствие значимых побочных эффектов терапии [25].

Таким образом, на основе данных экспериментальных и клинических исследований, а кроме того, собственных результатов применения препарата можно сделать вывод о целесообразности применения препарата Актовегин для лечения неврологических осложнений сахарного диабета. ☺

АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Регистрационные номера: МЗ и СР РФ: П. № 014635/01-26/2008; П. № 014635/01-19/110; П. № 014635/04-19/207;
П. № 014635/04-26/110; П. № 014635/03-19/207; П. № 014635/03-110/10; П. № 014635/03-18/10; П. № 014635/02-14/308

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

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

Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания



Конгресс EASD – 2011: в фокусе профилактика сахарного диабета и его осложнений

С 12 по 16 сентября 2011 г. в Лиссабоне (Португалия) состоялся 47-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD). Весьма насыщенная научная программа мероприятия затрагивала наиболее актуальные вопросы современной диабетологии. Научный форум посетили более 18 тысяч участников со всего мира, что явилось рекордом за все время проведения конгрессов этой организации. О наиболее интересных событиях форума EASD рассказывает руководитель отделения программно-образовательного и лечебного Института диабета ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, член Правления Европейского региона Международной диабетической федерации (IDF), д. м. н. Александр Юрьевич МАЙОРОВ.

Большое место в научной программе конгресса занимали работы, посвященные патогенезу сахарного диабета (СД) 1 типа. Презентация проф. J.A. Bluestone из США продемонстрировала ведущую роль регуляторных Т-клеток (Treg). Дефект функции этих клеток и ассоциированных с ними факторов, таких как интерлейкин-2, приводит к развитию аутоиммунных заболеваний, в том числе СД 1 типа. В будущем станет возможным использование поликлональных и антиген-специфичных Treg, а также препаратов, воздействующих на их активность, для лечения этого заболевания. В докладе проф. T. Mandrup-Poulsen из Дании обсуждалось, каким образом блокирование действия интерлейкина-1, который является ключевым медиатором воспаления, можно использовать для лечения и профилактики не только сахарного диабета 1 типа, но и 2 типа, а также ревматоидного артрита и других заболе-

ваний. Частично эффективность этого метода была подтверждена на животных моделях. В лекции С. Stabler из США демонстрировались новые подходы в трансплантации островковых клеток. Последние годы в мире широко обсуждаются вопросы гестационного сахарного диабета. В докладе проф. P. Damm из Дании был поднят вопрос, являются ли опубликованные в прошлом году критерии диагностики этого заболевания, разработанные на основе консенсуса многих организаций, самыми точными. Согласно документу, диагноз может быть поставлен, если при проведении нагрузочного теста с 75 г глюкозы хотя бы одно из значений глюкозы плазмы превышает предложенные критерии (натощак – 5,1 ммоль/л, через 1 час – 10,0 ммоль/л, через 2 часа – 8,5 ммоль/л). Специалисты высказывают опасения, что применение новых критериев может привести к увеличению распространенно-

сти этого заболевания. В лекции проф. R. Fraser из Великобритании было показано: распространенность этого нарушения углеводного обмена среди беременных женщин составляет 2–5%. Приведены данные контролируемых исследований, свидетельствующие о том, что использование диеты с низким гликемическим индексом, а также применение пероральных препаратов (глибенкламид и метформин) представляют собой достаточно эффективный и дешевый в сравнении с введением инсулина путь профилактики осложнений этого состояния. Метформин может также помочь снизить излишнюю прибавку массы тела у беременных женщин. Тем не менее в настоящее время пероральные сахароснижающие препараты не разрешены для применения во время беременности. Крайне интересной была сессия, посвященная проведению клинических исследований. Проф.



47-й ежегодный конгресс EASD – 2011

R. Holman из Великобритании рассказал о трудностях, с которыми приходится сталкиваться при оценке вреда, который может быть связан с применением новых препаратов. Докладчик подчеркнул, что часто решения медицинских работников о назначении новых препаратов основываются на той информации, которая содержится в статьях, опубликованных в медицинских журналах и других средствах информации. Нередко эти публикации вводят врачей в заблуждение, уделяя слишком большое внимание случайным находкам, а не результатам хорошо спланированных и проведенных клинических исследований. В настоящее время не существует единого мнения по поводу того, одинаковые ли данные по безопасности препарата требуются для его регистрации и изъятия с рынка. Недавнее требование Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) о том, что все новые антидиабетические препараты должны оцениваться с точки зрения безопасности в отношении сердечно-сосудистых осложнений, является одной из первых попыток защитить потребителя. В то же время это может значительно повысить стоимость лекарств и сроки регистрации. К сожалению, в медицине решения обычно принимаются на основе неких предположений, так как не бывает «истины в последней инстанции». Именно поэтому необходимы систематические обзоры для оценки огромного количества данных, содержащихся в источниках с разным уровнем доказательности. Кроме того, нужен постоянный мониторинг с составлением отчетов по нежелательным явлениям в ходе исследований, в том числе постмаркетинговых. В секции по эпидемиологии интерес вызвал доклад S. Gudbjornsdottir из Швеции о 10-летних результатах работы Национального диабетического регистра. Было показано, как ре-

гистр может помочь монитори-ровать качество помощи в отношении факторов риска, осложнений диабета и изменений в тактике лечения. Кроме того, было бы интересно получать результаты оценки удовлетворенности лечением и качеством жизни у пациентов с сахарным диабетом. Было подчеркнуто, что необходимо обеспечить более открытое и активное использование данных регистра. Целая сессия была посвящена взаимосвязи рака и диабета. В частности, проф. E. Gale из Великобритании отметил: рак поджелудочной железы является четвертым по распространенности среди всех видов рака, имеет очень плохой прогноз для выживания, который ухудшается при наличии ожирения, курения и диабета. В то же время было показано, что 0,8% больных с впервые выявленным сахарным диабетом имеют ассоциированный рак поджелудочной железы и, наоборот, около 80% лиц с диагностированным раком поджелудочной железы имеют сахарный диабет или нарушенную толерантность к глюкозе. Ранее считалось, что это результат раз-

ваний позволили предположить: развитию рака способствует инсулинорезистентность, при которой в кровоток поступают неизвестные пока вещества. Это может опровергнуть гипотезу о том, что диабет вообще и лечение инсулином в частности могут вызывать увеличение распространенности рака. По-видимому, наблюдается обратная ситуация: рак предшествует диабету, а прогрессирование диабета на этом фоне приводит к необходимости лечения инсулином. В докладе проф. M. Pollak из Канады отмечалось, что лечение метформинном может снизить риск некоторых видов рака. В то же время докладчик подчеркнул: уровень доказательности этого утверждения пока недостаточен, так как эти предположения основываются в основном на данных эпидемиологических или ретроспективных исследований. Необходимы хорошо спланированные клинические исследования, как те, что проводятся с любым новым препаратом, выходящим на рынок. Такие исследования уже ведутся, и скоро будут получены их результаты.

Использование диеты с низким гликемическим индексом, а также применение пероральных препаратов (глибенкламид и метформин) – достаточно эффективный и дешевый в сравнении с введением инсулина путь профилактики осложнений гестационного СД. Тем не менее в настоящее время пероральные сахароснижающие препараты не разрешены для применения во время беременности.

рушения островковых клеток опухоли. Но это не совсем так: 75% опухолей локализируются в головке поджелудочной железы, тогда как клетки, секретирующие инсулин, в основном находятся в хвосте железы. Данные последних исследо-

Презентация проф. F. Vost из Франции была посвящена молекулярным и клеточным механизмам действия метформина на опухоль. Они могут включать как прямое воздействие на раковые клетки, так и опосредованное – через си-

эндокринология



стему киназ. F. Bost представил результаты исследований, посвященных этой теме, проводившихся как на животных моделях, так и на людях.

Отдельная сессия, проходившая в форме дебатов, была посвящена инкретиновой терапии и ее влиянию на риск развития рака. В последнее время аналоги глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 стали применяться очень широко. P. Butler из США привел результаты анализа, проведенного FDA, а также экспериментальные данные, полученные на животных

приводят к декомпенсации бета-клеток при ожирении и инсулинорезистентности; 3) как связана продолжительность диабета с положительным влиянием снижения веса за счет изменения образа жизни, лекарственных препаратов и бариатрической хирургии на бета-клетки и гликемический контроль; 4) условия регистрации препаратов и хирургических подходов для профилактики СД 2 типа у лиц с ожирением.

Интересный доклад был представлен A. Veirhaus из Германии о патогенезе диабетических осложнений. Она отметила, что даже

ментов), обладающих антиоксидантным действием.

Целая сессия была посвящена влиянию ряда лекарственных препаратов на развитие сахарного диабета. С одной стороны, были представлены данные о положительном влиянии статинов на сердечно-сосудистые заболевания. В частности, проф. M. Fisher из Великобритании представил убедительные данные об эффективности больших доз статинов при сахарном диабете. В то же время в презентации проф. P. Sawicki обсуждалась новая стратегия назначения статинов. Он предполагает, что влияние статинов реализуется не только через снижение холестерина, но и за счет прямого влияния на сосудистую стенку и атеросклеротическую бляшку. Следовательно, стратегия назначения статинов должна основываться на оценке общего риска сердечно-сосудистых заболеваний, а не на определении уровня холестерина. Поскольку больные сахарным диабетом имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, лечащие врачи должны в обязательном порядке его оценивать для решения вопроса о назначении статинов. Если решение о назначении статинов принято, то доза не должна снижаться только на основании достижения целевого уровня липидов. С другой стороны, D. Preiss из Великобритании продемонстрировал в своем докладе результаты исследования JUPITER (2008), которое показало, что статины на 25% увеличивают риск развития диабета. Были приведены данные мета-анализа других крупных хорошо спланированных исследований по этому вопросу, опубликованные в журнале Lancet в 2010 г. У 90 000 больных отмечено 9-процентное увеличение риска диабета. В среднем 1 дополнительный случай диабета приходится на каждые 5 сердечных приступов, предотвращенных статинами. Механизмы такого влияния ста-

В этом году зарегистрированы два новых препарата: ингибитор дипептидилпептидазы-4 — линаглиптин; агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 — эксенатид длительного действия (вводится подкожно 1 раз в неделю). Эти препараты широко анонсировались во время научных сессий и на выставке, работавшей во время форума.

моделях, о влиянии такой терапии на развитие панкреатита, рака поджелудочной и щитовидной желез. Проф. M. Nauck из Германии показал, что, несмотря на ряд подтверждающих данных, анализ, проведенный FDA, не столь убедителен, так как содержит слишком много ошибок и допущений. Необходимо продолжать проводить рандомизированные контролируемые клинические исследования для изучения этого вопроса. На совместном симпозиуме EASD и Американской диабетической ассоциации (ADA) «Ожирение и сахарный диабет 2 типа: в чем общность и различия» рассматривались следующие вопросы: 1) почему не все пациенты с ожирением заболевают сахарным диабетом 2 типа; 2) какие механизмы

при сахарном диабете 1 типа длительность заболевания и уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) могут объяснить только 11% поздних осложнений. К тому же у пациентов с СД 2 типа существенных изменений от улучшения гликемического контроля даже при достижении значений HbA1c, близких к норме, не наблюдается. Таким образом, взаимосвязь между уровнем HbA1c и конечными точками, такими как смертность или сердечно-сосудистая катастрофа, представляет собой U-образную кривую. По-видимому, существуют некие реактивные (ROS, RCS), а значит, необходим поиск новых лечебных подходов с применением препаратов (на основе специфических фер-




47-й ежегодный конгресс EASD – 2011

тинов пока неизвестны, но, по-видимому, связаны с воздействием на инсулин-сигнальный путь. Таким образом, обязательно проведение скрининга диабета у всех пациентов, получающих статины.

ские изделия. Так, можно было посетить стенд компании, которая разработала новый неинвазивный прибор для постоянного мониторинга уровня глюкозы крови. Действие прибора основано на

гресса была возможность посетить музей этой организации и увидеть всю историю лечения сахарного диабета. Кстати, в этом году исполняется 90 лет открытия инсулина. На стенде России были представлены результаты работы как Российской диабетической ассоциации пациентов, так и Российской ассоциации эндокринологов. На стенде Украинской диабетической федерации был анонсирован проект «диачемпионата». Как известно, в 2012 г. чемпионат Европы по футболу будет проходить в Украине и Польше. Планируется, что по его окончании пройдет чемпионат для молодых людей с диабетом.

Во время конгресса было объявлено, что президентом EASD на ближайшие 3 года стал Andrew Boulton, известный диабетолог из Манчестера (Великобритания). Проф. A. Boulton известен своими работами в области осложнений диабета, в частности диабетической стопы.

48-й ежегодный конгресс EASD состоится 1–5 октября 2012 г. в Берлине (Германия). 

Недавнее требование Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) о том, что все новые антидиабетические препараты должны оцениваться с точки зрения безопасности в отношении сердечно-сосудистых осложнений, является одной из первых попыток защитить потребителя.

Проф. N. Poulter из Великобритании представил обзор различных классов антигипертензивных препаратов и их влияние на развитие сахарного диабета. Бета-блокаторы и диуретики значительно повышают риск развития диабета, поэтому должны использоваться как препараты третьей и даже пятой линии. И наоборот, блокаторы кальциевых каналов характеризуются самым низким риском развития диабета. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина вызывают умеренный риск.

На этом конгрессе, как и на всех крупных научных форумах последних 2–3 лет, наиболее широко обсуждалась роль терапии, основанной на инкретинах. Как известно, в этом году зарегистрированы два новых препарата: ингибитор дипептидилпептидазы-4 – линаглиптин; агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – эксенатид длительного действия (вводится подкожно 1 раз в неделю). Эти препараты широко анонсировались во время научных сессий и на выставке, работавшей во время форума.

Кроме фармацевтических компаний, на выставке экспонировались различные приборы и медицин-

эффekte Рамана – комбинационным рассеянии света молекулами вещества (твердого, жидкого или газообразного), которое сопровождается заметным изменением частоты излучения. В спектре рассеянного излучения появляются спектральные линии, которых нет в спектре первичного (возбуждающего) света. Число и расположение появившихся линий определяется молекулярным строением вещества. Таким способом можно определить, в частности, содержание глюкозы в крови. Прибор пока не зарегистрирован. Можно надеяться, что в случае достаточной точности определения такое устройство значительно облегчит жизнь пациентов.

На другом стенде был продемонстрирован специальный порт для внутривентрикулярного введения инсулина с помощью помпы. В таком устройстве очень нуждаются больные с выраженной инсулинорезистентностью, у которых при обычном подкожном введении инсулина не удается добиться компенсации сахарного диабета.

Традиционно во время конгрессов EASD работает зал диабетических ассоциаций. Самой старой диабетической ассоциацией является Португальская ассоциация, она была основана в 1926 г. У участников кон-

NB

На конгрессе EASD – 2011 были обнародованы данные, подтверждающие, что эпидемия сахарного диабета продолжается. Общее число пациентов, страдающих сахарным диабетом, достигло 366 млн. Новейшая эпидемиологическая статистика будет опубликована в 5-м издании «Диабетического атласа», выпускаемого Международной диабетической федерацией (IDF). В предыдущем издании Атласа (2009) этот показатель оценивался в 285 млн, то есть за два года почти 80 млн человек был поставлен диагноз «сахарный диабет». Специалисты также выяснили, что каждый год в мире от диабета умирают около 4,6 млн человек. Ежегодные расходы здравоохранения на оказание помощи больным сахарным диабетом составляют около 465 млрд долларов.



Инсулиноterapia сахарного диабета 2 типа: акцент на индивидуализации лечения

В конце октября в Казани состоялась стартовая конференция «Генсулин® и Генсупен: уверенный шаг в лечении сахарного диабета». Основной темой докладов стали новые методы терапии сахарного диабета 2 типа с использованием новейших разработок компаний «ГлаксоСмитКляйн» и «Биотон». В работе конференции приняли участие ведущие российские и зарубежные врачи-эндокринологи: профессор Александр Сергеевич Аметов, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии РМАПО; профессор Гунтрам Шернтанер (Guntram Schernthaner), заведующий кафедрой терапии № 1 Венского университета (Вена, Австрия); Екатерина Владимировна Карпова, научный сотрудник кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО и др. Они представили данные исследований по заболеваемости и лечению сахарного диабета (СД) 2 типа в России и за рубежом.

В своем докладе «Пандемия сахарного диабета: проблемы и решения» профессор А.С. АМЕТОВ отметил: «По заболеваемости сахарным диабетом Россия находится на первом месте среди стран Европы: в нашей стране более 9 миллионов пациентов с диагнозом “сахарный диабет 2 типа”. Этот показатель заставляет нас работать более интенсивно, чтобы научиться управлять этой проблемой. Не стоит забывать, что СД 2 типа – это прогрессирующее заболевание, которое, развиваясь, влечет за собой многочисленные патологии, так что его ни в коем случае нельзя выпускать из-под контроля».

Вопросами контроля и индивидуализации терапии сахарного диабета 2 типа уже долгое время занимается один из ведущих европейских специалистов профессор Г. ШЕРНТАНЕР, который в Казани представил данные своих исследований по использованию различ-

ных видов инсулина при лечении заболевания. По его словам, подобрать качественную программу терапии СД 2 типа достаточно сложно. Кроме того, в России практически не используется так называемая микспрограмма, когда разные виды инсулина дополняют друг друга и применяются в совокупности с пероральными препаратами. Профессор Шернтанер также заметил, что в данный момент на российском рынке доминируют аналоги инсулина. Между тем в большинстве европейских стран ученые пришли к выводу, что при значительной разнице в цене генно-инженерные инсулины человека практически не уступают более дорогим аналогам ни по качеству, ни по клиническим показателям (эффективность и безопасность).

О практическом опыте применения Генсулина и результатах исследований, проведенных на кафедре эндокринологии и диабе-

тологии РМАПО, рассказала врач-эндокринолог Е.В. КАРПОВА. В течение 12 недель 2 группы пациентов с СД 2 типа применяли Генсулин в качестве основного средства терапии. В результате использования Генсулина у большинства пациентов уровень нормогликемии увеличился до 80,6% в сутки, при этом период гипергликемического состояния сократился до 5% времени в течение суток и менее. Было отмечено, что препарат Генсулин обеспечивает удовлетворительный уровень контроля диабета, не оказывает отрицательного влияния на липидный обмен и, кроме того, по эффективности не уступает аналогам инсулина и может с успехом использоваться в клинической практике. Для удобного и безопасного применения Генсулина была разработана автоматическая шприц-ручка Генсупен. Новое устройство представил один из ее разработчиков Радослав Романчук, вице-



Конференция «Генсулин® и Генсупен: уверенный шаг в лечении сахарного диабета»

президент компании Copernicus (Варшава, Польша). «При создании этой ручки мы учитывали несколько основных факторов, – рассказал г-н Романчук. – Ручка должна быть удобной в использовании, в том числе для людей с ограниченными возможностями, надежной и качественной. Генсупен полностью соответствует всем этим требованиям: автоматическая система введения препарата, удобная корректировка дозы, наличие окна контроля успешного введения необходимой дозы, прочная конструкция со специальным покрытием, простая и надежная фиксация картриджа делают использование Генсупена простым и удобным даже для пожилых пациентов».

*Пресс-релиз компании
«ГлаксоСмитКляйн»*

Справка

Принимая во внимание потребность российских пациентов в качественном рекомбинантном инсулине, компания «ГлаксоСмитКляйн» и группа компаний «Биотон С.А.» в декабре 2010 г. заключили соглашение об эксклюзивном маркетинге с конца 2011 г. в России инсулина Генсулин® и новой автоматической шприц-ручки Генсупен. Напомним, что в России зарегистрировано более 120 препаратов компании «ГлаксоСмитКляйн», представляющих широкий диапазон лекарственных средств, в том числе для лечения сахарного диабета. С 2005 г. свыше 6000 российских пациентов получают современные сахароснижающие препараты, производимые «ГлаксоСмитКляйн». Компания «Биотон С.А.» – международная инновационная компания, которая выпускает современные лекарственные средства, в том числе рекомбинантный инсулин человека. «Биотон» входит в четверку мировых компаний, производящих инсулин по оригинальной технологии и полному циклу от генетически модифицированных штаммов кишечной палочки до готовых форм. Компания «Коперникус» (Copernicus) является дочерней организацией «Биотон С.А.», специализирующейся на производстве медицинских устройств, в том числе автоматической шприц-ручки Генсупен®.

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



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

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

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



Литература

А.М. МКРТУМЯН

Испытанная временем эффективная и безопасная терапия ожирения Ксеникалом. Оригинальный препарат и дженерики Ксеникала – «близнецы» или «двойняшки»?

1. Bray G.A., Greenway F.L. Current and potential drugs for treatment of obesity // *Endocr. Rev.* 1999. Vol. 20. № 6. P. 805–875.
2. Wadden T.A., Foster G.D. Behavioral treatment of obesity // *Med. Clin. North Am.* 2000. Vol. 84. № 2. P. 441–461.
3. Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M., Rodriguez C., Heath C.W. Jr. Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. № 15. P. 1097–1105.
4. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Obesity // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 8. P. 591–602.
5. Heck A.M., Yanovski J.A., Calis K.A. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity // *Pharmacotherapy.* 2000. Vol. 20. № 3. P. 270–279.
6. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2005. Vol. 7. № 1. P. 21–27.
7. Richelsen B., Tonstad S., Rössner S., Toubro S., Niskanen L., Madsbad S., Mustajoki P., Rissanen A. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 1. P. 27–32.
8. Sjöström L., Rissanen A., Andersen T., Boldrin M., Golay A., Koppeschaar H.P., Krempf M. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9123. P. 167–172.
9. Pinkston M.M., Poston W.S., Reeves R.S., Haddock C.K., Taylor J.E., Foreyt J.P. Does metabolic syndrome mitigate weight loss in overweight Mexican American women treated for 1-year with orlistat and lifestyle modification? // *Eat Weight Disord.* 2006. Vol. 11. № 1. P. e35–e41.
10. Zanella M.T., Uehara M.H., Ribeiro A.B., Bertolami M., Falsetti A.C., Yunes M.A. Orlistat and cardiovascular risk profile in hypertensive patients with metabolic syndrome: the ARCOS study // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2006. Vol. 50. № 2. P. 368–376.
11. Hanefeld M., Sachse G. The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2002. Vol. 4. № 6. P. 415–423.
12. Rowe R., Cowx M., Poole C., McEwan P., Morgan C., Walker M. The effects of orlistat in patients with diabetes: improvement in glycaemic control and weight loss // *Curr. Med. Res. Opin.* 2005. Vol. 21. № 11. P. 1885–1890.
13. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. № 1. P. 155–161.
14. Максимов М.Л. Ксеникал в комплексном лечении пациентов с избыточной массой тела и ожирением // *Ожирение и метаболизм.* 2010. № 1. С. 49–54.

15. Schneider A., Wessjohann K.A. Сравнение профилей примесей в фармацевтических препаратах методом ВЭЖХ-МС/МС // Тезисы I всероссийской конференции «Современные методы химико-аналитического контроля фармацевтической продукции». Москва, 1–4 декабря 2009 г. С. 173–174.
16. Maetzel A., Ruof J., Covington M., Wolf A. Economic evaluation of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus // *Pharmacoeconomics.* 2003. Vol. 21. № 7. P. 501–512.

А.М. МКРТУМЯН

Эндоканнабиноидная система как терапевтическая мишень Диетрессы – нового препарата для лечения ожирения

1. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: МИА, 2004. 456 с.
2. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. М., 2009. 32 с.
3. Després J.P., Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome // *Nature.* 2006. Vol. 444. № 7121. P. 881–887.
4. Scheen A.J. Sibutramine on cardiovascular outcome // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. Suppl. 2. P. S114–S119.
5. Engeli S., Böhnke J., Feldpausch M., Gorzelniak K., Janke J., Bátkai S., Pacher P., Harvey-White J., Luft F.C., Sharma A.M., Jordan J. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity // *Diabetes.* 2005. Vol. 54. № 10. P. 2838–2843.
6. Pacher P., Bátkai S., Kunos G. Endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy // *Pharmacol. Rev.* 2006. Vol. 58. № 3. P. 389–462.
7. Pagotto U., Marsicano G., Cota D., Lutz B., Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance // *Endocr. Rev.* 2006. Vol. 27. № 1. P. 73–100.
8. Pagotto U., Pasquali R. Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors // *Lancet.* 2005. Vol. 365. № 9468. P. 1363–1364.
9. Matias I., Gonthier M.P., Orlando P., Martiadis V., De Petrocellis L., Cervino C., Petrosino S., Hoareau L., Festy F., Pasquali R., Roche R., Maj M., Pagotto U., Monteleone P., Di Marzo V. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 8. P. 3171–3180.
10. Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J., Ziegler O., Rössner S.; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study // *Lancet.* 2005. Vol. 365. № 9468. P. 1389–1397.
11. Waine C. A new therapeutic target: the CB1 receptors of the endocannabinoid system and visceral fat // *Br. J. Cardiol.* 2006. Vol. 13. № 2. P. 113–120.
12. Steinberg B.A., Cannon C.P. Cannabinoid-1 receptor blockade in cardiometabolic risk reduction: safety, tolerability, and therapeutic potential // *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 100. № 12A. P. 27P–32P.



Литература

13. Parker B.A., Sturm K., MacIntosh C.G., Feinle C., Horowitz M., Chapman I.M. Relation between food intake and visual analogue scale ratings of appetite and other sensations in healthy older and young subjects // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 58. № 2. P. 212–218.
14. Guidance for Industry Developing Products for Weight Management. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – 2007 // <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071612.pdf>.
15. Bellocchio L., Cervino C., Pasquali R., Pagotto U. The endocannabinoid system and energy metabolism // *J. Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 20. № 6. P. 850–857.
16. Kunos G., Osei-Hyiaman D., Bátkai S., Sharkey K.A., Makriyannis A. Should peripheral CB(1) cannabinoid receptors be selectively targeted for therapeutic gain? // *Trends Pharmacol. Sci.* 2009. Vol. 30. № 1. P. 1–7.
17. Tedesco L., Valerio A., Cervino C., Cardile A., Pagano C., Vettor R., Pasquali R., Carruba M.O., Marsicano G., Lutz B., Pagotto U., Nisoli E. Cannabinoid type 1 receptor blockade promotes mitochondrial biogenesis through endothelial nitric oxide synthase expression in white adipocytes // *Diabetes.* 2008. Vol. 57. № 8. P. 2028–2036.
18. Ruby M.A., Nomura D.K., Hudak C.S., Mangravite L.M., Chiu S., Casida J.E., Krauss R.M. Overactive endocannabinoid signaling impairs apolipoprotein E-mediated clearance of triglyceride-rich lipoproteins // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008. Vol. 105. № 38. P. 14561–14566.
19. awareness of hypoglycemia // *Diabetes Care.* 1994. Vol. 17. № 7. P. 697–703.
20. Fanelli C.G., Epifano L., Rambotti A.M., Pampanelli S., Di Vincenzo A., Modarelli F., Lepore M., Annibale B., Ciofetta M., Bottini P. et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM // *Diabetes.* 1993. Vol. 42. № 11. P. 1683–1689.
21. Fanelli C., Pampanelli S., Epifano L., Rambotti A.M., Di Vincenzo A., Modarelli F., Ciofetta M., Lepore M., Annibale B., Torlone E. et al. Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM // *Diabetologia.* 1994. Vol. 37. № 12. P. 1265–1276.
22. Cryer P.E. Managing diabetes: lessons from type I diabetes mellitus // *Diabet. Med.* 1998. Vol. 15. Suppl. 4. P. S8–12.
23. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
24. U.K. Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration // *Diabetologia.* 2007. Vol. 50. № 6. P. 1140–1147.
25. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S.M., Lachin J.M., Orchard T.J., Raskin P., Zinman B.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 25. P. 2643–2653.
26. Cryer P.E. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. № 4. P. 868–870.
27. Zammit N.N., Warren R.E., Deary I.J., Frier B.M. Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycemia // *Diabetes.* 2008. Vol. 57. № 3. P. 732–736.
28. Abrass I.B., Schwartz R.S. Special presentation of endocrine disease in the elderly // *Curr. Pract. Med.* 1998. Vol. 1. № 2. P. 415–418.
29. Cryer P.E. Hypoglycemia in diabetes: pathophysiology, prevalence, and prevention. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2009.
30. De Rosa M.A., Cryer P.E. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 287. № 1. P. E32–E41.
31. Hepburn D.A., Patrick A.W., Eadington D.W., Ewing D.J., Frier B.M. Unawareness of hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients: prevalence and relationship to autonomic neuropathy // *Diabet. Med.* 1990. Vol. 7. № 8. P. 711–717.
32. Pedersen-Bjergaard U., Pramming S., Heller S.R., Wallace T.M., Rasmussen A.K., Jørgensen H.V., Matthews D.R., Hougaard P., Thorsteinsson B. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004. Vol. 20. № 6. P. 479–486.

Н.А. ПЕТУНИНА, Л.В. ТРУХИНА, И.А. КУЗИНА
Гипогликемия: как обеспечить контроль уровня глюкозы в крови

1. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. № 5. P. 1245–1249.
2. Amiel S.A., Dixon T., Mann R., Jameson K. Hypoglycemia in type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2008. Vol. 25. № 3. P. 245–254.
3. Towler D.A., Havlin C.E., Craft S., Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms // *Diabetes.* 1993. Vol. 42. № 12. P. 1791–1798.
4. Cryer P.E. The barrier of hypoglycemia in diabetes // *Diabetes.* 2008. Vol. 57. № 12. P. 3169–3176.
5. Cryer P.E. Hypoglycaemia in diabetes mellitus // *Hypoglycaemia: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment.* New York: Oxford University Press, 1997. P. 91–125.
6. Dagogo-Jack S.E., Craft S., Cryer P.E. MIA-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91. № 3. P. 819–828.
7. Gold A.E., MacLeod K.M., Frier B.M. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired



Литература

А.Н. ОРАНСКАЯ

**Комбинированный препарат Глибомет®:
как повысить комплаентность пациентов**

1. Sweetman S.C. Martindale: The complete drug reference. London: Pharmaceutical Press, 2002.
2. Löbenberg R., Amidon G.L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2000. Vol. 50. № 1. P. 3–12.
3. Bartsch S.E., Abberger T., Griesser U.J. Melt granulation of solid dispersions – granulation mechanism, tableting and dissolution behavior // Abstr. 17th Congress of the Austrian Pharmaceutical Society 24. Graz, 24–26 April, 2003.
4. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. М.: Литтерра, 2005. 288 с.
5. Wei H., Löbenberg R. Biorelevant dissolution media as a predictive tool for glyburide a class II drug // Eur. J. Pharm. Sci. 2006. Vol. 29. № 1. P. 45–52.
6. 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. Pharm. Sci. 2005. Vol. 8. № 2. P. 175–181.
7. 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. 1993. Vol. 15. № 5. P. 788–796.
8. 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. 1984. Vol. 33. № 4. P. 346–354.
9. 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 International Symposium of Insulin Receptors and Insulin Action. Molecular and Clinical Aspects. Verona, 1990. P. 204.
10. Nyomba B.L., Freymond D., Raz I., Stone K., Mott D.M., Bogardus C. Skeletal muscle glycogen synthase activity in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus after glyburide therapy // Metabolism. 1990. Vol. 39. № 11. P. 1204–1210.
11. Simonson D.C. Effects of glyburide on in vivo insulin-mediated glucose disposal // Am. J. Med. 1990. Vol. 89. № 2A. P. 44S–50S.
12. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 137. № 1. P. 25–33.
13. Wiernsperger N.F. Metformin: intrinsic vasculoprotective properties // Diabetes Technol. Ther. 2000. Vol. 2. № 2. P. 259–272.
14. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. № 9. P. 574–579.
15. DeFronzo R.A., Goodman A.M.; The Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. № 9. P. 541–549.
16. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.
17. Демидова И.Ю. Применение пероральных сахароснижающих средств в лечении инсулиннезависимого сахарного диабета // РМЖ. 1998. Т. 6. № 12. С. 774–778.
18. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // JAMA. 1999. Vol. 281. № 21. P. 2005–2012.
19. Hermann L.S., Scherstén B., Bitzén P.O., Kjellström T., Lindgärde F., Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study // Diabetes Care. 1994. Vol. 17. № 10. P. 1100–1109.
20. Allavoine T.H., Marre M. Efficacy of fixed combination metformine/glibenclamide in metformin failure type 2 diabetes patients // Diabetes Res. Clin. Pract. 2000. Vol. 50. Suppl. I. P. I368.
21. Blonde L., Rosenstock J., Piper B.A. et al. Durable antidiabetic effect of gliburide/metformin tablets as 2nd line therapy // Program and abstracts of the 61st Scientific Sessions of the American Diabetes Association. Philadelphia, Pennsylvania, June 22–26, 2001 // Diabetes. 2001. Vol. 50. Suppl. 2. Abstract 423-P.
22. Суркова Е.В., Мельникова О.Г. Приверженность медикаментозному лечению при сахарном диабете 2 типа: результаты анкетирования больных // Сахарный диабет. 2009. № 1. С. 1–3.
23. Cramer J.A., Benedict A., Muszbek N., Keskinaslan A., Khan Z.M. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review // Int. J. Clin. Pract. 2008. Vol. 62. № 1. P. 76–87.
24. Leichter S.B., Thomas S. Combination medications in diabetes care: an opportunity that merits more attention // Clinical diabetes. 2003. Vol. 21. № 4. P. 175–178.
25. Schechtman J.M., Nadkarni M.M., Voss J.D. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. № 6. P. 1015–1021.
26. Тюрина И.В., Воробьев П.А., Авксентьева М.В. Клико-экономический анализ применения препарата Глибомет по сравнению с альтернативными схемами лечения сахарного диабета 2 типа // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2003. № 8. С. 1–4.
27. Анциферов М.Б., Майоров А.Ю., Дорофеева Л.Г. Опыт использования комбинированного сахароснижающего препарата Глибомет (глибенкламид + метформин) в практике лечения сахарного диабета типа 2 // Фарматека. 2006. № 3. С. 68–72.

Е.Н. СМИРНОВА, А.В. СТЕПАНОВА

**Комбинированная терапия сахарного диабета:
место фиксированных комбинаций**

1. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O., Buse J., Deedwania P., Gale E.A., Howard B.V., Kirkman M.S., Kosiborod M., Reaven P., Sherwin R.S.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA



Литература

- Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. № 3. P. 298–304.
2. Недосугова Л.В. Современная стратегия сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2 типа: роль и место комбинированной терапии // *Трудный пациент.* 2010. Т. 8. № 11. С. 41–46.
 3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей. М.: Медицина, 2005.
 4. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G., Rami T., Brancati F.L., Powe N.R., Golden S.H. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 141. № 6. P. 421–431.
 5. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
- И.В. КОНОНЕНКО, О.М. СМЕРНОВА**
Глемаз® (глимепирид) в лечении больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями
1. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Издание 4-е, дополненное. М., 2009.
 2. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R.H. Jr., Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedewald W.T. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
 3. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D., Hamet P., Harrap S., Heller S., Liu L., Mancia G., Mogensen C.E., Pan C., Poulter N., Rodgers A., Williams B., Bompoint S., de Galan B.E., Joshi R., Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
 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 СД 2 типа» // *Сахарный диабет.* 2011. № 1. С. 98–108.
 5. Kramer W., Müller G., Girbig F., Gutjahr U., Kowalewski S., Hartz D., Summ H.D. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. II. Photoaffinity labeling of a 65 kDa protein by [3H]glimepiride // *Biochim. Biophys. Acta.* 1994. Vol. 1191. № 2. P. 278–290.
 6. Draeger K.E., Wernicke-Panten K., Lomp H.J., Schüler E., Roskamp R. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide // *Horm. Metab. Res.* 1996. Vol. 28. № 9. P. 419–425.
 7. Müller G. The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug Amaryl // *Mol. Med.* 2000. Vol. 6. № 11. P. 907–933.
 8. Salas M., Caro J.J. Are hypoglycaemia and other adverse effects similar among sulphonylureas? // *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* 2002. Vol. 21. № 4. P. 205–217.
 9. Massi-Benedetti M., Herz M., Pfeiffer C. The effects of acute exercise on metabolic control in type II diabetic patients treated with glimepiride or glibenclamide // *Horm. Metab. Res.* 1996. Vol. 28. № 9. P. 451–455.
 10. Paes A.H., Bakker A., Soe-Agnie C.J. Impact of dosage frequency on patient compliance // *Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. № 10. P. 1512–1517.
 11. Eckel J. Direct effects of glimepiride on protein expression of cardiac glucose transporters // *Horm. Metab. Res.* 1996. Vol. 28. № 9. P. 508–511.
 12. Hamaguchi T., Hirose T., Asakawa H., Itoh Y., Kamado K., Tokunaga K., Tomita K., Masuda H., Watanabe N., Namba M. Efficacy of glimepiride in type 2 diabetic patients treated with glibenclamide // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2004. Vol. 66. Suppl. 1. P. S129–S132.
 13. Ashcroft F.M., Gribble F.M. Tissue-specific effects of sulfonylureas: lessons from studies of cloned K(ATP) channels // *J. Diabetes Complications.* 2000. Vol. 14. № 4. P. 192–196.
 14. Полтораки В.В., Горбенко Н.И., Горшунская М.Ю. Блокада K_{ATP}-каналов препаратами сульфонилмочевины и сердечно-сосудистая безопасность у больных сахарным диабетом 2 типа // *Украинский медицинский вестник.* 2002. № 6. С. 65–78.
 15. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation.* 1986. Vol. 74. № 5. P. 1124–1136.
 16. Miki T., Seino S. Roles of KATP channels as metabolic sensors in acute metabolic changes // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2005. Vol. 38. № 6. P. 917–925.
 17. Bijlstra P.J., Lutterman J.A., Russel F.G., Thien T., Smits P. Interaction of sulphonylurea derivatives with vascular ATP-sensitive potassium channels in humans // *Diabetologia.* 1996. Vol. 39. № 9. P. 1083–1090.
 18. Klepzig H., Kober G., Matter C., Luus H., Schneider H., Boedeker K.H., Kiowski W., Amann F.W., Gruber D., Harris S., Burger W. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide // *Eur. Heart J.* 1999. Vol. 20. № 6. P. 439–446.
 19. Wilde A.A. Role of ATP-sensitive K⁺ channel current in ischemic arrhythmias // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993. Vol. 7. Suppl. 3. P. 521–526.
 20. Danchin N., Charpentier G., Ledru F., Vaur L., Guéret P., Hanania G., Blanchard D., Lablanche J.M., Genès N., Cambou J.P. Role of previous treatment with sulfonylureas in diabetic patients with acute myocardial infarction: results from a nationwide French registry // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2005. Vol. 21. № 2. P. 143–149.



Литература

21. *Johnsen S.P., Monster T.B., Olsen M.L., Thisted H., McLaughlin J.K., Sørensen H.T., Lervang H.H., Rungby J.* Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs // *Am. J. Ther.* 2006. Vol. 13. № 2. P. 134–140.
22. *Khalangot M., Tronko M., Kravchenko V., Kovtun V.* Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2009. Vol. 86. № 3. P. 247–253.
23. *Belmin J., Valensi P.* Diabetic neuropathy in elderly patients. What can be done? // *Drugs Aging.* 1996. Vol. 8. № 6. P. 416–429.
24. *Ziegler D.* Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy // *Curr. Diabetes Rev.* 2011. Vol. 7. № 3. P. 208–220.
25. *Строков И.А., Строков К.И., Афонина Ж.А.* Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии // *Лечащий врач.* 2008. № 3. С. 10–14.
26. *Ledermann H., Widey K.D.* Behandlung der manifesten diabetischen polyneuropathie // *Therapiewoche.* 1989. Vol. 39. P. 1445–1449.
27. *Haupt E.* Doppelblinde, placebokontrollierte untersuchung zur klinischen wirksamkeit und vertragunglichkeit von benfotiamin ankermann dragees bei diabetischen polyneuropathien // *Kongreubericht.* 1995. Vol. 36. P. 2.
28. *Estrada D.E., Volchuk A., Ramlal T. et al.* Stimulation of glucose uptake and translocation of glucose transporters in muscle cells by lipoic acid (thioctic acid) // *Diabetes und Stoffwechsel.* 1996. Vol. 5. Suppl. № 3. P. 41–45.
29. *Jacob S., Clancy de, Schiemann A.-L. et al.* Verbesserung der glucose verwertung bei patienten mit typ-II-diabetes mellitus unter a-liponsaure (thioctsaure) // *Diabetes und Stoffwechsel.* 1996. Vol. 5. Suppl. № 3. P. 64–70.
30. *Barbiroli B., Medori R., Tritschler H.J. et al.* Thioctic acid stimulates muscle ATP production in patients with type-II-diabetes and diabetic polyneuropathy // *Diabetes und Stoffwechsel.* 1996. Vol. 5. Suppl. № 3. P. 71–76.
31. *Сыч Ю.П., Зилов А.В.* Возможности применения Актовегина в лечении сахарного диабета // *Проблемы эндокринологии.* 2003. № 3. С. 51–53.
32. *Нордвик Б.* Механизм действия и клиническое применение препарата Актовегин // *Актовегин. Новые аспекты клинического применения.* М., 2002. С. 18–24.
33. *Jansen W., Beck E.* Лечение диабетической полиневропатии. Контролируемое двойное слепое исследование. Опыт клинического применения Актовегина в эндокринологии. М., 2005. С. 11–20.
34. *Шмырев В.И., Боброва Т.А.* Актовегин и ксефокам в комбинированной терапии вертеброгенных болевых синдромов у пожилых // *Лечение нервных болезней.* 2002. № 1. С. 37–39.
35. *Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Abylaiuly Z., Strokov I.* Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.
1. *Балаболкин М.И.* Сахарный диабет. М.: Медицина, 1994. 384 с.
2. *Ziegler D.* Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. Suppl. 2. P. S414–S419.
3. *Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.A., Ziegler D.* Epidemiology of Diabetic Neuropathy // *Textbook of diabetic neuropathy / Ed. by F.A. Gries, N.E. Cameron, P.A. Low, D. Ziegler.* Stuttgart / New York: Thieme, 2003. P. 64–82.
4. *Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A.; KORA Study Group.* Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. № 3. P. 464–469.
5. *Ефимов А.С.* Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989. 288 с.
6. *Ferguson M.W., Herrick S.E., Spencer M.J., Shaw J.E., Boulton A.J., Sloan P.* The histology of diabetic foot ulcers // *Diabet. Med.* 1996. Vol. 13. Suppl. 1. P. S30–S33.
7. *Tuck R.R., Schmeizer J.D., Low P.A.* Endoneurial blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy // *Brain.* 1984. Vol. 107. № 3. P. 935–950.
8. *Tomlinson D.R., Fernyhough P., Mohiuddin L., Delcroix J.-D.* Neurotrophic factors – regulation of neuronal phenotype // *Neurosci. Res. Commun.* 1997. Vol. 21. № 1. P. 57–66.
9. *Steel J.M., Young R.J., Lloyd G.G., Clarke B.F.* Clinically apparent eating disorders in young diabetic women: associations with painful neuropathies and other complications // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed).* 1987. Vol. 294. № 6576. P. 859–862.
10. *Polydefkis M., Hauer P., Griffin J.W., McArthur J.C.* Skin biopsy as a tool to assess distal small fiber innervation in diabetic neuropathy // *Diabetes Technol. Ther.* 2001. Vol. 3. № 1. P. 23–28.
11. *Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M., Wilson D.M., O'Brien P.C., Melton L.J. 3rd, Service F.J.* The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // *Neurology.* 1993. Vol. 43. № 4. P. 817–824.

А.С. КОТОВ

Диабетическая полиневропатия: обзор литературы

КНИЖНЫЙ МАГАЗИН



ТОЛЬКО НОВИНКИ!

ТОЛЬКО ЛУЧШЕЕ!

ТОЛЬКО У НАС!

Мы выбрали для вас самые популярные книги по эндокринологии.
Не тратьте время на поиск книг в магазинах своего города,
воспользуйтесь нашим предложением или
интернет-магазином на сайте www.webmed.ru

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

ДОСТАВКА

- ✓ курьером (для Москвы)
- ✓ курьером (для регионов, данная услуга
- ✓ предоставлена EMS-Почта России) почтой (для регионов)

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

ОПЛАТА

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

• Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа •



Платательщик:

юридическое лицо

физическое лицо

Выберите способ оплаты:

наличными (для Москвы)

наличными (для регионов)

предоплата

ФИО/ Полное название организации _____

ФИО и должность руководителя для оформления договора _____

(заполняется юр. лицами)

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____

Почтовый адрес для доставки с индексом _____

Телефон, факс (с кодом города) _____

Адрес электронной почты (e-mail) _____

Заказ _____



Цена 650 рублей
(без учета доставки)

Диабетическая нейропатия. 2-е издание

Издательский дом «МИА»

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

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



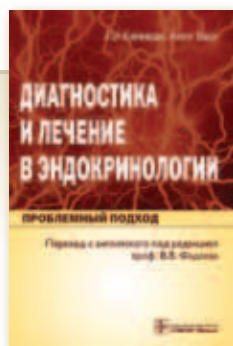
Цена 900 рублей
(без учета доставки)

Эндокринология в таблицах и схемах

Издательский дом «МИА»

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

В настоящей книге в схематичном виде на современном уровне рассматриваются вопросы, касающиеся классификации, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения наиболее распространенных форм эндокринной патологии. Подробно описаны клинические аспекты применения лекарственных препаратов, направленного на коррекцию нарушенной эндокринной функции и на лечение осложнений заболеваний желез внутренней секреции. Представлены данные по диагностике и лечению неотложных состояний в эндокринологии.



Цена 500 рублей
(без учета доставки)

Диагностика и лечение в эндокринологии. Проблемный подход

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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



Цена 900 рублей
(без учета доставки)

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

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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



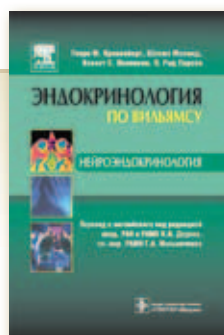
Цена 550 рублей
(без учета доставки)

Клинические рекомендации. Эндокринология

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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



Цена 1550 рублей
(без учета доставки)

Нейроэндокринология. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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



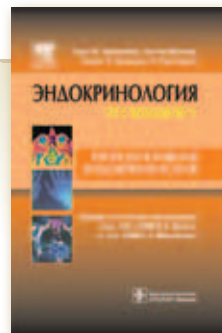
Цена 850 рублей
(без учета доставки)

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

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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



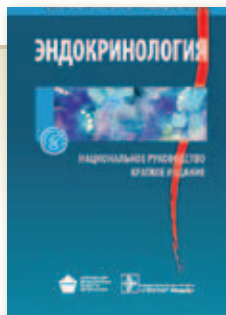
Цена 1700 рублей
(без учета доставки)

Репродуктивная эндокринология. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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



Цена 900 рублей
(без учета доставки)

Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание (+ CD)

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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



Цена 2100 рублей
(без учета доставки)

Эндокринология. Национальное руководство (+ CD)

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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



Цена 1400 рублей
(без учета доставки)

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

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Теперь вы можете оформить подписку в редакции по льготной цене.

Редакционная подписка – это:

- подписка с любого номера (после оплаты счета вы будете получать журнал с ближайшего номера)
- доставка журнала заказной бандеролью
- лучшая цена (по сравнению с ценой в каталоге «Роспечать»)
- обратная связь с редакцией (вы всегда можете узнать о сроках выхода, доставке и пр., а также оставить свои пожелания относительно содержания журнала)

Чтобы оформить подписку, достаточно оплатить данный счет или позвонить по телефону (495) 234-07-34 доб. 195 и заказать счет по факсу или электронной почте.

ВНИМАНИЕ! В платежном поручении в графе «Назначение платежа» **ОБЯЗАТЕЛЬНО** указывайте точный почтовый адрес для доставки журнала!

ООО «Медфорум-Медиа»

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

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713716953	КПП 771301001	Сч. №	40702810487810000500
Получатель ООО «Медфорум-Медиа»			
Банк получателя ОАО АКБ «РОСБАНК»		БИК Сч. №	044552272 30101810200000000272

СЧЕТ № 2-Э от «__» _____ 2011 г.

Заказчик:

Плательщик:

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

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)



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.

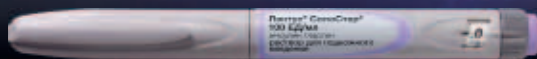
- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных 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.

Сильная Команда

Для достижения цели



Шаг навстречу пациенту



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

ЛАНТУС **СОЛОСТАР**
инсулин гларгин

Действует 24 часа. День за днем.



рег. удостоверение: ЛСР-007048/09 от 19.11.2010 г.

АПИДРА **СОЛОСТАР**
инсулин глумизин

Скорость там, где она необходима.

RU.GLU.11.10.02

SANOFI

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

ОПТИМАЙН
Горячая линия для пациентов с сахарным диабетом

8 800 200 6570

Звонок по России – бесплатный

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