

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

3
2012

эндокринология

Терапия сахарного диабета

Использование рекомбинантных человеческих инсулинов у больных СД 2 типа в Российской Федерации

Влияние вариабельности гликемии на течение СД 2 типа и методы ее коррекции

Андрология

Мужской гипогонадизм в практике эндокринолога

Осложнения диабета

Нейротропная терапия диабетической автономной кардионейропатии

Эффективность применения препаратов альфа-липоевой кислоты на субклинической стадии диабетической автономной кардионейропатии

Обзор

Лечение острого коронарного синдрома у больных СД 2 типа

Контроль гликемии с заботой о почках

**Для пациентов с СД 2 типа, не компенсированных на текущей терапии ПСП*
ТРАЖЕНТА обеспечивает:**

Значимое и стойкое снижение гликемии по результатам длительных исследований¹⁻³

- снижение HbA_{1c} на 1,2% в тройной комбинации с метформином и сульфонилмочевиной^{** 1}

Удобство применения – одна дозировка один раз в день⁴

- применение независимо от приема пищи⁴

Не требует коррекции дозы и дополнительного мониторинга функции почек и печени⁴

- может применяться у пациентов с любой степенью хронической болезни почек⁴



*ПСП – пероральные сахароснижающие препараты, **У пациентов с высоким исходным уровнем гликемии

1. Owens DR et al. Diabet Med. 2011;28:1352-61. 2. Schlosser A et al. Diabetologia 2011;54(Suppl 1):S242. 3. Patel S et al. 4th Annual Meeting of the Diabetes and Cardiovascular Disease EASD Study Group, 27-29 October 2011, Munich, Germany. Abstract: 832. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тражента. Регистрационное удостоверение: ЛП-001430 от 12.01.2012.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тражента (в сокращении)

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

Регистрационное удостоверение: ЛП-001430 от 12.01.2012. Торговое наименование: Тражента. МНН: линаглиптин. Лекарственная форма и состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 5 мг линаглиптина. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – дипептидилпептидазы-4 ингибитор. Фармакологические свойства: линаглиптин является ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), который участвует в инактивации гормонов инкретинов – глюкагоноподобного пептида 1 типа (ППП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Тражента увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона, что приводит к нормализации

уровня глюкозы в крови. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии – у пациентов с неадекватным контролем гликемии только на фоне диеты и физических упражнений, при непереносимости метформина или при противопоказании к его применению вследствие почечной недостаточности; в качестве двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины или тиазолидиндионом в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами; в качестве трехкомпонентной комбинированной терапии с метформином и производными сульфонилмочевины в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и комбинированной терапии этими препаратами. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 5 мг (1 таблетка) 1 раз в день, внутрь. Тражента

может применяться независимо от приема пищи в любое время дня. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в один день. Побочное действие: частота побочных эффектов при приеме линаглиптина 5 мг была аналогичной частоте побочных эффектов при приеме плацебо. Возможны следующие побочные эффекты: гиперчувствительность, кашель, панкреатит, назофарингит и др. Особые указания: препарат Тражента противопоказан у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Частота развития гипогликемии в случае применения линаглиптина в виде монотерапии была сопоставима с плацебо. Применение линаглиптина не увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. Условия хранения: при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2,5 года. Условия отпуска: по рецепту.

**Генеральный директор
издательского дома**

Группы компаний «Медфорум»
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

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

Редакция журнала:
пишущий редактор С. ЕВСТАФЬЕВА
корректор Е. САМОЙЛОВА
дизайнер Т. АФОНЬКИН
фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

Редакционный совет:

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

Издательский дом

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

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

Тираж: 17 500 экз.

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

Содержание

Люди. События. Даты

- Взаимодействие диабетических ассоциаций – залог успешной борьбы с «неинфекционной эпидемией» 2
- Стартовала серия научно-образовательных семинаров для эндокринологов Уральского федерального округа 6
- Заболевания щитовидной железы – вектор на профилактику йодного дефицита 8

Инсулиноterapia

- Л.Л. БОЛОТСКАЯ, Ю.И. СУНЦОВ
Использование рекомбинантных человеческих инсулинов у больных сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации 12

Сахароснижающая терапия

- А.С. АМЕТОВ, Ф.Т. АБАЕВА
Влияние вариабельности гликемии на течение сахарного диабета 2 типа и современные возможности ее коррекции 20
- Т.Ю. ДЕМИДОВА
Выбор пероральных сахароснижающих средств: современный взгляд на проблему 26

Андрология

- О.В. КОНДРАШКИНА, Е.А. ЕРМАЧЕК, И.И. ЗАХАРЬЯН
Мужской гипогонадизм в практике эндокринолога 36

Осложнения сахарного диабета

- С.В. КАКОРИН, К.Н. АБЛИНА, А.М. МКРТУМЯН
Нейротропная терапия диабетической автономной кардионейропатии 40
- Е.И. КРАСИЛЬНИКОВА, О.К. ХМЕЛЬНИЦКИЙ, О.В. МАМОНТОВ, А.Ю. БАБЕНКО
Влияние терапии препаратом альфа-липоевой кислоты на показатели вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 типа 48
- С.В. НЕДОГОДА
Почему можно применять Лодоз у пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома? 54
- С.В. КАКОРИН, Л.Б. КРУГЛЫЙ, А.М. МКРТУМЯН
Лечение острого коронарного синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа 60

Литература

66



Взаимодействие диабетических ассоциаций – залог успешной борьбы с «неинфекционной эпидемией»

18–20 мая 2012 г. в Москве под эгидой Международной диабетической федерации (IDF) состоялся X Саммит руководителей Восточно-Европейских диабетических ассоциаций «Единство во благо». На Саммите обсуждался план деятельности Европейского региона IDF на ближайшую перспективу, подведены итоги выполнения резолюции ООН по сахарному диабету, определены перспективы развития Межправительственного соглашения стран СНГ по диабету и пути дальнейшего сотрудничества диабетических ассоциаций, рассматривались вопросы психосоциальной адаптации при сахарном диабете, роль общественных организаций в реформировании системы здравоохранения и многое другое. Важной задачей Саммита было привлечение внимания представителей органов власти, медицинского сообщества, средств массовой информации и широкой общественности к угрозе роста заболеваемости сахарным диабетом в целях объединения усилий в борьбе с этой неинфекционной эпидемией.



X Саммит руководителей Восточно-Европейских диабетических ассоциаций под эгидой IDF

Работу юбилейного Саммита открыло выступление президента ООИ «Российская диабетическая ассоциация» (РДА), директора Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр», чл.-корр. РАМН, д. м. н., профессора В.А. ПЕТЕРКОВОЙ. Профессор В.А. Петеркова кратко обрисовала сложившуюся в России ситуацию с заболеваемостью сахарным диабетом (СД). Согласно официальным данным, из более 143 млн человек, проживающих в Российской Федерации, более чем у 3 млн 500 тыс. человек выявлен СД (около 300 тыс. – СД 1 типа, около 3,2 млн – СД 2 типа). По данным IDF, в России должно быть свыше 12 млн лиц с СД. Показатели заболеваемости варьируют в зависимости от региона и этнической принадлежности, что обусловлено различиями в генетической предрасположенности к диабету. За последние 20 лет в стране наметился определенный прогресс в лечении СД. Так, подчеркнула профессор В.А. Петеркова, на современном этапе используются только генно-инженерные человеческие инсулины и аналоги инсулина. В настоящее время в России действуют 84 центра национального регистра диабета, 156 кабинетов диабетической стопы, 110 центров лазерной коагуляции, 46 отделений «диабет и беременность», 1008 школ самоконтроля. Принят «Порядок оказания медицинской помощи больным с эндокринными заболеваниями». Тем не менее, констатировала В.А. Петеркова, сегодня еще целый ряд вопросов требуют своего решения. Прежде всего, речь идет об обеспечении больных СД средствами самоконтроля, оказании им психологической помощи, о контроле качества сахароснижающих препаратов, доступности санаторно-курортного лечения, а также о повышении квалификации врачей. С приветственным словом к собравшимся обратился вице-прези-



В.А. Петеркова



В. Винтьенс

дент IDF Global Вим ВИНТЬЕНС (Wim Wientjens). Он особо подчеркнул огромную значимость проводимого мероприятия, призванного консолидировать усилия медицинского сообщества и общественных организаций для популяризации новейшей информации о диабете, а также выразил надежду, что Саммит будет способствовать улучшению ситуации с обеспечением больных СД медицинской помощью и повышению качества жизни людей с диабетом. Кстати, Вим Винтьенс имеет медаль Джослина как человек, проживший более 50 лет с диабетом. Участникам Саммита был представлен и один из первых пациентов с СД из России, который только что получил такую медаль.

Как отметил в своем выступлении президент IDF Europe Крис ДЕЛИКАТА (Chris Delicata), к стратегическим целям деятельности IDF относятся: возможность влиять на государственную политику в области диабета, повышать знания о диабете в обществе, улучшать систему здравоохранения, обмениваться высококачественной информацией о диабете, обеспечивать обучающими программами как пациентов, так и медицинских работников. «Актуальность проблемы СД и его ос-

ложнений трудно переоценить, – сказал г-н К. Деликата. – Если на сегодняшний день в мире насчитывается порядка 366 млн человек с СД, то к 2030 г. их число составит 552 млн. 80% больных живут в странах с низким или средним уровнем дохода на душу населения, большинство из них – люди трудоспособного возраста (40–59 лет). В 2011 г. в мире среди лиц с СД было зарегистрировано 4,6 млн случаев летальных исходов. В Европе число летальных случаев составило порядка 600 тыс., причем их отмечается больше среди женщин (316 тыс.), чем среди мужчин (281 тыс.). России принадлежит пальма первенства по распространенности СД среди Восточно-Европейских стран (около 10%). За ней следуют Польша, Белоруссия, Латвия, Литва и Казахстан. «Диабет, – отметил г-н К. Деликата, – чрезвычайно тяжелое экономическое бремя. В 2011 г. расходы, связанные с лечением СД, составили 465 млрд долларов США, или 11% всех затрат на здравоохранение в возрастной категории от 20 до 79 лет. Что же касается косвенных затрат, то они трудно поддаются оценке».

«Национальная программа по СД – самый эффективный системный подход, который в конечном

Эндокринология



Здравоохранение сегодня



К. Деликата

итоге приведет к снижению показателей заболеваемости, предотвращению развития осложнений диабета и, следовательно, к снижению бюджетных расходов. Однако на сегодняшний день лишь 50% стран – членов IDF приняли и внедряют такие национальные программы. Таким образом, ассоциации на местах должны активизировать свою деятельность в этом направлении», – призвал собравшихся президент Европейского региона IDF. В заключение он подчеркнул, что, со своей стороны, IDF Europe продолжит занимать активную позицию в борьбе за права людей, страдающих диабетом. В частности, их интересы в Европарламенте представляет рабочая группа депутатов по диабету. Кроме того, IDF принимает участие во всех крупных мировых и европейских диабетологических конгрессах, а также проводит политику укрепления связей с диабетическими ассоциациями, входящими в Европейский регион IDF. В докладе А.Ю. МАЙОРОВА, члена правления Европейского региона IDF, была представлена история всех Саммитов. Российская диабетическая ассоциация является одной из шести крупнейших диабетических организаций России, входящих в состав Российской диабетической феде-



А.Ю. Майоров

рации (РДФ). В 2000 г. РДФ стала членом Европейского регионального отделения Международной диабетической федерации (IDF Europe). «Большинство стран бывшего Советского Союза входят в состав Европейского региона IDF, образуя в его составе “подрегион” Восточно-Европейских стран, в который помимо России входят Азербайджан, Армения, Беларусь, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Узбекистан, Украина», – пояснил А.Ю. Майоров. Собственно руководители диабетических ассоциаций этих стран и приняли активное участие в работе юбилейного саммита. На форуме присутствовали и представители Туркменистана – государства, в котором пока еще не создана диабетическая ассоциация. А.Ю. Майоров сделал ретроспективный анализ всех вопросов, обсуждавшихся на предыдущих саммитах, а их спектр весьма широк: профилактика СД, обучение, психологические аспекты и депрессия, работа с государственными органами, модельный закон о диабете (был принят Межпарламентской ассамблеей СНГ) и межправительственное соглашение стран СНГ по борьбе с диабетом (его ратификация в настоящее время продолжается), экономическое бремя диабета, помощь незащи-

щенным категориям лиц с СД, диабет в школе и др.

По сложившейся традиции целый блок информации был посвящен психосоциальным аспектам СД. В частности, было анонсировано международное исследование DAWN, посвященное анкетированию лиц с СД, членов их семей и медицинских работников по данной теме. Впервые в нем принимает участие Россия. Психолог Е.В. СВИСТУНОВА рассказала об особенностях коммуникации «врач – ребенок – родители».

Целая сессия была отведена выступлениям представителей ассоциаций Восточно-Европейских стран. Руководители ассоциаций рассказали о наиболее успешных проектах, реализованных в течение последнего года. Например, Азербайджанское диабетическое общество получило международный грант на открытие 7 школ диабета, поскольку в этой стране обучение пока не столь широко развито. В прошлом году был проведен тренинг для врачей и медицинских сестер, которые будут работать в этих школах. Армянская ассоциация диабета сделала презентацию проекта летних лагерей для детей с диабетом. Украинская диабетическая федерация представила данные о вовлечении фармацевтов в процесс оказания помощи лицам с диабетом. Конечно, многие страны СНГ переживают экономические трудности, тем не менее ситуация с лечением диабета постепенно улучшается. Последняя сессия в рамках Саммита была посвящена объединению усилий в борьбе с диабетом со стороны разных участников: государства, медицинских профессионалов, бизнеса, средств массовой информации (были представлены доклады журналистов как из специализированных изданий, так и общепопулярной прессы).

Форум завершился «передачей эстафеты» по проведению следующего Саммита Азербайджанскому диабетическому обществу. 🌐

Подготовил А.Ю. Майоров

Эндокринология



Медицинские новости

Компании «Амджен» и «ГлаксоСмитКляйн» выводят на российский рынок инновационный препарат для лечения постменопаузального остеопороза

Компании «Амджен» и «ГлаксоСмитКляйн» объявили о выводе на российский рынок инновационного препарата Пролиа®/PROLIA® (деносумаб), предназначенного для лечения постменопаузального остеопороза у женщин с повышенным риском переломов костей. Деносумаб позволяет значительно снизить вероятность новых позвоночных, внепозвоночных переломов и переломов шейки бедра. Препарат вводится пациентам подкожно один раз в полгода.

Деносумаб – первый и единственный препарат для лечения остеопороза, селективно связывающий регулятор образования остеокластов лиганд RANK. Блокируя активность лиганда RANK, деносумаб снижает скорость разрушения костной ткани и способствует повышению минеральной плотности кости. Препарат зарегистрирован более чем в 50 странах, в том числе в США и странах ЕС.

На сегодняшний день в нашей стране диагноз остеопороза установлен у более 14 млн пациентов. Распространенность заболевания продолжает расти, что объясняется старением населения, так как остеопороз развивается в основном у людей старшего возраста.

Ожидается, что к 2020 г. численность россиян старше 50 лет достигнет 48 млн человек, а число больных остеопорозом вырастет примерно на треть. Наибольшую опасность остеопороз представляет для женщин в постменопаузальном периоде, когда гормональная перестройка организма приводит к понижению уровня эстрогенов в крови. Дефицит этих стероидных гормонов повышает секрецию лиганда RANK, стимулирующего, в свою очередь, активность остеокластов – клеток, разрушающих костную ткань. В результате этого снижается минеральная плотность костей. Уникальное действие деносумаба заключается в имитации естественного механизма защиты кости: связываясь с лигандом

RANK, препарат снижает образование и активность остеокластов. «Результаты исследования FREEDOM, а также 5-летний клинический опыт применения деносумаба у женщин с постменопаузальным остеопорозом подтвердили эффективность и безопасность препарата, – комментирует руководитель отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, д. м. н., профессор Л.Я. РОЖИНСКАЯ. – При длительной терапии наблюдалось значимое снижение риска переломов во всех отделах скелета. На фоне терапии отмечено повышение минеральной плотности как трабекулярной, так и кортикальной костной ткани».

Evrika.ru⁺

профессиональная
социальная сеть
для врачей

Мы говорим с врачами на одном языке



Зарегистрировавшись на Evrika.ru, Вы получаете:

- доступ к уникальной информации на ежедневной основе;
- бесплатную подписку на обзоры отечественной и зарубежной медицинской прессы и профессиональной литературы;
- бесплатную подписку на обзоры ярких материалов западной прессы;
- возможность коммуникации с лидерами мнений (просмотреть материалы, задать вопросы);
- on-line справочник лекарственных препаратов — более 75000 наименований;
- обзор ведущих конференций, а также просмотр on-line трансляций;
- возможность оставить заявку на подбор материалов на любую интересующую вас тему.

эндокринология



Стартовала серия научно-образовательных семинаров для эндокринологов Уральского федерального округа

Для врачей-эндокринологов Екатеринбурга и Свердловской области главным внештатным эндокринологом Уральского федерального округа, д. м. н., профессором Т.П. КИСЕЛЕВОЙ был организован семинар «Современные алгоритмы специализированной помощи». Программа семинара, техническую поддержку которого осуществляла Группа компаний «Медфорум», была настолько удачной, что в конце апреля с.г. он был проведен в Челябинске.

На семинаре обсуждались вопросы лечения пациентов с сахарным диабетом и заболеваниями щитовидной железы, первичным и вторичным гиперпаратиреозом, эутиреоидным зобом и профилактики этих заболеваний. С новыми алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным

Главный внештатный эндокринолог Уральского федерального округа, д. м. н., профессор Татьяна Петровна КИСЕЛЕВА

Уважаемые коллеги!

23 июня 2012 г. в Екатеринбурге состоится II научно-практическая конференция эндокринологов Уральского федерального округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии». Хочется надеяться, что данная конференция внесет существенный вклад в формирование эндокринолога как участника грядущих преобразований в отечественной медицине. В связи с этим основной целью данного мероприятия является консолидация усилий медицинского сообщества по подготовке эндокринолога, обладающего глубокими современными знаниями в области диагностики, лечения и профилактики наиболее распространенных заболеваний эндокринных органов.



II научно-практическая конференция эндокринологов Уральского федерального округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии»

Место проведения: г. Екатеринбург, ул. Хохрякова, д. 10, Бизнес-центр «Палладиум».

Технический организатор: Группа компаний «Медфорум», тел.: (495) 234-07-34, medconf@webmed.ru, www.webmed.ru



Научно-образовательный семинар «Современные алгоритмы специализированной помощи»



диабетом (РАЭ, 2011) слушателей познакомила главный внештатный эндокринолог Уральского федерального округа, д. м. н., профессор Т.П. Киселева. Тактику кардиолога и терапевта при оценке рисков сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа изложил главный внештатный кардиолог г. Екатеринбурга, д. м. н., профессор М.В. Архипов. Также в рамках семинара были подробно освещены вопросы, связанные с кардиоваскулярной андрологией (д. м. н., профессор А.И. Кузин), нарушениями функции щитовидной железы (д. м. н., профессор Т.П. Киселева, к. м. н., доцент В.М. Васьков), с первичным и вторичным гиперпаратиреозом (д. м. н., профессор Т.П. Киселева, к. м. н., доцент В.М. Васьков, ассистент Н.А. Макарова), с несхарным диабетом (к.м.н. В.Л. Тюльганова) и оптимизацией алгоритма лечения акромегалии (к.м.н., доцент И.А. Вайчулис).

В общей сложности в двух семинарах приняли участие свыше 200 врачей следующих специальностей: эндокринологи, хирурги-эндокринологи, детские эндокринологи, терапевты, кардиологи – словом, специалисты, которым необходима самая современная информация об алгоритмах диагностики и лечения эндокринных заболеваний, новых лекарственных препаратах и медицинских технологиях, используемых в лечении этих заболеваний. Участники семинаров особо отметили

возможность не просто воспринимать информацию, излагаемую лекторами в форме докладов, но и участвовать в обсуждении наиболее актуальных тем. Врачами было задано много интересных практических вопросов, а в перерывах удалось пообщаться с кол-

легами в интерактивном режиме. В рамках семинара состоялась выставочная экспозиция, на которой фармацевтические компании представили участникам семинара передовые лекарственные средства, применяемые в эндокринологии. ☺

Справка

Семинар в Екатеринбурге

Организован главным внештатным эндокринологом Уральского федерального округа д. м. н., профессором Т.П. Киселевой при поддержке Аппарата полномочного представителя Президента Российской Федерации в Уральском федеральном округе, Министерства здравоохранения Свердловской области и ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ. Техническую поддержку осуществляла Группа компаний «Медфорум» (г. Москва).

В семинаре приняли участие 146 врачей, в том числе 82 врача из г. Екатеринбурга, 18 – из Нижнего Тагила, 46 врачей из ЛПУ следующих городов и населенных пунктов: Алапаевска, Арамиля, Асбеста, Березовского, Верхней Пышмы, Верхней Салды, Ивделя, Каменск-Уральского, Камышлова, Карпинска, Краснотурьинска, Лесного, Нижней Салды, Новоуральска, Первоуральска, Ревды, Серова, Среднеуральска, Ст. Верхотурье, Сухого Лога, Сысерти, Туринска, Челябинска.

Семинар в Челябинске

Организован главным внештатным эндокринологом Уральского федерального округа, д. м. н., профессором Т.П. Киселевой и главным внештатным эндокринологом Минздрава Челябинской области, к. м. н. В.Л. Тюльгановой при поддержке Аппарата полномочного представителя Президента Российской Федерации в Уральском федеральном округе, Министерства здравоохранения Челябинской области, ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ и ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ. Техническую поддержку осуществляла Группа компаний «Медфорум» (г. Москва).

В семинаре приняли участие 60 врачей, в том числе 48 врачей из г. Челябинска, 12 врачей из ЛПУ следующих городов и населенных пунктов: Аши, Аргаяш, Копейска, Кусы, Снежинска, Чебаркуля.



Заболевания щитовидной железы – вектор на профилактику йодного дефицита



16 мая 2012 г. в Москве состоялась конференция, посвященная Всемирному дню щитовидной железы. На мероприятии, прошедшем под эгидой Эндокринологического научного центра, Московской ассоциации эндокринологов и Детского фонда ООН, обсуждались вопросы диагностики, лечения и профилактики заболеваний щитовидной железы, а также повышения качества и доступности медицинской помощи в этой области.

Как отметил в приветственном слове директор Департамента инновационной политики и науки Минздравсоцразвития России Н.С. СЕМЕНОВ, конференция, приуроченная к Международному дню щитовидной железы, является знаковым событием отечественной эндокринологии. Ее проведение – это результат многолетних усилий и ежедневной кропотливой работы врачей, ученых, которые в самые тяжелые годы сохраняли и развивали российскую эндокринологическую школу. Николай Сергеевич напомнил участникам конференции основные направления государственной политики в сфере здравоохранения, реализуемые в последние годы: завершается внедрение федеральной целевой программы по борьбе с социально-значимыми заболеваниями, продолжается работа над 14 научно-исследовательскими платформами, особое место среди которых занимает научно-исследовательская платформа по эндокринологии. Она призвана обеспечить

проведение и формирование популяционных эпидемиологических моделей, разработку принципиально новых средств профилактики, организации и популяризации профилактических мер, разработку инновационных лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения. Об участии в этой программе заявили уже около 30 российских научных учреждений, подано свыше 150 заявок. «Мы передали все рабочие материалы и проекты в Эндокринологический научный центр для того, чтобы команда академика Ивана Ивановича Дедова в самое ближайшее время завершила экспертизу и структурировала эту научную платформу, на основании которой будут проводиться научные исследования, разрабатываться принципиально новая нормативная база, призванная обеспечить качество и доступность медицинской помощи. Не сомневаюсь, что особое место в этом проекте займут исследования заболеваний щитовидной железы», – отметил Н.С. Семенов.



Всемирный день щитовидной железы

Как отметила в начале своего выступления директор Института клинической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, академик РАН, д. м. н., профессор Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, с первых недель внутриутробного развития и до старческих лет щитовидная железа (ЩЖ) играет важнейшую роль в регуляции жизнедеятельности организма. Главной функцией щитовидной железы является выработка гормонов – трийодтиронина (Т3) и тетраiodтиронина/тироксина (Т4), – для чего ей необходим йод. Тиреоидные гормоны необходимы для нормального развития и функционирования нервной системы плода, участвуют в формировании скелета, всех функциональных систем плода. Вот почему так важно контролировать уровень гормонов щитовидной железы в организме матери в ранний период беременности.

«Заболевания щитовидной железы в нашей стране встречаются довольно часто, – констатировала Галина Афанасьевна. – Согласно эпидемиологическим данным, у 5–30 человек из 100 взрослых россиян имеет место увеличение щитовидной железы, у 30 человек – узловой и многоузловой зоб, у 2 человек – повышение функции щитовидной железы, у 4 – снижение функции щитовидной железы, у 10 из 100 – циркулирующие антитела к щитовидной железе. Распространенность заболеваний ЩЖ отличается в зависимости от региона. Женщины болеют в 10 раз чаще мужчин. В большинстве случаев заболевания ЩЖ имеют хроническое течение, поэтому пациенты с такими заболеваниями должны находиться под пристальным контролем эндокринологов».

В продолжение темы зав. отделением профилактики и лечения йододефицитных заболеваний ФГБУ ЭНЦ, д. м. н., профессор Е.А. ТРОШИНА представила вниманию участников конференции статистические данные Минздравсоцразвития России. В нашей стране ежегодно в специализированной эндокринологической помощи нуждаются 1 млн 546 тыс. взрослых и 643 934 ребенка с различными заболеваниями ЩЖ. В их структуре йододефицитные заболевания составляют 65% среди больных взрослого возраста и 95% среди детей. Дефицит йода в организме ребенка приводит к снижению уровня интеллекта (показатель IQ) на 13,5 пунктов. Наиболее эффективным и практически не требующим затрат из федерального бюджета методом массовой профилактики йододефицитных заболеваний является внесение солей йода в наиболее распространенные продукты питания (рекомендован Всемирной организацией здравоохранения). Исследования йододефицитных заболеваний, проведенные в России за период 1991–2010 гг. специалистами ЭНЦ и охватившие 72 тыс. человек в 62 регионах, показали, что дефицит йода имеет место на всей территории страны, а профилактические мероприятия не носят постоянного и систематического характера, не охватывают все население региона, при этом средства профилактики не соответствуют международным стандартам.



Н.С. Семенов



Академик РАН, профессор Г.А. Мельниченко



Профессор Е.А. Трошина

эндокринология



Здравоохранение сегодня



Профессор Г.А. Герасимов



Д.Д. Янин

При норме 150–250 мкг/сут среднее потребление йода в стране составляет 40–80 мкг/сут. Одной из причин низкого потребления йодированной соли в России является отсутствие законодательства в области профилактики йододефицитных заболеваний. «Из всех стран бывшего СССР только Россия и Украина не имеют законодательного регулирования профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода», – отметила Екатерина Анатольевна. По мнению профессора Е.А. Трошиной, стратегия ликвидации йододефицитных заболеваний в России предполагает незамедлительное принятие закона о профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода, предусматривающего обязательное йодирование пищевой соли, реализуемой населению на территории страны, и ее использование в пищевой промышленности.

Координатор программы по профилактике йододефицита в Восточной Европе и Центральной Азии, консультант Детского фонда ООН, д. м. н., профессор Г.А. ГЕРАСИМОВ ознакомил участников конференции с опытом использования йодированной соли для массовой профилактики дефицита йода в Беларуси и КНР. Будучи страной с практически повсеместно распространенным недостатком йода, Беларусь входила в число государств с высокой распространенностью йододефицитных заболеваний. Благодаря принятию ряда законодательных актов в стране на сегодняшний день йодированная соль используется при производстве почти всех продуктов питания, в состав которых входит соль. Йодированная соль практически вытеснила обычную из рациона питания белорусских семей (93,5%). Официальные результаты реализации программы йодной профилактики в Беларуси за прошедшее десятилетие показывают, что заболеваемость диффузным зобом у взрослых, детей

и подростков снизилась в 4 раза. Григорий Анатольевич представил также результаты исследования, в котором изучалось влияние потребления йодированной соли на интеллектуальное развитие детей в возрасте 7–14 лет в 6 провинциях Китая. Оказалось, что в течение 10 лет после введения обязательного йодирования соли значительно сократилась доля детей со сниженным (менее 80) показателем IQ.

Председатель правления Международной конфедерации обществ потребителей (КонфОП) Д.Д. ЯНИН рассказал о предложениях КонфОП к законопроекту о профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода. В частности, пищевая поваренная соль сортов экстра, высший, а также помола № 0 должна обогащаться йодатом калия в соответствии с действующим нормативом (40 + 15 микрограммов йода на 1 кг продукции); при производстве хлебобулочных изделий, в рецептуре которых имеется соль, должна применяться только йодированная соль и др.

Заместитель директора ФГБУ ЭНЦ, д. м. н., профессор В.В. ФАДЕЕВ перечислил основные заболевания щитовидной железы. Более детально он рассказал о гипотиреозе. Согласно эпидемиологическим данным, гипотиреозом страдают 2% населения, чаще всего им болеют женщины старше 50 лет (8–12%). Каждый 10-й пациент старше 65 лет имеет те или иные нарушения функции ЩЖ. Однако, по мнению Валентина Викторовича, применительно к ситуации в России можно говорить о гиподиагностике гипотиреоза. В немалой степени это обусловлено отсутствием специфических клинических проявлений заболевания. В целях раннего выявления врожденного гипотиреоза у новорожденных необходим скрининг. В остальных случаях для диагностики заболевания



Всемирный день щитовидной железы



Профессор В.В. Фадеев



Д. м. н. В.Э. Ванушко

следует широко использовать метод определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови. Поскольку гипотиреоз выявляется примерно у 2% беременных женщин, некоторые врачебные сообщества рекомендуют активно предлагать женщинам проведение теста на ТТГ при планировании беременности и на ранних сроках. «Тест на ТТГ можно не назначать лишь молодым мужчинам, у которых нет ни малейших проблем со здоровьем», – уточнил профессор В.В. Фадеев. При установленном диагнозе гипотиреоза необходимо проводить заместительную терапию. «Наличие субклинического гипотиреоза у беременных является абсолютным показанием для проведения им заместительной терапии», – подчеркнул докладчик.

Завершая выступление, Валентин Викторович назвал 5 компонентов, которые необходимы для «счастья» щитовидной железы: всеобщее йодирование соли; исследование уровня ТТГ у всех пациентов, обращающихся за медицинской помощью; терапия радиоактивным йодом при тиреотоксикозе и раке щитовидной железы; прекращение назначения ультразвукового исследования (УЗИ) в сочетании с лечением рака щитовидной железы (по принятым в мире алгоритмам); минимизация числа операций по поводу коллоидных узлов.

Более подробно на двух последних компонентах остановился в своем докладе главный научный сотрудник отделения хирургии эндокринных органов ФГБУ ЭНЦ, д. м. н. В.Э. ВАНУШКО. Он дал определение узлового эутиреоидного зоба как собирательного клинического понятия, объединяющего все очаговые образования в ЩЖ, имеющие различные морфологические характеристики. Пальпируемые узловые образования выявляются у 4–7% популя-

ции. По данным систематического обзора Г.Н. Тап (1997), вероятность наличия рака в пальпируемом узле ЩЖ в среднем составляет 3,9–4,1%. По словам Владимира Эдуардовича, в подавляющем большинстве наблюдений речь идет об узловом коллоидном в разной степени пролиферирующем зобе – неопуховом заболевании ЩЖ, патологическое значение которого весьма сомнительно. Между тем около 90% узлов ЩЖ выявляются случайно при УЗИ, что зачастую является показанием к операции, в результате чего до 80% операций по поводу узлового зоба выполняются необоснованно. Необоснованным является и проведение УЗИ для раннего выявления рака ЩЖ, который имеет очень низкую вероятность (4%). Внедрение такого скрининга не оказывает никакого влияния на показатели летальности от рака ЩЖ в популяции. Согласно рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists) по диагностике и лечению узлового зоба (2006), УЗИ не рекомендуется (уровень доказательности С) в качестве скринингового теста в общей популяции, а также у пациентов, у которых при пальпации не выявляется патология при низком риске наличия рака ЩЖ.

Подводя итоги конференции, академик РАМН Г.А. Мельниченко выразила надежду, что Всемирный день щитовидной железы, который впервые отмечается в России, станет традиционным событием и позволит объединить усилия представителей органов здравоохранения, врачей и пациентов во внедрении программ профилактики и раннего выявления заболеваний щитовидной железы, а также в повышении качества и доступности медицинской помощи населению. ☺

Подготовила С. Евстафьева

эндокринология



ФГБУ ЭНЦ,
отделение
эпидемиологии
и Государственного
регистра сахарного
диабета, Москва

Использование рекомбинантных человеческих инсулинов у больных сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации

К. м. н. Л.Л. БОЛОТСКАЯ, д. м. н., проф. Ю.И. СУНЦОВ

Раннее назначение инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 2 типа обеспечивает эффективный контроль гликемии, высокую частоту ремиссий заболевания, снижение глюко- и липотоксичности, сохранение функции бета-клеток поджелудочной железы.

В России препаратами выбора в большинстве случаев являются рекомбинантные человеческие инсулины, что обусловлено их эффективностью, безопасностью и максимальной изученностью при низкой стоимости и доступности для пациентов. Особенность этих видов инсулинов состоит в том, что перед проведением инъекции требуется их тщательное перемешивание для обеспечения максимальной точности вводимой дозы, что является мерой профилактики развития гипогликемии.

Для улучшения перемешивания производители помещают в картриджи и флаконы с препаратом шарики из стекла или металла.

Инсуман Базал ГТ (инсулин-изофан человеческий генно-инженерный) имеет максимальное количество шариков для перемешивания (три), что определяет его преимущество перед другими препаратами человеческого инсулина средней продолжительности действия.

нии. При этом число больных с недиагностированным СД 2 типа составляет 11,6 млн (77,9%) в Африке, 19 млн (36,6%) в Европе, до 36,2 (51,1%) и 73,5 (56,9%) млн в странах Юго-Восточной Азии и Тихоокеанского региона соответственно. В таблице 2 представлены данные IDF по десяти странам с наибольшими показателями распространенности СД 2 типа. Высокий рост заболеваемости СД 2 типа отмечен у лиц в возрасте 40–59 лет; 80% из них живут в государствах с низким уровнем жизни. Число вновь выявленных случаев СД 2 типа в странах Восточной Европы в 2011 г. составило 52,6 млн, или 8,1% взрослого населения. Поздняя диагностика заболевания, длительное отсутствие контроля гликемии и неправильно выбранная индивидуальная тактика лечения приводят к раннему развитию осложнений СД и ранней смерти больных. В 2011 г. смертность от осложненного СД 2 типа в мире составила 4,6 млн пациентов, или 6,1% всех смертельных случаев в возрастной группе 20–79 лет. Самая вы-

Эпидемиология СД 2 типа

По данным Международной диабетической федерации (IDF), опубликованным в 2011 г., в настоящее время в мире 366 млн человек в возрасте от 29 до 79 лет

болеют сахарным диабетом (СД). По прогнозам экспертов, к 2030 г. число больных СД возрастет до 552 млн (табл. 1). В настоящее время еще 183 млн человек не подозревают о своем заболева-



сокая летальность (15%) зарегистрирована в странах Африки [1]. Эпидемиологический контроль ситуации по диабету на территории России осуществляет созданный в 2002 г. Государственный регистр больных сахарным диабетом (ГРСД) [2].

В России в последние годы наблюдается увеличение распространенности СД, особенно 2 типа. На 1 января 2011 г. было официально зарегистрировано 3 357 007 больных, что составляет более 2,36% всего населения страны. Показатель распространенности СД 2 типа составляет 2631,3; заболеваемости – 258,7; смертности – 56,2 на 100 тыс. взрослого населения (данные ГРСД за 2011 г.). Единая база данных ГРСД содержит сведения о лечении каждого больного, что позволяет оценить лечение популяции в целом.

Инсулинотерапия при лечении СД 2 типа

Многоцентровые эпидемиологические исследования, проведенные в мире за последние пять лет, доказали, что максимальное и стабильное приближение к эугликемии в начале заболевания приводит в дальнейшем к уменьшению вероятности развития всех его осложнений и степени их тяжести.

Определение целевых значений гликемии должно быть индивидуальным для каждого отдельно взятого пациента [3]. Современные руководства рекомендуют раннее начало инсулинотерапии с подбором адекватной и эффективной дозы и последующей своевременной интенсификацией терапии [4].

За последние десять лет критерии компенсации углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа подверглись радикальным изменениям (табл. 3). Тем не менее у большинства пациентов в различных странах мира, в том числе в России, контроль гликемии неудовлетворительный [5, 6].

По данным ГРСД, с 2008 по 2011 г. в России использование комбинированной терапии инсулином

Таблица 1. Прогноз распространенности сахарного диабета и нарушенной толерантности к глюкозе

Характеристика	2011 г.	2030 г.
Численность населения в мире, млрд чел.	7,0	8,3
Взрослое население (20–79 лет), млрд чел.	4,4	5,6
<i>Распространенность диабета</i>		
Общая распространенность, %	8,3	9,9
Сравнительная распространенность, %	8,5	8,9
Количество населения с диабетом, млн чел.	366	552
<i>Распространенность нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ)</i>		
Общая распространенность, %	6,4	7,1
Сравнительная распространенность, %	6,5	6,7
Количество населения с НТГ, млн чел.	280	398

Таблица 2. Страны с наибольшей распространенностью сахарного диабета (по данным IDF)

Государство	Распространенность, %	
	2011 г.	2030 г.
Карибские острова	25,7	26,3
Маршальские острова	22,2	23,0
Кувейт	21,1	21,2
Науру	20,7	20,7
Ливан	20,2	20,7
Катар	20,2	20,4
Саудовская Аравия	20,0	20,6
Бахрейн	19,9	20,2
Тувалу	19,5	20,8
Объединенные Арабские Эмираты	19,2	19,8

Таблица 3. Целевые значения контроля гликемии согласно международным и российским стандартам*

Целевые значения контроля гликемии	ADA	IDF	Национальный стандарт РФ (Индивидуализация целей)
HbA1c, %	< 7	≤ 6,5	< 6,5–8,0
Уровень глюкозы натощак/препрандиально (капиллярная плазма), ммоль/л	3,9–7,2	< 5,5	< 6,5–8,0
Уровень глюкозы через 2 часа после еды, ммоль/л	< 10	< 7,8	< 8–11,0

* Адаптировано по [15], [16], [8].

Эндокринология

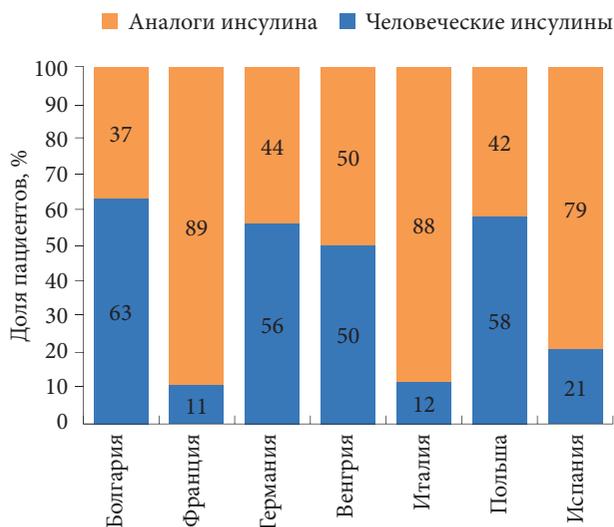


Рис. 1. Доля пациентов с СД 2 типа в Европе, получающих инсулинотерапию*

* Данные IMS 2011.

в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) для лечения пациентов с СД 2 типа увеличилось с 14,4 до 18,5%.

При сравнительном анализе данных по использованию инсулина в качестве монотерапии для достижения компенсации СД 2 типа в ряде европейских стран установлено, что процент таких пациентов в России остается по-прежнему низким. По данным ГРСД на 1 января 2012 г., монотерапию инсулином в среднем по регионам получают 8,85% больных, комбинированную терапию – 9,29% пациентов, аналоги человеческих инсулинов (АЧИ) – 6,87%, при этом 11,3% получают рекомбинантные человеческие инсулины (РЧИ). Преимущественное использование РЧИ в регионах РФ

обусловлено, прежде всего, более низкой стоимостью этих препаратов по сравнению с аналогами инсулина. Широкое использование РЧИ в ряде стран Европы объясняется экономическими интересами медицинских страховых компаний (рис. 1).

Анализ данных по оказанию медицинской помощи пациентам с СД 2 типа в регионах России показал, что в Северо-Западном федеральном округе инсулинотерапию получают 12,6% больных, в Центральном – 11,8%, в Приволжском – 6,7%. Из них АЧИ обеспечено в среднем 2,3% пациентов (табл. 4). Местные органы управления здравоохранением не имеют возможности даже на 50% обеспечивать пациентов с СД 2 типа современными АЧИ. Это связано с ограничением годового регионального бюджета, выделяемого на финансирование лечения данного заболевания.

В ситуации, когда возможность назначения аналогов инсулина ограничена, крайне важным становится правильное понимание особенностей терапии препаратами человеческого инсулина, а также знание характеристик и отличительных свойств РЧИ, производимых различными компаниями.

Преимущества инсулинотерапии СД 2 типа

На Конгрессе Международной диабетической федерации (IDF), прошедшем в декабре 2011 г., были определены основные преимущества раннего назначения инсулинотерапии при СД 2 типа:

1) эффективный контроль гликемии;

2) высокая частота ремиссий через 1 год терапии по показателям HOMA-1, HOMA-R (Homeostasis Model Assessment) и по ранней фазе секреции инсулина;

3) снижение глюко- и липотоксичности и, как следствие, сохранение функции бета-клеток поджелудочной железы.

В ходе ряда многоцентровых исследований (UKPDS, ADVANCE, ACCORD) было доказано: при невозможности достичь компенсации диабета с помощью диеты или ПССП пациентам необходимо назначать инсулин. В январе 2011 г. в России был опубликован проект «Консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа», согласно которому приоритетом в выборе терапевтических средств должна стать эффективность сахароснижающего действия препаратов при их безопасности для пациентов (как краткосрочная, так и отдаленная) [7]. Терапевтическая тактика при исходном уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) > 9,0% в дебюте заболевания должна предусматривать срочное устранение глюкозотоксичности путем назначения инсулинотерапии.

Инсулинотерапия показана:

- пациентам с впервые выявленным СД 2 типа при уровне HbA1c > 9% и наличии выраженной клинической симптоматики;
- при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля путем комбинированной терапии максимально переносимыми дозами других сахароснижающих препаратов;
- при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов;
- при кетоацидозе;
- при необходимости оперативного вмешательства, при острых интеркуррентных заболеваниях и обострениях хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного об-

Таблица 4. Доля пациентов с СД 2 типа в РФ, получающих инсулинотерапию (на 100 тыс. чел.)*

Препараты инсулина	Центральный ФО	Приволжский ФО	Северо-Западный ФО	Российская Федерация
Аналоги инсулина	0,8%	0,05%	0,05%	6,8%
Человеческие инсулины	11,8%	6,7%	12,6%	11,3%

* Данные Государственного регистра диабета 2011 г.



мена (возможен временный перевод на инсулинотерапию) [8]. При переводе больного на инсулинотерапию необходимо:

- предварительно обучить пациента методам самоконтроля;
- предупредить о возможности гипогликемии, информировать о ее симптомах и методах устранения и профилактики;
- пересмотреть принципы диетотерапии.

Общие рекомендации по выбору режима инсулинотерапии

В практике лечения СД 2 типа применяются любые виды инсулинов, включая инсулины средней продолжительности действия (инъекции инсулина делаются 1 или 2 раза в сутки). Таким образом, препаратов инсулина для использования исключительно при СД 2 типа не существует. Наиболее перспективным подходом представляется комбинация базального инсулина и ПССП. Если этого оказывается недостаточно для компенсации заболевания, добавляется инсулин короткого или ультракороткого действия. Используют также смешанные инсулины (с фиксированным соотношением инсулинов короткого и средней продолжительности действия, чаще всего в соотношении 30/70%), которые вводят 2 раза в сутки. В ряде случаев может быть показан режим интенсифицированной инсулинотерапии, такой же, как при лечении СД 1 типа [6].

До принятия решения о назначении пациенту инсулинотерапии у эндокринолога всегда возникает вопрос: какой инсулин и в каком режиме выбрать для стартовой терапии? Безусловно, назначение базального беспикового аналога

инсулина в режиме одной инъекции наиболее безопасно с точки зрения развития гипогликемических состояний [7], но использование РЧИ короткого и средней продолжительности действия в дебюте заболевания, когда у пациентов отмечается низкий риск развития гипогликемий, остается по-прежнему актуальным.

На сегодняшний день во всем мире в дебюте заболевания широко используют инсулины НПХ (НПХ – нейтральный протамин Хагедорна) (рис. 2). С учетом глобального роста распространенности СД 2 типа снижение показателя использования человеческих инсулинов за последние 5 лет составило всего 10%. Несмотря на успешное внедрение в практику аналогов инсулина, значительное количество пациентов во всем мире и в РФ получают человеческие инсулины. При использовании РЧИ предлагается базальный режим (две инъекции инсулина НПХ перед завтраком и ужином в сочетании с ПССП) или базально-болюсный (инсулин НПХ два раза в сутки + инсулин короткого действия). Следует подчеркнуть, что в целях безопасности пациента до начала терапии инсулином необходимо определить индивидуальные целевые значения гликемии натощак и через 2 часа после приема пищи. Титрацию дозы инсулина нужно осуществлять в достаточном временном промежутке (от 1 до 3 месяцев).

Причины широкого использования РЧИ

Доступность инсулинов НПХ. Согласно существующему законодательству, все граждане РФ обеспечены медицинской помощью в рамках обязательного ме-

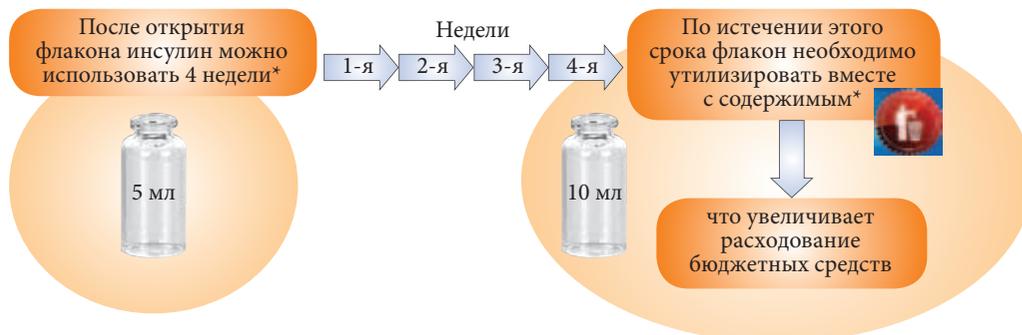
Актрапид
Хумулин Н
Хумулин Р
Инсуман Базал ГТ
Инсуман Рапид ГТ
Росинсулин С
Росинсулин Р
Биосулин Н
Биосулин Р
Инсуран Р
Инсуран НПХ
Генсулин Н
Генсулин Р
Генсулин М30
Ринсулин Р
Ринсулин НПХ
Протафан НМ

Рис. 2. Рекомбинантные человеческие инсулины, зарегистрированные в РФ*

* Данные Минздравсоцразвития РФ 2011 г.

дицинского страхования, в том числе бесплатными лекарственными препаратами инсулина для лечения диабета. При этом врач, назначающий препараты, должен быть уверен в их безопасности и эффективности. Выбор РЧИ для лечения СД 2 типа в наибольшей степени определяется их доступностью и максимальной изученностью. На территории России в течение последних пяти лет были открыты совместные предприятия по производству инсулинов на основе международных стандартов, что гарантирует бесперебойное обеспечение всех нуждающихся пациентов инсулинами короткого и средней продолжительности действия.

Безопасность и эффективность рекомбинантных человеческих инсулинов НПХ определяется эффективным ресуспензированием, так как гомогенизация препарата достоверно коррелирует с точностью вводимой дозы.



Инсуман Базал ГТ и Инсуман Рапид ГТ во флаконах объемом 5 мл более удобны и экономичны для пациентов. Весь инсулин расходуется в течение 4 недель

Большинство человеческих инсулинов выпускаются во флаконах по 10 мл

* Источник: [17], [18], [19].

Рис. 3. Инсуман флаконы

Таблица 5. Количество и характеристики перемешивающих шариков в разных типах картриджей с инсулином НПХ*

Инсулин	Производитель	Количество шариков	Материал	Вес, мг
Инсуман Базал ГТ	Sanofi-Aventis	3	Металл	3 × 33,4
Хумулин НПХ	Eli Lilly	1	Стекло	18,7
Протафан НМ Пенфилл	Novo Nordisk	1	Стекло	17,7

* Адаптировано по [11].

Таблица 6. Среднее абсолютное отклонение концентрации инсулина при разном числе перемешиваний*

Инсулин	Число перемешиваний			
	3	6	10	20
Хумулин НПХ	2,6 ± 3,4 [#]	1,4 ± 3,0	0,8 ± 0,8	0,3 ± 0,3
Протафан НМ Пенфилл	4,7 ± 4,1 [#]	1,7 ± 1,5 [#]	1,5 ± 1,1	0,3 ± 0,2
Инсуман Базал ГТ	1,1 ± 1,0	0,8 ± 0,7	0,8 ± 0,7	0,3 ± 0,2

[#] p < 0,05 при сравнении с Инсуман Базал.

* Адаптировано по [11].

Назначение инсулина средней продолжительности действия в сочетании с ПССП, предназначенное для достижения индивидуальных целевых значений гликемии у пациентов с СД 2 типа, может быть кратковременным (от 4 недель до 6 месяцев), например, при проведении больному оперативных вмешательств. В этом случае целесообразно и экономично

использовать инсулин короткого и средней продолжительности действия во флаконах по 5 мл (рис. 3).

Эффективность и безопасность инсулинов НПХ

Инсулины НПХ относятся к инсулинам средней продолжительности действия. Препараты представляют собой суспензию

кристаллического цинк-инсулина с добавлением положительно заряженного полипептида протамина, продолжительность действия которого при подкожном введении составляет 9–20 часов. Особенность этих инсулинов состоит в том, что перед проведением инъекции требуется их тщательное перемешивание, так как только гомогенизация кристаллической суспензии позволяет избежать вариабельности вводимой дозы, а соблюдение точности дозировки, особенно в начале заболевания, является мерой профилактики развития гипогликемических состояний [10]. Пациент должен осуществить как минимум 10 переворачиваний картриджа или флакона, что не нравится многим больным и снижает их приверженность терапии. По данным A. Brown и соавт. (2004), только 9% больных СД выполняют процедуру перемешивания так, как этого требует компания-производитель [9]. Чтобы повысить эффективность процедуры ресуспензирования как одного из компонентов эффективности и безопасности проводимого лечения, производители человеческих инсулинов стали помещать в картриджи и флаконы с препаратом небольшие шарики из стекла или металла. У различных производителей инсулина НПХ количество шариков варьирует от 1 до 3 (табл. 5). Инсулин-изофан Инсуман Базал ГТ имеет максимальное количество шариков для перемешивания, что определяет его преимущество перед другими препаратами человеческого инсулина средней продолжительности действия. Это подтверждает исследование по оценке эффективности перемешивания инсулина НПХ в картриджах (табл. 6), в ходе которого доказано, что использование картриджей с тремя металлическими шариками повышает эффективность использования инсулина путем достижения точности его дозирования [11]. Безопасность начала инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа обеспечивается за счет индивиду-



Таблица 7. Наиболее часто используемые схемы интенсифицированной инсулинотерапии*

Перед завтраком	Перед ужином	Перед обедом	Перед сном
ИКД	ИКД	ИКД	ИСД
ИКД + ИСД	ИКД	ИКД + ИСД	-
ИКД + ИСД	ИКД	ИКД	ИСД
ИКД + ИСД	ИКД + ИСД	ИКД	ИСД
ИКД + ИСД	ИКД	ИКД + ИСД	ИСД
ИКД	ИКД	ИКД	ИДД
ИКД + ИДД	ИКД	ИКД	-
ИКД	ИКД	ИКД + ИДД	-

ИКД – инсулин короткого действия (или аналог инсулина короткого действия);
 ИСД – инсулин средней продолжительности действия;
 ИДД – беспииковый аналог инсулина длительного действия.

* Адаптировано по [6].

ального (до достижения стабильных целевых значений) подбора режима введения и дозы препарата. Перед началом лечения каждый больной обязан пройти обучение в «школе диабета». Полученные знания позволят пациенту использовать индивидуальный глюкометр в повседневных условиях, правильно выполнять измерение сахара в крови, не нарушать технику введения инсулина, самостоятельно принимать верные решения по изменению схемы инсулинотерапии в зависимости от обстоятельств, чтобы избежать таких грозных осложнений, как гипогликемия.

На эффективность инсулина и короткого, и средней продолжительности действия после подкожной инъекции влияют следующие факторы [10–14]:

- выбор места инъекции;
- степень гомогенности кристаллической суспензии;
- скорость всасывания из подкожной клетчатки;
- точность дозирования инъекционными устройствами;
- время начала и продолжительность действия инсулина;
- условия окружающей среды.

Старт инсулинотерапии с последующей титрацией дозы необходимо

осуществлять в условиях стационара или стационара дневного пребывания. Выбор схемы инсулинотерапии для пациента должен быть индивидуален и основан на изменении колебаний гликемии в течение суток (табл. 7).

Если выявлено преобладание гипергликемии натошак, то начинать инсулинотерапию целесообразно с назначения базального инсулина перед вечерним приемом пищи. В случае если гипергликемия сохраняется в течение суток, требуется «традиционный» режим инсулинотерапии (2 инъекции инсулина средней продолжительности действия – перед завтраком и перед ужином). При сохранении высоких показателей постпрандиальной гликемии приоритетным является интенсифицированный режим инсулинотерапии. При частично сохраненной базальной секреции инсулина рекомендуются болюсные инъекции инсулина до 3 раз в день, что позволит обеспечить удовлетворительный контроль гликемии в течение 24 часов. Для некоторых больных режим трех прандиальных инъекций короткого инсулина в день является переходным этапом к более интенсивным вариантам лечения, назначаемым при выраженном

дефиците инсулиновой секреции. Значительное снижение эндогенной секреции базального инсулина приводит к необходимости назначения комбинации болюсного и базального инсулинов (интенсивной инсулинотерапии). Такой режим назначают в случаях, когда другие варианты лечения неэффективны. Однако вопрос, когда назначать интенсивную терапию, остается дискуссионным: некоторые исследователи рассматривают возможность ее назначения непосредственно в начале заболевания.

Начальная доза базального инсулина определяется из расчета 0,2–0,5 ЕД/кг веса и в последующем титруется по гликемии натошак (1 ЕД инсулина на каждые 1,1 ммоль/л, превышающие 7,7 ммоль/л). При необходимости вторая инъекция базального инсулина может быть перенесена на более позднее время. Доза инсулина короткого действия определяется из расчета 1 ЕД на каждые 1,7 ммоль/л постпрандиальной гликемии выше 7,8 ммоль/л.

Выводы

1. Пациентам с СД 2 типа в дебюте заболевания и при длительно сохраняющихся высоких показателях среднесуточной гликемии (более 12 месяцев) целесообразно своевременное назначение инсулинотерапии.
2. С целью снижения затрат на лечение пациентов с СД 2 типа при переводе на инсулинотерапию оправдано использование РЧИ для достижения индивидуальных целевых значений гликемии, особенно в начале заболевания, при уровне HbA1c > 9%.
3. Ежедневный контроль гликемии, правильный выбор режима и подбор дозы инсулина в результате тщательной титрации позволяют использовать различные виды инсулинов НПХ.
4. Безопасность и эффективность РЧИ НПХ определяются эффективным ресуспензированием, так как гомогенизация препарата достоверно коррелирует с точностью вводимой дозы. ☺

Главное медицинское управление УД Президента Российской Федерации

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

10 сентября	Ежегодная конференция «Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения с позиций доказательной медицины»¹ Руководитель: профессор О.Н. Минушкин , главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ
12–14 сентября	Первый российский мастер-класс «Хирургическое лечение храпа и синдрома обструктивного апноэ сна»² Руководитель: профессор А.С. Лопатин , заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗиСР РФ
19 сентября	Мастер-класс по лучевой диагностике. Рак простаты³ Руководители: профессор А.В. Зубарев , заведующий кафедрой лучевой диагностики ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ; профессор С.М. Алферов , кафедра хирургии с курсом эндоскопии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Центральная клиническая больница» УД Президента РФ
26 сентября	Мастер-класс по урологии. Рак простаты³ Руководители: профессор С.М. Алферов , кафедра хирургии с курсом эндоскопии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ, заведующий урологическим отделением ФГБУ «ЦКБ» УД Президента РФ; профессор А.В. Зубарев , заведующий кафедрой лучевой диагностики ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ
4 октября	Ежегодная конференция, приуроченная к Всемирному дню борьбы с болезнью Альцгеймера, «Проблемы психического здоровья пожилых пациентов»¹ Руководители: академик РАН А.С. Тиганов , главный психиатр Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научный центр психического здоровья» РАН; профессор, д.м.н. С.И. Гаврилова , руководитель отдела по изучению болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств ГУ «НЦПЗ» РАН
10 октября	Мастер-класс по хирургии³ Руководители: профессор Е.И. Брехов , заведующий кафедрой хирургии с курсом эндоскопии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ; к.м.н. И.Г. Репин , доцент кафедры хирургии с курсом эндоскопии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ
17 октября	Мастер-класс по травматологии³ Руководители: профессор А.И. Гордниченко , кафедра травматологии и ортопедии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ; к.м.н. О.Н. Усков , ассистент кафедры травматологии и ортопедии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ
12 октября	Ежегодная конференция «Генитальные инфекции и патологии шейки матки»¹ Руководитель: профессор В.Н. Прилепская , заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗиСР РФ
31 октября	Мастер-класс по оториноларингологии³ Руководитель: профессор В.С. Козлов , заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ
9 ноября	Ежегодная конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром»¹ Руководитель: профессор А.М. Мкртумян , заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» МЗиСР РФ
14 ноября	Мастер-класс по эндоскопии³ Руководители: профессор П.А. Никифоров , заведующий кафедрой эндоскопии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ; д.м.н. Е.В. Федоров , заведующий отделением эндоскопической хирургии ГКБ № 31
22–23 ноября	Актуальные вопросы скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе⁴ Оргкомитет конференции: Л.Е. Никонов , главный врач ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ; Л.Л. Стажадзе , профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи и интенсивной терапии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ; профессор И.Н. Пасечник , заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ; Е.И. Полубенцева , профессор, заместитель главного врача по медицинской части ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ; Л.А. Полуянова , к.б.н., руководитель научно-информационного отдела ФГБУ «УНМЦ»
23 ноября	Ежегодная конференция «Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций»¹ Руководители: академик РАН В.И. Покровский , главный инфекционист Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; профессор А.В. Девяткин , главный врач инфекционного корпуса ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента
19 декабря	Ежегодная конференция «Диагностика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проблемы и решения»¹ Руководители: профессор Б.А. Сидоренко , заместитель главного кардиолога Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ; профессор С.Н. Терещенко , руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗиСР РФ

Адреса проведения мероприятий:

¹ здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9;

² Университетская больница № 1, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗиСР РФ, ул. Большая Пироговская, д. 6/1;

³ Аттестационно-симуляционный центр ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д. 19/1А;

⁴ ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

Техническая поддержка –

ООО «МедЗнания»; тел.: 8 (495) 614-40-61;

факс: 8 (495) 614-43-63.

Подробная программа – на сайте

www.medq.ru



ГБОУ ДПО
РМАПО,
кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Влияние вариабельности гликемии на течение сахарного диабета 2 типа и современные возможности ее коррекции

Д. м. н., проф. А.С. АМЕТОВ, Ф.Т. АБАЕВА

В статье обосновывается необходимость учитывать выраженность колебаний гликемии в течение дня при достижении компенсации сахарного диабета. На примере клинического случая показана эффективность добавления ингибитора ДПП-4 (вилдаглиптина) в схему сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа в стадии декомпенсации заболевания.

Интенсификация терапии вилдаглиптином позволила уменьшить амплитуду колебаний гликемии с 17,5 до 8,0 ммоль/л за 12 недель, постепенно снизить уровень HbA1c на 2,8% и массу тела на 4,2 кг за 24 недели.

Несмотря на пристальное внимание к проблеме сахарного диабета (СД) и усилия, которые прилагают клиницисты и ученые в борьбе с ним, до настоящего времени остается нерешенной главная задача современной диабетологии – предотвращение и замедление развития поздних осложнений заболевания, которые приводят к ранней инвалидизации и смерти пациентов. Тем не менее работа в этом направлении продолжается, и в ходе исследований выявляются новые механизмы, приводящие к прогрессированию СД. Так, в

последние годы, наряду с показателями гликированного гемоглобина (HbA1c), гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, особое внимание уделяется выраженности колебаний уровня глюкозы крови как фактору, ведущему к ухудшению прогноза СД. Установлено, что уровень HbA1c, по которому принято судить о степени компенсации заболевания, находится в наибольшей зависимости от среднего показателя уровня глюкозы крови и не отражает значения всех наблюдаемых в течение 2–3 месяцев значений гликемии [1]. Именно

поэтому у пациента с удовлетворительным уровнем HbA1c могут отмечаться выраженные колебания гликемии относительно средних значений. По результатам исследования, проведенного с участием более чем 800 больных, установлено, что уровень HbA1c не коррелирует с экскурсиями постпрандиальной гликемии: у пациентов с HbA1c менее 7% концентрация глюкозы в крови могла регулярно повышаться после еды до 9,0 ммоль/л [2].

В настоящее время хорошо изучены механизмы отрицательного воздействия выраженной вариабельности гликемии на возникновение и прогрессирование осложнений СД. Установлено, что наряду с избыточным гликозилированием вследствие хронической гипергликемии осложнения СД 2 типа развиваются в результате окислительного стресса, который активируется под влиянием гипергликемии, но в большей степени зависит от колебаний уровня глюкозы крови. Окислительный (оксидативный)



стресс – это избыточная продукция свободных радикалов в результате увеличения концентрации субстратов окисления, а именно глюкозы и липидов, сочетающаяся со снижением активности антиоксидантных систем. Активные формы кислорода, которые образуются вследствие запуска оксидативного стресса, вызывают нарушение функции главного антиатерогенного вещества эндотелия сосудов – оксида азота, тем самым приводят к эндотелиальной дисфункции, а следовательно, к развитию и прогрессированию сосудистых осложнений СД. Кроме того, окислительный стресс запускает механизмы поражения бета-клеток, чем еще сильнее усугубляет течение заболевания.

Становится ясно: для того чтобы получить подробную картину состояния углеводного обмена пациента, помимо HbA1c необходимо учитывать выраженность колебаний гликемии в течение дня.

В этой связи патогенез развития сосудистых осложнений СД на сегодняшний день трактуется как совокупность и результат действия двух патологических процессов – избыточного гликозилирования и активации окислительного стресса. Оба эти процесса в разной степени активируются гипергликемией и выраженными колебаниями уровня глюкозы крови [1].

Следует также отметить, что постпрандиальная гипергликемия и выраженная вариабельность гликемии являются серьезными повреждающими факторами, приводящими к истощению и снижению массы бета-клеток, в то время как постоянно повышенный уровень гликемии может и не приводить к этим последствиям.

Таким образом, целью терапии пациента с СД является создание такого гликемического профиля, при котором показатели гликемии будут находиться в диапазоне допустимых минимальных и максимальных значений на протяжении суток. Отследить эти показатели позволяет существующий в настоящее время метод суточного мониторинга уровня глюкозы

крови Continuous glucose control monitoring system (CGMS).

Чаще всего у пациентов с СД 2 типа колебания гликемии связаны с приемом пищи. В исследованиях продемонстрировано, что образование продуктов оксидативного стресса увеличивается после еды и находится в прямой зависимости от постпрандиального уровня гликемии [3].

У пациентов с СД 2 типа большое значение в развитии постпрандиальной гипергликемии имеет нарушение раннего пика секреции инсулина. Составляя около 10% суточной секреции инсулина, первая ее фаза играет важную роль, так как обеспечивает подавление выработки глюкозы печенью, угнетение липолиза, снижение секреции глюкагона, а также повышение чувствительности периферических тканей к инсулину. Утрата раннего пика секреции инсулина осуществляется на фоне функциональной несостоятельности бета-клеток, характерной для СД 2 типа. Интересно, что стимуляция секреции инсулина в норме происходит не только под влиянием уровня глюкозы крови [4]. В физиологических условиях около двух третей инсулина, секретируемого в ответ на прием пищи, происходит под действием инкретинов – гормонов желудочно-кишечного тракта, важнейшими из которых являются глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП). Инкретины секретируются К- и L-клетками кишечника и являются мощными инсулиноотропными гормонами, высвобождаемыми в ответ на пероральный прием глюкозы или смешанной пищи. У здоровых людей ГПП-1 является одним из самых сильных стимуляторов секреции инсулина и осуществляет около 70% его постпрандиальной секреции. У пациентов с СД и нарушением толерантности к глюкозе (НТТ) его функция значительно снижена [4].

Патологической причиной гипогликемии при СД 2 типа является

Для того чтобы получить подробную картину состояния углеводного обмена пациента, помимо HbA1c необходимо учитывать выраженность колебаний гликемии в течение дня.

утрата гормонального ответа на низкий уровень глюкозы крови со стороны альфа- и бета-клеток. В физиологических условиях низкая концентрация глюкозы крови ведет к уменьшению выработки инсулина бета-клетками и стимуляции секреции глюкагона альфа-клетками. Из-за нарушения физиологического взаимодействия между инсулином и глюкагоном при гипогликемии отсутствует стимуляция секреции глюкагона, что лишает организм защиты от тяжелых гипогликемий.

Несомненно, коррекция постпрандиальных пиков гликемии и гипогликемий должна включать в первую очередь изменение режима питания, обучение пациента и информирование его о причинах, которые могут вызвать их развитие. Однако терапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) занимает центральное место в управлении СД 2 типа, и ее роль возрастает по мере прогрессирования заболевания.

Хорошо известно, что препараты, назначаемые для коррекции гликемического статуса, нередко создают дополнительные риски развития гипогликемии, тем самым увеличивая вариабельность уров-

Целью терапии пациента с СД является создание такого гликемического профиля, при котором показатели гликемии будут находиться в диапазоне допустимых минимальных и максимальных значений на протяжении суток.



ния глюкозы крови и способствуя запуску патологических процессов, приводящих к развитию диабетических осложнений. На сегодняшний день гипогликемия является побочным действием препаратов сульфонилмочевины, используемых в качестве базисных препаратов при лечении пациентов с СД 2 типа в течение более 60 лет и обладающих высокой степенью эффективности и безопасности применения.

Наряду с препаратами сульфонилмочевины выраженным сахароснижающим эффектом обладают метформин и тиазолидиндионы. Препараты метформина являются основой медикаментозной коррекции углеводного обмена, высокоэффективны и безопасны в применении. Ограничения в отношении приема метформина чаще всего связаны с развитием побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта; при этом общая непереносимость препарата достигает 10–20%. При назначении метформина также следует учитывать довольно большое число противопоказаний, например, нарушения функции почек и печени, тяжелая гипоксия, а именно сердечная недостаточность III–IV класса, дыхательная недостаточность, алкогольная болезнь [5, 6]. Применение тиазолидиндионов в настоящее время ограничено в связи с их кардиотоксичностью, а препарат росиглитазон официально запрещен к использованию во многих странах.

В настоящий момент в диабетологии преобладают следующие тенденции: многофакторный и индивидуальный подход к лечению пациента, сохранение возможности применения традиционных ПССП, использование препаратов, не так давно появившихся в арсенале клиницистов.

Современный взгляд на патогенез диабетических осложнений и технические достижения последних лет позволяют более точно и детально изучать гликемический статус пациента и, соответственно, тщательнее подбирать препараты в каждом клиническом случае.

В этой связи заслуженный интерес вызывает относительно новая группа препаратов – ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), механизм действия которых основан на функции упомянутых выше инкретиновых гормонов. В основе действия этих препаратов лежит реализация физиологических сахароснижающих механизмов ГПП-1 путем ингибирования соответствующего фермента, который в течение двух минут расщепляет ГПП-1, тем самым препятствуя его действию. Рецепторы к ГПП-1 были найдены в островках поджелудочной железы, желудке, периферической нервной системе и других органах [7, 8].

Воздействие ГПП-1 на бета-клетки поджелудочной железы состоит в потенцировании секреции инсулина. При этом важной осо-

уществует гипотеза, согласно которой снижение постпрандиальной гликемии достигается также за счет торможения опорожнения желудка и замедления всасывания глюкозы [11]. Наличие рецепторов к ГПП-1 в подвздошной кишке приводит к замедлению опорожнения желудка вследствие активации афферентных волокон блуждающего нерва и пролонгированию чувства сытости, что способствует поддержанию исходной массы тела.

Таким образом, инактивация фермента ДПП-4 дает возможность реализовать свойства ГПП-1, что представляет собой путь восстановления нарушенной продукции инсулина и коррекции повышенного уровня глюкозагона – ключевых расстройств, которые лежат в основе глюкозотоксичности и вариабельности гликемии.

Согласно Консенсусу совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа (2011), применение ингибиторов ДПП-4 рекомендовано как на старте сахароснижающей терапии, так и на этапе интенсификации лечения.

бенностью является глюкозозависимость действия ГПП-1: при достижении уровня сахара крови около 4,5 ммоль/л инсулинстимулирующий эффект не реализуется [8, 9, 10].

Рецепторы к ГПП-1 обнаружены и в альфа-клетках поджелудочной железы, путем прямого действия на которые реализуется снижение секреции глюкозагона, что, в свою очередь, уменьшает продукцию глюкозы печенью. Важно, что и этот эффект глюкозозависим. Таким образом, действие ГПП-1 характеризуется двумя факторами защиты от гипогликемии: глюкозозависимой стимуляцией секреции инсулина и глюкозозависимым подавлением секреции глюкозагона [6, 9].

Приведенные выше свойства ингибиторов ДПП-4 дают основания для включения этого класса препаратов в официальные алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с СД 2 типа и, соответственно, активного использования в клинической практике. Согласно Консенсусу совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа (2011), применение ингибиторов ДПП-4 рекомендовано как на старте сахароснижающей терапии, так и на этапе интенсификации лечения [12].

Одним из препаратов, относящихся к классу ингибиторов ДПП-4,

Комплексный контроль без риска* 1-6

УВЕЛИЧЕНИЕ
СЕКРЕЦИИ
ИНСУЛИНА¹

УЛУЧШЕНИЕ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
К ИНСУЛИНУ²

СНИЖЕНИЕ
СЕКРЕЦИИ
ГЛЮКАГОНА¹

* без риска гипогликемий и набора массы тела⁶

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ГЛАВУС ГАЛУС[®]

Лекарственная форма. Выпалитин. Таблетки 50 мг.

Показания. Сахарный диабет 2 типа.

в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями; в комбинации с метформин в качестве начальной медикаментозной терапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины, тиазолидином или с инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами. **Противопоказания.** повышенная чувствительность к выпалитину и любым другим компонентам препарата. Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. **Способ применения и дозы.** Галvus принимают внутрь независимо от приема пищи. Режим дозирования препарата следует подобрать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. Рекомендуемая доза препарата при применении монотерапии или в составе двухкомпонентной комбинированной терапии (метформин, тиазолидинидин или инсулин), составляет 50 мг или 100 мг в сутки. У пациентов с более тяжелым течением сахарного диабета 2 типа, получающих лечение инсулином, Галvus рекомендуется применять в дозе 100 мг/сут. Дозу 50 мг/сут следует назначать в один прием утром. Дозу 100 мг/сут следует назначать по 50 мг 2 раза в сутки утром и вечером. При применении в составе двухкомпонентной комбинированной терапии производными сульфонилмочевины рекомендуемая доза Галвуса составляет 50 мг 1 раз в сутки утром. При назначении в комбинации с производными сульфонилмочевины эффективность терапии препаратом в дозе 100 мг/сут была сходной с дозой 50 мг/сут. При недостаточном клиническом эффекте на фоне применения максимальной рекомендуемой суточной дозы 100 мг для лучшего контроля гликемии возможно дополнительное назначение других гипогликемических препаратов: метформина, производных сульфонилмочевины, тиазолидинидина или инсулина.

Пациенты с нарушениями функции печени или почек. У больных с легкими нарушениями функции печени и почек не требуется коррекции режима дозирования препарата. **Пациенты в возрасте ≥ 65 лет.** У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования Галвуса. **С осторожностью.** Галvus не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, включая повышенную активность печеночных ферментов (АлТ или АсАт > 2,5 раза выше верхней границы нормы, 2,5х ВГН; с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек; с ферросоматозом галактозы, дефицитом галактозы или нарушением всасывания галактозы-галактозы; у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Перед назначением Галвуса, а также и регулярно в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в месяц) рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения печени на фоне применения Галвуса терапию препаратом следует немедленно прекратить. При необходимости инсулинотерапии Галvus применяют только в комбинации с инсулином. **Беременность и период лактации.** Достаточных данных по применению Галвуса у беременных женщин нет, в связи с чем препарат не следует применять при беременности и в период лактации. **Взаимодействие.** Галvus обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Клинического значимого взаимодействия Галвуса с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (тиаболидинидин, пилотанолоном, метформин, акарбозин, дигоксин, рамиприл, симvastатин, валсартан, варфарин) не установлено. **Побочные эффекты.** При применении Галвуса в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций были слабо выражены, имели временный характер и не требовали отмены терапии. Редко ангионевротический отек и нарушения функции печени (включая гепатит). Монотерапия. Часто: головкружение, тошнота, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. В комбинации с метформин. Часто: головная боль, тремор, головокружение, астения. В комбинации с тиазолидинидин. Часто: увеличение массы тела, периферические отеки. Иногда: головная боль, тошнота, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. По данным постмаркетинговых исследований: редко: гепатит (обратим при прекращении терапии); частота не известна: крапивница, панкреатит. **Формы выпуска.** Таблетки 50 мг по 7 или 14 шт. в блистере. 2, 4, 8, 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению. Новartis Фарма АГ, производится Новartis Фарма Швейцария.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГЛАВУС МЕТ ГАЛУС[®] МЕТ

Лекарственная форма.

Выпалитин+метформин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг. **Показания.** Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями); при недостаточной эффективности монотерапии выпалитином или метформин; у больных, ранее получавших комбинированную терапию выпалитином и метформин в виде монотерапии. Повышенная чувствительность к выпалитину или метформин или любым другим компонентам препарата. Почечная недостаточность или нарушения функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови: ≥1,5 мг/л (>135 мкмоль/л) для мужчин и ≥1,4 мг/л (>110 мкмоль/л) для женщин). **Противопоказания.** Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шока, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания). Острый или хронический сердечный недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шока), двукратная недостаточность. Нарушения функции печени. Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз) в сочетании с шоком или без таковой). **Диабетический кетоацидоз** должен корректироваться инсулинотерапией. **Лактация** (в том числе, в анамнезе). Препарат не назначается 2-4 суток перед хирургическими операциями, радиологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 2-4 суток после их проведения. **Беременность и период лактации.** Сахарный диабет 1 типа. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Соблюдение гипокалорийной диеты (меньше 1000 ккал/сут). Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Поскольку у пациентов с нарушениями функции печени в ряде случаев отмечался кетоацидоз, возможно являющийся одним из побочных эффектов метформина, Галvus Мет не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями печеночных биохимических показателей. **Способ применения и дозы.** Препарат принимают внутрь. Режим дозирования Галvus Мет следует назначать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении Галвуса Мет не следует превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу выпалитина (100 мг). Рекомендуемую начальную дозу Галвуса Мет следует подбирать, учитывая уже применявшееся у пациента схемы лечения выпалитином и/или метформин. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галvus Мет принимают во время еды. Начальная доза Галвуса Мет при неэффективности монотерапии выпалитином. Лечение Галвусом Мет можно начинать с одной таблетки выпалитина 50 мг/500 мг 2 раза в сутки. Начальная доза Галвуса Мет при неэффективности монотерапии метформин. В зависимости от дозы уже применяемого метформина, лечение Галвусом Мет можно начинать с одной таблетки выпалитина 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг 2 раза в сутки. Начальная доза Галвуса Мет у больных, ранее получавших комбинированную терапию выпалитином и метформин в виде отдельных таблеток. В зависимости от дозы уже применяемых выпалитина или метформина, лечение Галвусом Мет следует начинать с таблетки максимальной близкой по дозировке к существующему лечению 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг, и начинать по эффекту. Стартовая доза Галвуса Мет в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнениях. В качестве стартовой терапии Галvus Мет следует назначать в начальной дозе 50 мг+500 мг однократно в сутки и после оценки терапевтического эффекта постепенно титровать до 50 мг+1000 мг дважды в сутки. Пациенты с нарушением функции почек. Галvus Мет не следует применять у пациентов с тяжелой недостаточностью или с нарушенной функцией почек, при уровне креатинина сыворотки крови ≥1,5 мг/л (>135 мкмоль/л) для мужчин и ≥1,4 мг/л (>110 мкмоль/л) для женщин. Применение у пациентов в возрасте ≥65 лет. Метформин выводится почками. Применение у пациентов старше 65 лет часто означает снижение функции почек, данной категории больных Галvus Мет назначать в минимальной дозе, обеспечивающей нормализацию уровня глюкозы, только после определения КФ, для подтверждения нормальной функции почек. При применении препарата у этих пациентов необходимо регулярно контролировать функцию почек. Применение у пациентов в возрасте < 18 лет. Поскольку безопасность и эффективность Галвуса Мет у детей и подростков младше 18 лет не изучена, препарат не рекомендуется применять у данной категории больных. **С осторожностью.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной способностью развития лактоацидоза. **Беременность и период лактации.** В экспериментальных исследованиях при назначении выпалитина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызвал нарушения фертильности и раннего развития эмбриона и не оказал тератогенного действия на плод. При назначении выпалитина в комбинации с метформин в соотношении 1:10 также не было выявлено тератогенного действия на плод. Поскольку достаточных данных по применению Галвуса Мет у беременных женщин нет, препарат не следует применять при беременности. При нарушении обмена глюкозы у беременных женщин отмечается повышение риска развития врожденных аномалий, а также часто нольной заботливости и смертности. Для нормализации уровня глюкозы крови при беременности рекомендуется монотерапия инсулином. Поскольку неизвестно, выделяется ли выпалитин или метформин с грудным молоком у человека, Галvus Мет не следует применять в период лактации. **Взаимодействие.** Выпалитин. Клинического значимого взаимодействия выпалитина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (тиаболидинидин, пилотанолоном, метформин) или обладающих узким терапевтическим диапазоном (ацетилсалицилатом, дигоксин, рамиприл, симvastатин, валсартан, варфарин) не установлено. Метформин. Установлено взаимодействие со следующими препаратами: фуроземид, нифедипин, органические катионы, препараты, вызывающие гипергликемию, иодоконтрастные рентгеноконтрастные вещества, йота-2-симилгометимид, а также алкоголь (риск развития лактоацидоза). **Общие указания.** У пациентов, получающих инсулин, Галvus Мет не может заменить инсулин. **Побочные эффекты.** Часто: головная боль, головокружение, тремор. Побочные эффекты, связанные с приемом выпалитина. Часто: головокружение. Не часто: головная боль, запор, периферические отеки. Побочные эффекты, связанные с приемом метформина. Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита. Часто: метеоризм, привкус во рту. Очень редко: снижение всасывания витамина B12, пеллагра, нарушение биохимических показателей функции печени, кожные реакции (в частности, эритема, зуд, крапивница). По данным постмаркетинговых исследований: редко: гепатит (обратим при прекращении терапии), частота не известна: панкреатит, крапивница. **Формы выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг по 10 шт. в блистере. 1, 3, 6, 12, 18 или 36 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению. Новartis Фарма АГ, Швейцария, производится Новartis Фарма Швейцария.



ООО «Новartis Фарма»: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2; тел.: (495) 967 1270; факс: (495) 967 1268; www.novartis.ru

РУ Галvus АСР-008119/08 от 14.10.2008; РУ Галvus Мет АСР-001749/09 от 10.03.2009

1. Bala R, et al. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances insulin-like function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 1249-1255.
2. Ahren B, et al. Improved Meal-Related B-Glucose Function and Insulin Sensitivity by the Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Vildagliptin in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes Over 1 Year. Diabetes Care. 2005; 28: 1936-1940.
3. Bosi E, et al. Effects of Vildagliptin on Glucose Control Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Diets Care. 2003; 30: 890-895.
4. Rosenstock J, et al. Effects of the Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Vildagliptin on Incretin Hormones, Met Function, and Postprandial Glycemia in Subjects With Impaired Glucose Tolerance. Diabetes Care. 2008; 31: 30-35.
5. Matkalin N, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2006; 49: 2049-2057.
6. Ferrannini E, et al. 52-week efficacy and safety of vildagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes: mMetus vildagliptin inadequately controlled on metformin monotherapy. Diabetes, Obes, Metab. 2009; 11: 157-166.

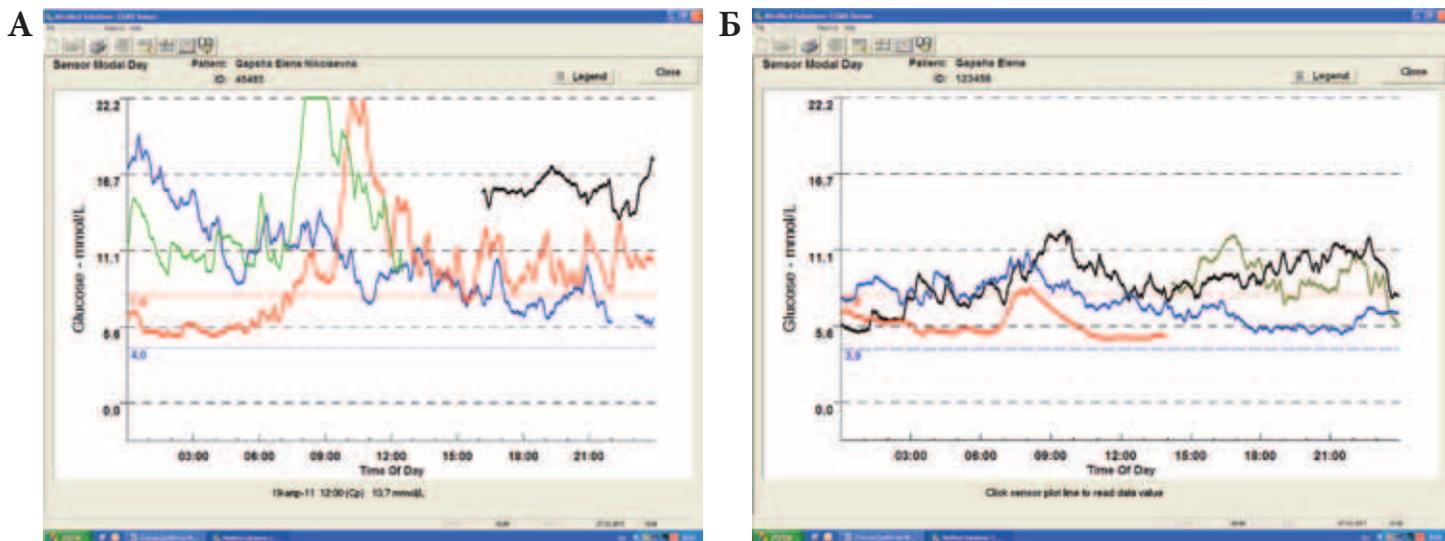


Рис. 1. Графики суточного мониторинга (CGMS) уровня глюкозы крови до исследования (А) и через 12 недель сахароснижающей терапии с добавлением вилдаглиптина (Б)

За первые 12 недель терапии с добавлением вилдаглиптина отмечено значительное снижение амплитуды колебаний гликемии — с 17,5 до 8,0 ммоль/л, уровня HbA1c — с 11 до 8,7%. При этом эпизодов гипогликемии зафиксировано не было.

является вилдаглиптин. Возможности применения ингибиторов ДПП-4 находятся в сфере научных интересов коллектива кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО, в связи с чем на кафедре проводилось наблюдательное исследование влияния вилдаглиптина на гликемический профиль пациентов с СД 2 типа.

Результаты исследования иллюстрирует клинический пример.

Пациентка К., 53 года.

Сахарный диабет диагностирован 8 лет назад. На момент обращения на кафедру эндокринологии и диабетологии РМАПО получала метформин 2000 мг/сут и гликлазид МВ 120 мг/сут. Уровень HbA1c составил 11,0%. Уровень гликемии натощак — 9,0 ммоль/л. Индекс массы тела (ИМТ) на момент

начала наблюдения равнялся 30 кг/м². По результатам CGMS в течение трех суток зафиксирован минимальный уровень сахара крови 4,5 ммоль/л, максимальный — 22,0 ммоль/л, амплитуда колебаний составила 17,5 ммоль/л. Время пребывания в состоянии гипергликемии составило 80% от всего времени исследования, нормогликемии — 20%.

Коррекция сахароснижающей терапии включала добавление к существующей схеме вилдаглиптина 50 мг 2 раза в день. Проводилась модификация образа жизни, режима питания и двигательной активности.

Результаты контрольного обследования через 12 недель свидетельствовали об улучшении состояния углеводного обмена: показатель гликемии натощак составил 7,2 ммоль/л, HbA1c — 8,7%. ИМТ оставался на прежнем уровне — 30 кг/м². По результатам CGMS был отмечен минимальный уровень сахара крови 4,5 ммоль/л, максимальный — 12,5 ммоль/л, амплитуда колебаний — 8,0 ммоль/л. Время пребывания в гипергликемии составило 42%, в нормогликемии — 58%, эпизодов гипогликемии не зафиксировано.

Графики суточного мониторинга уровня глюкозы крови до

исследования и через 12 недель представлены на рисунке 1.

Учитывая положительные результаты терапии с добавлением вилдаглиптина, было принято решение ее продолжить в течение еще одного 12-недельного периода. По результатам лабораторного исследования, проведенного в конце 2-го этапа лечения, отмечено снижение уровня HbA1c до 8,2%, гликемии натощак до 6,6 ммоль/л, гликемии через 2 часа после основных приемов пищи до 9,6 ммоль/л. Субъективно эпизодов гипогликемии пациентка не ощущала. ИМТ уменьшился до 29,0 кг/м².

Таким образом, у пациентки с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне приема максимальных доз метформина и сульфонилмочевины пролонгированного действия интенсификация сахароснижающей терапии ингибитором ДПП-4 привела к постепенному снижению уровня HbA1c на 2,8% за 24 недели. За первые 12 недель терапии отмечено значительное снижение амплитуды колебаний гликемии — с 17,5 до 8,0 ммоль/л. При этом эпизодов гипогликемии зафиксировано не было. За 24 недели сахароснижающей терапии с добавлением вилдаглиптина масса тела снизилась на 4,2 кг. 🌐



Российское научное медицинское общество терапевтов

2012

20-21 сентября, Новосибирск

III Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока

12-13 октября, Екатеринбург

I Съезд терапевтов Уральского федерального округа

8-10 ноября, Москва

VII Национальный конгресс терапевтов

С 2012 г. конгресс проходит в самом современном конгрессно-выставочном центре Москвы – «Крокус Экспо» по адресу: Москва, 65–66 км МКАД, Павильон № 3, 4-й этаж, зал № 20.

Теперь в
«Крокус
Экспо»!

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы.
- Бактериальные и вирусные инфекции.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний.

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Дирекция выставки:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 786-25-57
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

ТАБЛЕТА РОССИЙСКОГО ВРАЧА
**МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК**

Архивъ
• внутренней •
медицины



ГБОУ ДПО
РМАПО, кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Выбор пероральных сахароснижающих средств: современный взгляд на проблему

Д. м. н., проф. Т.Ю. ДЕМИДОВА

В статье рассматриваются преимущества комбинированной терапии сахарного диабета глибенкламидом и метформинном. К важнейшим преимуществам фиксированных комбинаций следует отнести низкие дозы каждого лекарственного компонента, без потери противодиабетической эффективности, существенное сокращение побочных эффектов со стороны ЖКТ, минимизацию рисков гипогликемических реакций и др. Фиксированная комбинация глибенкламида и метформина позволяет использовать простые, гибкие схемы терапии, повышает комплаентность больных, обеспечивает психологический комфорт и улучшает качество жизни.

Двадцать первый век ознаменовался глобальными изменениями в понимании этиологии, патогенеза и путей коррекции метаболических и других нарушений, характерных для сахарного диабета (СД) 2 типа, что поставило новые задачи перед учеными и клиницистами. Арсенал современных лекарственных средств, применяемых в клинической практике врачами-диабетологами, который включает традиционные, хорошо изученные пероральные сахароснижающие препараты (ПСП), в последние годы существенно расширился за счет нового класса гипогликемизирующих средств – инкретинов. Для лечения СД 2 типа были предложены лекарственные вещества, влияющие на семейство инкретиновых гормонов, которые вырабатываются в клетках тонкого

кишечника и активно участвуют в метаболизме углеводов. Терапия, основанная на инкретинах, оказывает в основном опосредованный эффект, повышая концентрацию и увеличивая продолжительность действия глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), уровень которого при СД 2 типа значительно снижен. Среди эффектов инкретиновых препаратов также следует указать глюкозозависимое изменение инсулинсекреторной активности бета-клеток, глюкозозависимое подавление гиперсекреции глюкагона на уровне альфа-клеток. Экспериментальные работы на животных моделях позволили предположить наличие разнообразных плейотропных эффектов на уровне почек и сердечно-сосудистой системы, что, безусловно, требует клинического подтверждения в человеческой

популяции. Более того, предполагается, что инкретиновые вещества способствуют восстановлению пула функционирующих бета-клеток поджелудочной железы и замедлению прогрессирования СД 2 типа, хотя делать серьезные клинические выводы рано, поскольку исследовательские программы еще не завершены. Расширение возможностей медикаментозного контроля течения СД 2 типа привело к переосмыслению целей и стратегии терапии и определению новых критериев выбора лекарственных препаратов. На сегодняшний день почти все международные алгоритмы терапии СД 2 типа включают инкретиновые препараты, однако в большинстве случаев они рекомендованы к применению в рамках комбинированной терапии на 2–3-м этапах интенсификации лечения. Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом, изданные в 2011 г., содержат рекомендации по применению этих веществ на самых ранних этапах медикаментозного лечения как в монотерапии, так и в комбинации с метформинном и даже инсулинотерапией, ставя перед врачом простую задачу адекватного выбора между традиционными, «старыми» препаратами и современным классом инкретинов. Вопрос о том, какой



медикаментозный подход является более эффективным и обоснованным, остается наиболее интересным и обсуждаемым во всем мире. Насколько обосновано стремительное и широкомасштабное вытеснение проверенных десятилетиями гипогликемизирующих агентов, сопряженное с удорожанием лечения, пока не совсем понятно, но с практической точки зрения нацеливает врачей на оценку индивидуальных потребностей пациента и возможных отдаленных преимуществ.

Обсуждая вопрос оптимального и пациент-ориентированного выбора лекарственной терапии, следует помнить, что СД 2 типа гетерогенен, а клиническая характеристика больных чрезвычайно разнообразна. Страдающие СД 2 типа пациенты могут быть как худыми, так и с ожирением, иметь преимущественные нарушения гликемии как натощак, так и постпрандиально или характеризоваться сочетанием обоих дефектов сразу. Известно, что при СД 2 типа может иметь место как достаточно высокая, так и низкая инсулиновая секреция при различной длительности заболевания, при этом инсулинорезистентность (ИР) тканей-мишеней может быть очень выраженной, хотя нередко у больных сохраняется высокая чувствительность к эффектам инсулина. Кроме того, существенно меняют портрет пациента такие факторы, как наличие или отсутствие сопутствующих факторов кардиоваскулярного риска (и особенно их количество), сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек, а также возраст и склонность к гипогликемическим реакциям. Таким образом, гетерогенность больных СД 2 типа предопределяет, что контроль течения этого серьезного, хронического, перманентно прогрессирующего заболевания не может быть обеспечен только благодаря универсальным эффектам какого-либо одного класса гипогликемизирующих препаратов. Выбор медикаментозной стратегии является сложной

комплексной задачей и должен опираться на данные долгосрочных наблюдений доказательной медицины как с позиции достигнутых результатов, так и исходя из динамики «суррогатных» параметров-маркеров формирования отдаленных осложнений.

Таким образом, комплексная терапия СД 2 типа должна быть адаптирована к потребностям каждого больного и учитывать его клинические особенности. Только такой путь может привести к улучшению результатов, уменьшить экономические потери и продлить жизнь больных, что и является основой современных международных алгоритмов лечения. Так, предложенные в последние годы алгоритмы достижения целевого гликемического контроля фокусируют внимание врачей на важности внедрения в клиническую практику программ по изменению образа жизни и снижению массы тела, которые необходимо инициировать в дебюте СД 2 типа и поддерживать на протяжении всех лет болезни. Рекомендации диетологов, адресованные пациентам с СД 2 типа, в первую очередь акцентируют внимание на важности контроля суточного количества калорий, размерах порций съедаемых продуктов и блюд, необходимости дробного приема пищи и лишь в последнюю очередь – на подсчете углеводов и учете их гликемического индекса. Однако, несмотря на несомненную эффективность снижения веса и приобщения к здоровому образу жизни, врачи-клиницисты вынуждены констатировать чрезвычайно низкий процент больных, достигающих серьезного результата и приверженных этим рекомендациям в течение длительного времени. В силу ряда причин пациенты с СД 2 типа с трудом модифицируют свой образ жизни, что приводит к быстрой декомпенсации углеводных нарушений, прогрессированию заболевания, а также к сосудистым и неврологическим нарушениям. В результате эксперты упраздняют этап немедикаментозной коррек-

Метформин и глибенкламид имеют наибольшую доказательную базу как по эффективности, так и по безопасности и наилучшее из всех пероральных сахароснижающих препаратов соотношение «эффективность – безопасность – стоимость лечения».

ции углеводных нарушений, отводя им лишь второстепенную роль, и настойчиво требуют раннего назначения медикаментозной терапии в целях профилактики диабетических осложнений и замедления прогрессирования СД.

С первого дня обнаружения сахарного диабета больным требуется обязательная медикаментозная поддержка. Препаратом выбора на первом этапе противодиабетической терапии во всем мире признан метформин, поскольку он обладает высокой эффективностью и безопасностью, положительным влиянием на вес, доказанной способностью снижать нежелательные сердечно-сосудистые исходы и целым рядом других потенциальных преимуществ. Арсенал первой линии терапии, предложенный российскими рекомендациями, значительно шире и наряду с метформином включает инкретиновые препараты обоих доступных классов. Российские эксперты выделили ключевые параметры, позволяющие индивидуализировать стратегию гипогликемизирующей терапии, четко обозначив критерии назначения монотерапии, комбинированных препаратов и инсулинотерапии как в дебюте болезни, так и на последующих этапах. Особое внимание уделено месту препаратов класса сульфонилмочевины (СМ), долгие годы занимавшие лидирующие позиции среди всех ПСП. С учетом возможности препаратов, стимулирующих секрецию инсулина, вызывать большую



вариабельность гликемического профиля, повышать риск гипогликемий, способствовать истощению бета-клеток, препараты СМ были смещены в градацию альтернативного выбора, особенно на ранних сроках СД 2 типа и при уровне HbA1c \leq 7,5%.

Однако такого мнения придерживаются не все эксперты международного уровня, что нашло отражение в соответствующих рекомендациях. Надо отметить, что эксперты Международной диабетической федерации (IDF) в декабре 2011 г., обновив свой алгоритм лечения СД 2 типа, указали на особое место препаратов СМ (ПСМ) и ингибитора альфа-гликозидазы в качестве терапии первой линии при невозможности применения метформина, вне зависимости от других факторов (рис.). Кроме того, следует отметить, что именно эта группа лекарственных препаратов осталась приоритетным выбором интенсификации терапии второй и третьей линии. Что же послужило основанием для такого неожиданного решения?

Первый аргумент – это, конечно, эпидемиологические данные, указывающие на стремительный прирост числа больных, страдающих этим комплексным, гетерогенным прогрессирующим заболеванием, которое требует комплексного контроля не только глюкозы крови, но и липидных параметров, артериального давления и тромботических факторов. На сегодняшний день в мире насчитывается более 500 млн больных (а через 10 лет, согласно прогнозам, их количество превысит 1 млрд), нуждающихся в качественном и интенсивном гликемическом контроле, включающем три параметра: уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы плазмы крови натощак (ГПН), постпрандиальной гликемии (ППГ) – с целью предотвращения развития микро- и макрососудистых осложнений. С увеличением распространенности СД 2 типа возрастает потребление ПСП, что будет ассоциировано с увеличением числа побочных эффектов, включая сопутствующие

заболевания (нарушение функции печени и почек, ССЗ), и неминуемо приведет к росту экономических затрат. Согласно данным, приведенным в отчетах центров США по контролю за отравлениями (Poison Control Centers USA), потребление ПСП выросло за период с 2001 по 2004 г. на 35%. Это требует особого внимания к изучению вопросов безопасности лекарственных средств, особенно относящихся к «новым», менее изученным классам, применительно ко всем системам органов.

Второй аргумент – это понимание реальной картины современной фармакотерапии СД 2 типа: из всех ПСП врачи-клиницисты наиболее часто назначают метформин и ПСМ. Как правило, международные эксперты по рациональному использованию лекарственных средств не рекомендуют спешить с включением принципиально новых препаратов в формулярные списки, за исключением тех редких ситуаций, когда новый препарат позволяет «произвести революцию» в терапии какого-либо заболевания. В значительной степени это обусловлено тем, что истинная безопасность фармакологического препарата может быть определена в среднем лишь спустя 10 лет его широкого применения в реальной медицинской практике. В перечне жизненно важных препаратов ВОЗ указаны только метформин и глибенкламид, а значит, именно они имеют наибольшую доказательную базу как по эффективности, так и по безопасности и наилучшее из всех ПСП соотношение «эффективность – безопасность – стоимость лечения». Действительно, наиболее цитируемое длительное проспективное независимое исследование в области СД 2 типа UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) оценивало клинические эффекты метформина и глибенкламида. Подчеркивается, что основные выводы и наиболее полные представления о возможностях контроля течения СД 2 типа были получены на фоне применения этих препаратов. Другое крупно-

масштабное исследование ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial), продолжительностью 5 лет, оценивавшее эффективность и безопасность метформина, глибенкламида и росиглитазона у больных СД 2 типа, также убедительно показало высокую эффективность двух «старых» препаратов и превосходящую безопасность в сравнении с «новым» росиглитазоном. Третий аргумент – важность достижения самого по себе хорошего гликемического контроля как наиболее доказанного способа предотвращения и замедления скорости прогрессии микро- и макрососудистых осложнений. Именно это положение имеет наивысший уровень доказательности и было подтверждено большим числом эпидемиологических, экспериментальных и клинических наблюдений. Данные многих исследований подтверждают факт этиологической и патогенетической взаимосвязи между гипергликемией и оксидативным стрессом, который представляется одной из основных причин развития макро- и микроангиопатических осложнений при СД 2 типа. Современные данные позволяют с уверенностью говорить, что гипергликемия, наряду со свободными жирными кислотами (СЖК) и инсулинорезистентностью, приводит к развитию оксидативного стресса, активации протеинкиназы-С (PKC) и активации рецепторов конечных продуктов гликирования (RAGE), что вызывает вазоконстрикцию, воспаление и тромбозы. Постоянно увеличивающаяся доказательная база убедительно подтверждает ассоциированность постпрандиальной гипергликемии с оксидативным стрессом, толщиной intima media сонных артерий и эндотелиальной дисфункцией, известных как маркеры сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Доказана также взаимосвязь постпрандиальной гипергликемии с ретинопатией, когнитивной дисфункцией у лиц пожилого возраста и некоторыми видами рака. Анализ 12 исследований с описанием показателей ГПН и 6 исследований, в которых

эндокринология



Рис. Алгоритм лечения СД 2 типа (IDF, 2011)

были представлены данные по ППГ, вновь продемонстрировал линейное, беспороговое повышение частоты развития ССЗ в зависимости от уровней ППГ, в то время как для ГПН был выявлен возможный порог ее влияния, равный 5,5 ммоль/л. Аналогично Балтиморское исследование старения (Baltimore Longitudinal Study of Aging), в которое было включено 1236 мужчин, находившихся под наблюдением 13,4 лет, выявило взаимосвязь между уровнями ГПН и ППГ с показателями смертности от всех причин. Было четко показано увеличение показателей смертности от всех причин при уровне ГПН выше 6,1 ммоль/л (110 мг%), но не при более низких уровнях, а также значительное возрастание риска при увеличении показателей ППГ более 7,8 ммоль/л (140 мг%). Кроме того, следует вновь вспомнить данные исследования UKPDS, доказавшего, что снижение уровня HbA1c на 1% сопряжено со снижением риска развития кумулятивных микрососудистых осложнений на 37% и инфаркта миокарда на 14%. Четвертый аспект связан с вопросом безопасности примене-

ния ПСП и инсулина с позиции их потенциального влияния не только на печень, почки и другие жизненно важные органы, но и на сердечно-сосудистую систему, прибавку массы тела, риски гипогликемических реакций. Анализируя профиль безопасности ключевых «старых» ПСП и инсулина, можно отметить, что каждый отдельный класс имеет свои наиболее ожидаемые нежелательные эффекты, среди которых в основном указываются гипогликемические реакции, повышение веса, сердечно-сосудистые риски или более специфические реакции. Однако подчеркивается наиболее важный аргумент: для «старых» ПСП побочные реакции хорошо изучены и почти все ожидаемы и предсказуемы, в то время как для «новых» ПСП инкретинового ряда могут быть непредвиденными, а потенциальные токсические эффекты – внезапными. Вот почему так важны долгосрочные исследовательские и наблюдательные программы, особенно для лекарственных препаратов с многочисленными потенциальными органами-мишенями, эффекты которых распространяются на

многочисленные гомеостатические системы. Так, например, росиглитазон, представитель группы тиазолидиндионов, имевший много потенциальных мишеней воздействия, находился в практическом применении около 8 лет, когда впервые в рамках долгосрочных клинических исследований был выявлен новый побочный эффект – остеопороз. В последующем было установлено, что этот эффект, характерный и для пиоглитазона, чаще развивается у женщин, сопряжен с повышением частоты переломов, преимущественно дистальных отделов верхних и нижних конечностей. Последующие метаанализы показали повышение риска развития инфаркта миокарда при лечении росиглитазоном и риска развития рака мочевого пузыря на фоне приема пиоглитазона. Надо отметить, что некоторые побочные эффекты ПСП могут быть особенно «разрушительными» у наиболее типичных больных СД 2 типа. Даже такие последствия, как гипогликемия, нарастание веса, не говоря об угрозе развития отеков, остеопороза, хронической сердечной недостаточности

эндокринология



Действие микронизированной формы глибенкламида начинается существенно быстрее, достигая C_{\max} в плазме уже через 30 мин после приема. Практически полная биодоступность микронизированной формы позволяет снизить суточную потребность в глибенкламиде на 30–40% и уменьшить риск развития гипогликемии.

(ХСН), очень неблагоприятны для больных СД 2 типа, чрезвычайно предрасположенных к сочетанной патологии. Понимая указанные выше аспекты, более предусмотрительно начинать лечение с наиболее изученных препаратов, имеющих не только хороший профиль безопасности, но и высочайшую гипогликемизирующую эффективность. Отмечается, что «новые» препараты не только не успели доказать свою долгосрочную безопасность, но и – что очень важно – не продемонстрировали превосходящий, более мощный гипогликемизирующий эффект по сравнению с традиционными, «старыми» ПСП. Эти выводы базируются на обзоре 216 контролируемых когортных исследований и 2 метаанализах, изучавших ПСП, представленные на рынке США. Для препаратов СМ, особенно глибенкламида, как наиболее мощного представителя этого класса, гипогликемические реакции являются наиболее частым побочным явлением, хотя тяжелые эпизоды гипогликемических реакций зарегистрированы не более чем у 1,9–3,5% больных, получающих ПСМ. Надо подчеркнуть, что серьезные последствия тяжелых гипогликемий – транзиторная гемиплегия, конвульсии, кардиальные аритмии и другие – преимущественно встречаются среди пациентов старшей и пожилой возрастной группы и при

длительном стаже СД 2 типа. Кроме того, идентифицированы другие причины гипогликемических реакций, такие как нарушение правил приема пищи, физическая активность, нарушения функции почек, потребление алкоголя, которые необходимо учитывать. Однако важно понимать, что мы имеем очень эффективные возможности минимизации гипогликемических реакций с помощью терапевтического обучения больных и самоконтроля глюкозы крови.

Пятый аргумент возвращает нас к современному пониманию патогенетической основы СД 2 типа, отражающей тенденцию к прогрессированию вне зависимости от качества и способа контроля модифицируемых факторов риска. Не вызывает сомнений перманентное усиление основных патологических дефектов, характерных для этого заболевания, что обуславливает ослабление качественного контроля гликемических параметров независимо от вида терапии и необходимость слежения за своевременной интенсификацией лечения. На сегодняшний день международные эксперты определили необходимость инициации комбинированной терапии при уровне $HbA_{1c} > 8,5\%$. Российские стандарты медицинской помощи при СД 2 типа также указывают на необходимость перехода на комбинированное лечение, однако при уровне HbA_{1c} от 7,6 до 9,0%, учитывая выраженность и скорость достижения желаемого гипогликемизирующего эффекта. Независимо от длительности СД и его отдаленных последствий, возраста больного и других факторов риска, особое внимание уделяется низкодозовым, фиксированным комбинациям, которые должны комплексно воздействовать на фундаментальные патогенетические дефекты, обеспечивать синергизм гипогликемизирующей эффективности, минимизировать нежелательные побочные явления. Потенциально возможно до 150 в той или иной мере эффективных комбинаций ПСП и инсулина, од-

нако как российские, так и международные эксперты, говоря о первом шаге интенсификации на второй линии терапии СД 2 типа, рациональными и приоритетными признают две комбинации ПСП: метформин + ПСМ и метформин + ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Однако эксперты IDF в своих последних рекомендациях 2011 г. (рис.) отдают предпочтение ПСМ, подчеркивая их значимость. В качестве альтернативы ПСМ указаны ингибиторы альфа-глюкозидазы и только потом ингибиторы ДПП-4.

Очевидно, что основные расхождения взглядов локализуются на этапах интенсификации лечения после неэффективности максимальных рекомендованных терапевтических доз метформина, в качестве дополнения или альтернативы метформину. Неоднозначность выбора первого шага интенсификации терапии предопределяет дилемма между ожиданием лучших исходов при применении «новых» инкретиновых веществ и предсказуемостью эффективности, безопасности и в целом позитивного прогноза как минимум на 5–10 лет при назначении ПСМ, что подтверждает обширная доказательная база. Какой из этих аргументов более весом, на сегодняшний день однозначно решить невозможно, потребуются длительные наблюдения, клинические исследования и накопление практического опыта.

Итак, на выбор способа коррекции СД 2 типа может повлиять множество факторов, начиная от важности модификации патогенетических дефектов – ИР и/или инсулинсекреторной способности бета-клеток, наличия весомой доказательной базы, вопросов безопасности и переносимости – до потребностей и желания пациента, учета способа введения вещества и даже экономических аспектов. Что считать оптимальным взвешенным выбором? Так, ключевым аргументом, положенным в основу Консенсуса по ведению пациентов с СД 2 типа Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) и Аме-



риканской диабетической ассоциации (ADA), выработанного еще в 2009 г. и подтвержденного в 2011 г., стало наличие достаточной доказательной (исследовательской) базы, подтверждающей преимущества и безопасность любого класса ПСП и инсулина с позиции отдаленных осложнений и продолжительности жизни. Таким образом, сколь заманчивыми ни казались бы возможные преимущества инновационных ПСП, их использование остается перспективной, требующей подтверждения практикой. На современном этапе в Европе и США подавляющее большинство пациентов продолжают лечиться проверенными и хорошо изученными «старыми» препаратами. Эксперты-диабетологи IDF, предлагая новый алгоритм лечения СД 2 типа в 2011 г., опираясь на обширный накопленный практический и научный потенциал, учитывая достижения последних лет, а также подтвержденный профиль безопасности всех современных гипогликемизирующих средств, вновь отдали предпочтение веществам с большой доказательной базой. Ключевым, приоритетным медикаментозным средством в дебюте СД 2 типа остается метформин, с учетом всех его положительных эффектов, а производные СМ – приоритетным классом ПСП для интенсификации лечения и перехода на комбинированную терапию на всех этапах контроля течения СД. Если учитывать вопросы безопасности лечения больных, достижения лучших отдаленных результатов, влияния на качество и продолжительность жизни, а также экономическую целесообразность, «старые» классические, традиционные препараты – метформин и производные СМ – остаются международным стандартом в лечении СД 2 типа, по крайней мере до тех пор, пока не станет доступна дополнительная информация о новых средствах и крупные исследования не продемонстрируют их более высокую эффективность по сравнению с традиционными препаратами.

В связи с этим хочется вновь привлечь внимание к наиболее часто используемому, самому мощному и самому изученному классу гипогликемических лекарственных средств – препаратам СМ, появившимся на рынке противодиабетических препаратов в 1960-е гг. и к настоящему времени прочно укрепившим свои позиции. Наряду с метформином ПСМ и сегодня занимают важное место в контроле течения СД 2 типа во всем мире, являются наиболее хорошо апробированными в условиях реальной клинической практики веществами. К основным достоинствам ПСМ относят быстрое и предсказуемое гипогликемическое действие, понятный механизм действия, опосредованный связыванием со специфическими рецепторами, небольшое количество побочных эффектов, способность снижать риски развития всех микрососудистых осложнений, а также выгодное соотношение «стоимость/эффект». Доступные на сегодняшний день данные доказательной медицины пока не продемонстрировали существенных преимуществ «новых» препаратов инкретиновых классов по влиянию на «суррогатные» промежуточные точки, а их влияние на «твердые» конечные точки (риски микро- и макрососудистых осложнений и их исходов, заболеваемость и смертность) не изучены (табл.). Группа ПСМ представлена на рынке большим количеством молекул, поэтому выбор среди них может вызывать определенные трудности. Основным органом-мишенью ПСМ, как известно, являются бета-клетки панкреатических островков, в плазматической мембране которых располагаются специфические рецепторы к сульфонилмочевине. Взаимодействие ПСМ с субъединицами этих специфических рецепторов приводит к закрытию указанных каналов, что ведет к прекращению трансмембранного потока ионов калия. Возникающая при этом деполяризация мембраны активирует потенциалзависимые

кальциевые каналы, поступление Ca^{2+} внутрь клеток увеличивается, что ведет к сокращению внутриклеточных миофибрилл и секреции инсулина, синтезированного ранее и накопленного в виде гранул. В настоящее время роль АТФ-зависимых K^+ -каналов считается ключевой в процессе регуляции инсулиновой секреции. Терапия ПСМ сопряжена с повышением чувствительности бета-клеток к глюкозному стимулу, что улучшает их функциональные свойства, уменьшая дефицит инсулина, способствует улучшению гликемического контроля. Однако разные ПСМ имеют разную аффинность к SUR1- и SUR2-рецепторам, различаются по биодоступности, скорости всасывания и элиминации. Эти фармакокинетические параметры определяют гипогликемизирующую активность, продолжительность действия, режим дозирования и безопасность.

В многочисленных исследованиях неоднократно сравнивались эффективность и безопасность отдельных секретогогов, однако только глибенкламид выделен ВОЗ и Минздравом России как наиболее рекомендованный к применению представитель ПСМ, сохранивший жизнь огромному количеству больных во всем мире. Глибенкламид действительно обладает уникальным механизмом действия, а также является единственным ПСМ, безопасность которого продемонстрирована при беременности. Имеющиеся данные также свидетельствуют о том, что он не проникает в молоко матери и безопасен для детей, находящихся на грудном вскармливании. Эффективность и безопасность глибенкламида были проверены многочисленными проспективными рандомизированными долгосрочными исследованиями в области СД 2 типа, впервые доказавшими дополнительное влияние глибенкламида на снижение микрососудистых осложнений при длительном применении. Даже монотерапия глибенкламидом на протяжении

эндокринология



Таблица. Достоинства и недостатки ПСП, применяемых для лечения СД 2 типа

Фармакологические классы/препараты	Снижение HbA1c/ Механизм действия	Достоинства	Недостатки
Бигуаниды (метформин)	1–2% Подавление продукции глюкозы печенью	Длительный опыт применения Нет прибавки веса Нет гипогликемий Вероятно, снижает риски сердечно-сосудистых событий (UKPDS)	Побочные эффекты со стороны ЖКТ Риск лактоацидоза (редко) Дефицит витамина B ₁₂ Много противопоказаний: ХБП, ацидоз, гипоксия, дегидратация и т.д.
Производные сульфонилмочевины	1–2% Повышение секреции инсулина	Длительный опыт применения Снижение микрососудистых осложнений (UKPDS)	Гипогликемия Прибавка в весе Непонятное влияние на ишемическое прекондиционирование Низкая долгосрочность эффектов
Меглитиниды (глиниды)	1–1,5% Повышение секреции инсулина	Снижение экскурсий ППП Гибкость дозировки	Гипогликемия Прибавка в весе Непонятное влияние на ишемическое прекондиционирование Частые визиты титрации
Тиазолидиндионы	0,5–1,4% Повышение чувствительности к инсулину	Нет гипогликемий Долгосрочность эффектов Повышение ХС ЛПВП Снижение ТГ (пиоглитазон) Потенциальное снижение риска ИБС (пиоглитазон)	Прибавка в весе Задержка жидкости/ХСН Переломы костей Повышение ХС ЛПНП (росиглитазон) Потенциальное повышение риска ИМ (росиглитазон) Потенциальное повышение риска рака мочевого пузыря (пиоглитазон)
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	0,5–0,8% Замедление переваривания/ всасывания углеводов в ЖКТ	Нет гипогликемий Снижение экскурсий ППП Потенциальное снижение риска ИБС Несистемное действие	Обычно умеренное снижение HbA1c Частые побочные эффекты со стороны ЖКТ Частые визиты титрации
Агонисты ГПП-1 рецепторов	0,5–1,0% Глюкозозависимое повышение секреции инсулина Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона Замедление опустошения желудка Повышение насыщения	Нет гипогликемий Снижение веса Потенциальное улучшение функции бета-клеток Потенциальное кардиопротективное действие	Побочные эффекты со стороны ЖКТ Потенциально – острый панкреатит С-клеточная гиперплазия/ медулярный рак щитовидной железы у животных Инъекционный путь введения Требуется обучение
Ингибиторы ДПП-4	0,5–0,8% Глюкозозависимое повышение секреции инсулина Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона	Нет гипогликемий Хорошо переносятся	Обычно умеренное снижение HbA1c Крапивница/сосудистый отек Потенциально – панкреатиты

многих десятилетий рассматривалась как приоритетное, порой единственно эффективное лечение. Наблюдательные исследовательские программы ADOPT (продолжительностью 5 лет) и UKPDS (продолжительностью 10 лет) подтвердили высокую эффективность и безопасность глибенкламида, а также метформина, в том числе и в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. Стоит напомнить, что последняя программа ADOPT, завершившая-

ся в 2005 г., доказала возможность с помощью глибенкламида быстро достигать целевых значений HbA1c < 7% и длительно – в течение 33 месяцев – поддерживать результат у пациентов с СД 2 типа. В этой же исследовательской программе было показано, что скорость ускользания гипогликемизирующей эффективности, согласно динамике уровней HbA1c, для глибенкламида составляет 0,24% в год (для сравнения: у метформина – 0,14% в год, лучшие результаты доказаны толь-

ко в отношении росиглитазона – 0,07% в год, однако он уже не рекомендован к клиническому применению в большинстве стран). В рамках исследования ADOPT было убедительно продемонстрировано, что количество нежелательных явлений, госпитализаций по любой причине, заболеваний периферических сосудов, фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, инсультов и даже смертность по любой причине при лечении глибенкламидом были абсолютно

Глибомет®

глибенкламид 2,5 мг + метформин 400 мг



**Влияет на основные звенья
патогенеза СД 2 типа**

БЛЕСТЯЩАЯ КОМБИНАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТА

На правах рекламы



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

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

Рег. уд.: П № 012183/01

Подробная информация по препарату содержится
в инструкции по медицинскому применению.
Информация для специалистов здравоохранения.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.



сопоставимы с таковыми на фоне метформина. Однако при лечении глибенкламидом сердечно-сосудистая заболеваемость фиксировалась достоверно реже, чем на фоне приема метформина, – 26 (1,8%) против 46 (3,2%), также было зарегистрировано меньше случаев развития ХСН – 3 (0,2%) против 12 (0,8%), $p < 0,05$ соответственно.

Следует отметить и избирательность действия глибенкламида в отношении поджелудочной железы: его сродство к АТФ-зависимым K^+ -каналам кардиомиоцитов более чем в 1000 раз ниже, чем к аналогичным каналам в бета-клетках поджелудочной железы, в связи с чем в дозах, применяемых для лечения СД 2 типа, он не оказывает неблагоприятного влияния на сердце. Напротив, в ряде работ показан кардиопротективный, антиаритмический эффект глибенкламида при ишемии или инфаркте миокарда, который связывают с его способностью предотвращать чрезмерную потерю K^+ кардиомиоцитами. Так, крупный австралийский ретроспективный анализ историй болезни 56 715 пациентов с острым инфарктом миокарда с СД 2 типа и без него показал, что частота фибрилляции желудочков у больных СД 2 типа, получавших глибенкламид, была такой же, как у пациентов без СД, – 11,8% и 11% соответственно, но меньшей, чем у пациентов, принимавших гликлазид и инсулин. В проспективном исследовании LAMBDA (Langendreer Myocardial Infarction and Blood Glucose in Diabetic Patients Assessment) продемонстрировано отсутствие негативного влияния глибенкламида на выживаемость больных СД 2 типа после перенесенного инфаркта миокарда. Кроме того, показано наличие у глибенкламида протективного эффекта в отношении поражений сосудистого эндотелия, вызванных гипергликемией. В дополнение к этому в 2007 г. был опубликован метаанализ 21 рандомизированного клинического исследования, проведенного за период 1966–2005 гг. Одной из целей метаанализа явилось сравнение безопаснос-

ти монотерапии глибенкламидом, другими секреторагогами и инсулином в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий. Авторами сделан вывод: применение глибенкламида не сопровождается повышением риска развития сердечно-сосудистых событий и смерти к концу периода наблюдения. Таким образом, было признано, что глибенкламид не обнаружил связи с риском развития сердечно-сосудистых событий, повышения смертности и является наиболее серьезно изученным и, вполне оправданно, наиболее часто назначаемым представителем класса СМ, доказавшим свою безопасность.

Более 10 лет назад в клиническую практику пришла микронизированная форма глибенкламида, обладающая лучшей – практически 100%-ной – биодоступностью (в отличие от 70% у своего немикронизированного предшественника), действие которого начинается существенно быстрее, достигая C_{max} в плазме уже через 30 мин после его приема. Микронизация способствует значительному увеличению растворимости молекулы глибенкламида и обеспечивает полное высвобождение действующего вещества в течение 5 мин после растворения, быстрое всасывание и возможность приема непосредственно перед едой. Практически полная биодоступность микронизированной формы позволяет снизить суточную потребность в глибенкламиде на 30–40% и уменьшить риск развития гипогликемии. При этом длительность гипогликемизирующего действия микронизированной формы (24 ч) аналогична таковой у кристаллического глибенкламида. В результате в большей степени достигается совпадение секреции инсулина и повышение гликемии после приема пищи, а значит, снижается риск гипогликемий, достигается большее удобство применения и комплаентность лечения.

В заключение следует подчеркнуть, что по совокупности данных на сегодняшний день приоритет отдается комбинированной терапии, что позволяет реализовать страте-

гию интенсивной терапии на более ранних этапах болезни и повышает возможности своевременного достижения целевого долгосрочного гликемического контроля. Кроме того, ранняя комбинированная терапия глибенкламидом (представителем класса СМ) и метформином приводит к комплексной коррекции различных патофизиологических нарушений, присущих СД 2 типа. Учитывая гетерогенную природу СД, прогрессирующий характер и множественность патогенетических дефектов, это является несомненным преимуществом. Фиксированная комбинация глибенкламида и метформина позволяет использовать простые, гибкие схемы терапии, повышает комплаентность больных, приверженность лечению, обеспечивает психологический комфорт и улучшает качество жизни. К важнейшим преимуществам фиксированных комбинаций следует отнести низкие дозы каждого лекарственного компонента без потери противодиабетической эффективности, существенное сокращение побочных эффектов со стороны ЖКТ и минимизацию рисков гипогликемических реакций, нарастания массы тела и др.

Таким образом, на современном этапе метформин и препараты СМ являются основой терапии СД 2 типа и представляют собой наиболее часто используемые классы противодиабетических препаратов, несмотря на появление в последние годы множества новых фармакологических средств, таких как ингибиторы альфа-глюкозидазы, тиазолидиндионы, агонисты ГПП-1 рецепторов и ингибиторы ДПП-4. Результаты долгосрочных клинических исследований и огромный опыт, приобретенный в рутинной практике, по-видимому, являются самыми надежными и наиболее обоснованными аргументами для выбора пациент-ориентированной медикаментозной терапии, позволяющими реально взвешивать соотношение «риск/эффект», а также оценивать преимущества и недостатки в отдаленной перспективе. ☺

эндокринология

Аппарат Полномочного Представителя Президента РФ в УФО
Министерство здравоохранения Свердловской области
ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

II научно-практическая конференция эндокринологов Уральского федерального округа

«Актуальные проблемы современной эндокринологии»

23 июня 2012 г.

Бизнес-центр «Палладиум»,
г. Екатеринбург, ул. Хохрякова, д. 10

В ПРОГРАММЕ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Сахарный диабет: осложнения
- Диабетическая ретинопатия
- Диабетическая стопа
- Эндокринная офтальмопатия
- Диабетическая полинейропатия
- Диабетическая ангиопатия
- Диабетическая нефропатия

Для участия в конференции приглашаются врачи-эндокринологи, офтальмологи, неврологи, терапевты, врачи общей практики, хирурги, нейроэндокринологи, педиатры, врачи клинической лабораторной диагностики ведущих клинических баз, поликлинических отделений и медицинских центров Уральского федерального округа.



Свердловская
область



Челябинская
область



Курганская
область



Тюменская
область



Ямало-Ненецкий
АО



Ханты-Мансийский
АО

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ:



УЧАСТИЕ В КОНФЕРЕНЦИИ БЕСПЛАТНОЕ.

В рамках конференции проводится выставочная экспозиция.

Для участников конференций организован кофе-брейк

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР :



Группа компаний «Медфорум»:
тел.: (495) 234-07-34, www.medconf.ru



¹ ФГБУ
«Поликлиника № 3»
УД Президента РФ,
г. Москва

² ФГБУ
«Центральная
клиническая
больница
с поликлиникой»
УД Президента РФ,
г. Москва

Мужской гипогонадизм в практике эндокринолога

К. м. н. О.В. КОНДРАШКИНА¹, к. м. н. Е.А. ЕРМАЧЕК¹,
к. м. н. И.И. ЗАХАРЬЯН²

В статье представлены данные, полученные при обследовании 148 мужчин с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. В исследовании было показано, что развитие ожирения и сахарного диабета может сопровождаться гипогонадизмом. Распространенность гипогонадизма составила 59%, из них у 38% пациентов компенсация углеводного обмена и коррекция ожирения привели к устранению гипогонадизма. Всего 36% мужчин являлись кандидатами на проведение андрогенной терапии.

Введение

Проблема нарушения механизмов регуляции энергетического баланса является предметом многочисленных научных и экспериментальных исследований [1]. Эти нарушения у лиц с метаболическим синдромом (МС) приводят к увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 2–3 раза, а риска развития сахарного диабета (СД) – в 5–9 раз [2]. При этом в последнее время все большее внимание уделяется роли гипогонадизма в развитии этих патологических механизмов [3]. К настоящему времени накоплены данные о сочетании и связи дефицита тестостерона с развитием висцерального ожирения [4], инсулинорезистентности, СД [5] и МС [6]. Однако степень выраженности

и распространенность гипогонадизма у мужчин с нарушением углеводного и жирового обмена в рамках обычной клинической практики в Российской Федерации изучены мало, что и явилось основанием для проведения данного исследования.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели было проведено одномоментное поперечное исследование для оценки распространенности и степени выраженности гипогонадизма у мужчин с нарушением углеводного и жирового обмена с дальнейшим проспективным исследованием когорты мужчин, получающих комбинированную терапию ожирения и нарушений углеводного обмена.

В исследование было включено 148 мужчин (возраст 40–80 лет) с нарушением углеводного и жирового обмена, наблюдавшихся в поликлинике. Критериев исключения предусмотрено не было. При проведении исследования оценивался анамнез и основные антропометрические параметры (индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), бедер (ОБ), их соотношение), проводилось сексологическое анкетирование при помощи опросника Международный индекс эректильной функции – 5 (МИЭФ-5).

Скрининг нарушений углеводного обмена осуществлялся путем проведения перорального глюкозотолерантного теста. Результаты теста оценивались в соответствии с международными рекомендациями. Показатели биохимического анализа крови (холестерин (норма 3,3–5,2 ммоль/л), триглицериды (ТГ, норма 0,1–2,2 ммоль/л), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП, норма 1,1–3,0 ммоль/л), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП, норма 1,15–2,6 ммоль/л)) определяли с помощью автоматического биохимического анализатора Automatic Analyzer 912 (“Boehringer Mannheim Hitachi”, Япония) с использованием стан-



дартных наборов (“Roche”, Германия).

Уровни общего простатспецифического антигена (оПСА, норма 0–4,0 нг/мл) определялись с помощью автоматической системы Architect (“Abbott”, США) методом хемилюминесценции.

Показатели клинического анализа крови (гемоглобин, гематокрит) определялись с помощью гематологического анализатора Beckman counter (“HMX”, Германия).

Уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ, норма 2,5–11,0 ЕД/л) и тестостерона (норма 12,0–33,3 нмоль/л) определялись с помощью автоматического анализатора Vitros Eci (“Johnson and Johnson”, Великобритания) методом усиленной хемилюминесценции, а уровень секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ, норма 12,9–61,7 пмоль/л) – с помощью автоматического хемилюминесцентного анализатора Autodelfia (“Wallac”, Финляндия). Уровень свободного тестостерона определялся расчетным методом с использованием номограммы по Vermeullen.

Для оценки инсулинорезистентности проводилось определение иммунореактивного инсулина (ИРИ, норма 2,3–26,4 мкЕд/мл) с помощью автоматического хемилюминесцентного анализатора Autodelfia (“Wallac”, Финляндия). Кровь для исследования забиралась в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

Терапия нарушений жирового и углеводного обмена проводилась в соответствии со «Стандартами оказания медицинской помощи амбулаторным пациентам Минздравсоцразвития РФ». Терапия гипогонадизма проводилась с использованием пролонгированного препарата тестостерона Небидо (“BayerHealthCare Pharmaceuticals”, Германия) в дозе 4,0 мл внутримышечно 1 раз в 12 недель.

Статистическая обработка полученных данных была проведена при помощи прикладных программ Statistica 6,0 с использованием непараметрических методов. Статистически значимыми счита-

ли различия при $p < 0,05$. Данные представлены в виде медиан, интерквартильных отрезков, а также процентилей.

Результаты и обсуждение

Распространенность гипогонадизма у мужчин с СД зависела от возраста пациентов и достигала 75% в старших возрастных группах (рис. 1).

Если у мужчин выявлялось ожирение, степень выраженности гипогонадизма увеличивалась (рис. 2), при этом уровень тестостерона снижался по мере увеличения ОТ (рис. 3).

Кроме того, была выявлена отрицательная корреляция между уровнями свободного тестостерона и ИРИ (рис. 4).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о негативном влиянии развития СД и ожирения на андрогенный статус мужчины, а дефицит тестостерона, в свою очередь, способствует развитию инсулинорезистентности, снижая чувствительность к эндогенному инсулину. Полученные результаты полностью согласуются с данными других исследователей. Так, по данным отечественных авторов, сахарный диабет и ожирение могут приводить к увеличению распространенности гипогонадизма у мужчин более чем в 2,5 раза по сравнению со здоровыми пациентами, и степень выраженности гипогонадизма будет зависеть от характера течения основного заболевания [7].

В связи с вышеуказанным, было исследовано влияние компенсации углеводного обмена и коррекции ожирения на параметры андрогенно-метаболического статуса у мужчин.

После проведенной терапии анализ полученных данных выявил статистически достоверное улучшение метаболических, клинических показателей и показателей половой функции. Так, масса тела, ИМТ, соотношение ОТ/ОБ у пациентов до начала терапии были достоверно выше, чем на фоне терапии. Уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и ТГ также достоверно снизились на фоне

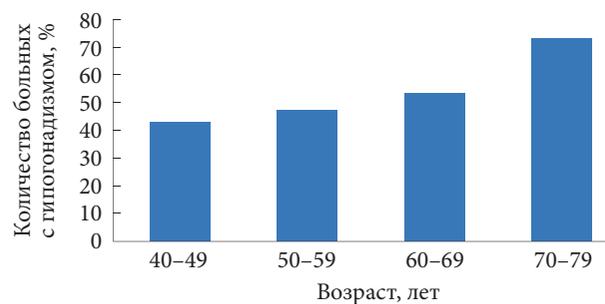


Рис. 1. Распространенность гипогонадизма у мужчин с СД 2 типа

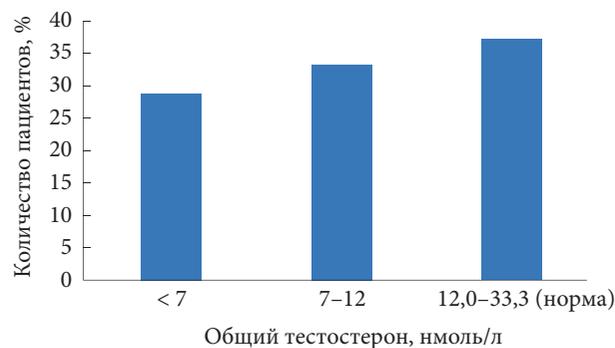


Рис. 2. Выраженность гипогонадизма у мужчин с ожирением

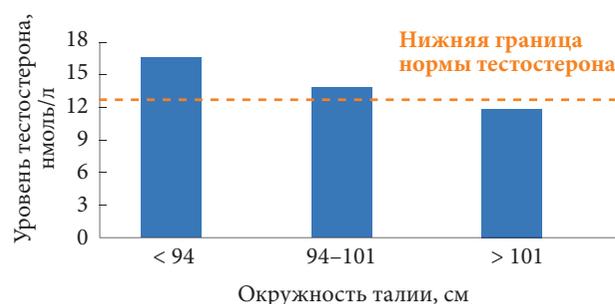


Рис. 3. Зависимость между окружностью талии и уровнем тестостерона

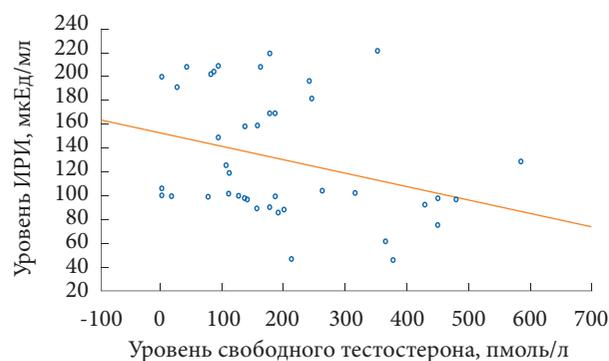


Рис. 4. Корреляция между уровнями свободного тестостерона и иммунореактивного инсулина (ИРИ)



Таблица 1. Клинические и метаболические показатели у пациентов на фоне терапии основного заболевания

Показатель	До терапии	На фоне терапии	p (критерий Вилкоксона)
ИМТ, кг/м ²	32 [30,5; 37,1]	31,1 [29,6; 36,3]	< 0,001
ОТ/ОБ	0,99 [0,92; 1,0]	0,98 [0,90; 1,0]	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л	6,1 [5,8; 7,0]	5,7 [5,1; 6,1]	< 0,001
ЛПВП, ммоль/л	2,3 [1,3; 3,4]	2,3 [1,0; 3,4]	0,33
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [1,9; 3,6]	2,4 [1,8; 3,3]	< 0,001
ТГ, ммоль/л	2,3 [1,3; 2,8]	2,0 [1,2; 2,7]	< 0,001
Балл ЭД по МИЭФ-5	15 [13; 18]	17 [15; 20]	< 0,001
Св. тестостерон, пмоль/л	150 [90; 210]	167,5 [90; 245]	< 0,01
СССГ, пмоль/л	31,7 [22,4; 52,8]	30,6 [23,6; 55,1]	0,12
ЛГ, ЕД/л	3,4 [3,3; 4,7]	3,5 [3,4; 4,7]	< 0,01

Таблица 2. Результаты динамического обследования пациентов на фоне терапии препаратом Небидо

Показатель	До терапии	На фоне терапии	p
ИМТ, кг/м ²	34 [32,8; 37,0]	32,4 [28,2; 35,4]	< 0,001
Св. тестостерон, пмоль/л	160 [95; 220]	450 [280; 520]	< 0,001
оПСА, нг/мл	0,5 [0,1; 0,9]	0,8 [0,5; 1,3]	< 0,001
Гемоглобин, г/л	142 [136; 158]	149 [143; 168]	< 0,001
Распространенность ЭД, %	100	24	< 0,01

проведенной терапии. При этом не было выявлено достоверных различий между уровнями холестерина ЛПВП до лечения и на фоне лечения.

Средний балл эректильной функции по МИЭФ-5 у пациентов до лечения был достоверно ниже, чем на фоне лечения. На фоне терапии уровни ЛГ и свободного тестостерона достоверно возросли, а в изменении уровней СССГ достоверных различий выявлено не было. Изменения клинических и метаболических показателей до лечения и на фоне лечения представлены в таблице 1.

Полученные результаты свидетельствуют о разнонаправленном положительном влиянии терапии основного заболевания при гипогонадизме. Однако в ряде случаев только компенсацией углеводного

обмена и ожирения гипогонадизм устранить не удастся, что обусловлено поздними осложнениями СД и пожилым возрастом мужчин. Такие пациенты являются кандидатами на проведение андрогенной терапии. Всего в нашем исследовании гипогонадизм был выявлен в 59% случаев (87 из 148 мужчин), компенсация углеводного обмена и коррекция ожирения привели к устранению гипогонадизма у 38% (33 пациента из 87) из них.

Таким образом, 36% (54 человека из 148) всех мужчин, включенных в исследование, имели показания для проведения андрогенной терапии, несмотря на терапию основного заболевания. 29 пациентам был назначен препарат Небидо в качестве постоянной терапии, срок наблюдения за пациентами

составил 1 год. Результаты обследования мужчин в динамике представлены в таблице 2.

На фоне андрогенной терапии произошло полное устранение гипогонадизма, что сопровождалось дальнейшим снижением массы тела и улучшением эректильной функции, вплоть до устранения эректильной дисфункции (ЭД) у 76% мужчин. Проводимая терапия сопровождалась повышением уровней гемоглобина и оПСА, однако увеличение данных показателей являлось клинически незначимым и не требовало отмены терапии. В целом препарат отличался хорошей переносимостью и удобством для пациента, что позволяет рекомендовать его для применения в поликлинической практике.

Выводы

1. Нарушения углеводного и жирового обмена приводят к развитию гипогонадизма, распространенность которого при сахарном диабете достигает 75% и который, в свою очередь, усугубляет метаболические нарушения, что требует лечения как основного заболевания, так и гипогонадизма.
2. Проводимая терапия нарушениями углеводного и жирового обмена позволяет устранить гипогонадизм почти у 40% пациентов, что также приводит к нормализации их половой функции.
3. Поскольку установлено негативное влияние гипогонадизма на развитие метаболических нарушений, пациенты с сохраняющимися признаками гипогонадизма на фоне лечения основного заболевания являются кандидатами на проведение андрогенной терапии, что обуславливает необходимость привлечения андролога к ведению таких пациентов в амбулаторной поликлинической практике.
4. Используемый в исследовании препарат пролонгированного тестостерона Небидо показал высокую эффективность и безопасность в лечении мужского гипогонадизма и может быть рекомендован к применению в поликлинической практике. 🌐

НЕБИДО®

тестостерон ундеканонат

Живи в полную силу



**Для восстановления
физиологического уровня
тестостерона**

4 инъекции в год*
***раз в 10–14 нед.**



Раствор для внутримышечного введения 250 мг/мл
(в ампуле содержится 1000 мг тестостерона ундеканата)

Показания: недостаточность тестостерона при первичном и вторичном гипогонадизме у мужчин.

Противопоказания: андрогенозависимая карцинома простаты или молочной железы у мужчин; гиперкальциемия, сопутствующая злокачественным опухолям; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Небидо® противопоказан женщинам. У пациентов с синдромом апноэ препарат следует применять с осторожностью. **Способ применения и дозы:** интервал между инъекциями должен оставаться в пределах рекомендуемого диапазона в 10 – 14 недель. Нельзя смешивать Небидо® с другими лекарственными средствами. Небидо® предназначен только для внутримышечных инъекций. **Побочные эффекты:** при использовании Небидо® наиболее часто отмечались такие побочные реакции, как: диарея, болевой синдром, головокружение, повышенное потоотделение, нарушения дыхания, акне, гинекомастия, зуд, кожные нарушения, боль в яичках, заболевания простаты, местные реакции на введение препарата. Подробная информация содержится в инструкции по применению. Актуальная версия инструкции от 29.10.2008. **Регистрационный номер** ЛС 001028

Телефон доверия по вопросам
мужского здоровья:

8-800-200-20-15

ЗАО «БАЙЕР»

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02

Москва	(495) 231 12 00	Казань	(843) 267 61 27	Хабаровск	(4212) 75 56 96
Санкт-Петербург	(812) 331 36 00	Екатеринбург	(343) 378 41 26	Отдел оптовых продаж	(495) 231 12 00
Ростов-на-Дону	(863) 206 20 47	Новосибирск	(383) 222 18 97	Аптечный склад	(495) 232 62 60

www.bayerhealthcare.ru

www.prodlisex.ru



Bayer HealthCare

Реклама

L.RU.GW.12.2011.0072



¹ ГБУЗ «ГКБ № 63
ДЗМ», Москва

² ГБОУ ВПО
«МГМСУ»
Минздравсоц-
развития России

Нейротропная терапия диабетической автономной кардионейропатии

К. м. н. С.В. КАКОРИН¹, К.Н. АБЛИНА²,
д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН²

Диабетическая автономная кардионейропатия снижает качество жизни больных, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и фатальных исходов. Очень важны своевременная диагностика и лечение диабетической полинейропатии. Результатами клинических исследований убедительно доказано положительное терапевтическое действие витаминов группы В при диабетической полинейропатии, применение которых улучшает функцию соматических и вегетативных нервных волокон. Препараты Мильгамма и Мильгамма композитум обладают комплексным действием, влияющим на регенерацию нервной ткани и скорость проведения нервного импульса. В клинической практике больные сахарным диабетом с диабетической полинейропатией отмечают уменьшение интенсивности болей в нижних конечностях после курса лечения препаратами Мильгамма и Мильгамма композитум.

Введение

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2 типа распространяется с катастрофической быстротой, превратившись в настоящую эпидемию XXI века. В своем докладе на 71-м Ежегодном конгрессе Американской диабетической ассоциации (ADA) Э. Майер-Дэвис

(Elizabeth J. Mayer-Davis), президент ADA по вопросам общественного здоровья и образования, привела данные исследований, согласно которым эксперты прогнозируют, что каждый третий человек, рожденный после 2000 г., заболеет сахарным диабетом [1]. В Российской Федерации, по

данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, за 10 лет заболеваемость СД 2 типа возросла на 50% и на 1 января 2010 г. составила 3 млн 121 тыс. больных [2].

Установлено, что при СД 2 типа частота развития сердечно-сосудистых заболеваний в 3–4 раза выше, чем в общей популяции. Данными многочисленных исследований подтверждено частое сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и СД 2 типа. Получены доказательства отчетливо выраженной двусторонней причинно-следственной связи между ними и достоверного ухудшения прогноза больного, страдающего СД 2 типа и ХСН.

В основе развития сердечно-сосудистой патологии лежат вторичные метаболические нарушения, возникающие вследствие длительной декомпенсации СД 2 типа. Ключевым этиологическим фактором СД 2 типа является инсулинорезистентность (ИР), которая усугубляет



губляется при острых состояниях (инфаркт миокарда) и развитии ХСН. Снижение действия инсулина на жировую ткань приводит к повышению содержания свободных жирных кислот и увеличению их поступления в клетки миокарда, что вызывает сдвиг метаболизма в сторону потребления жирных кислот.

К основным патогенетическим механизмам развития заболелаваний сердечно-сосудистой системы у больных СД 2 типа относят гипергликемию, дисфункцию эндотелия, нарушение реологических свойств крови и липидного обмена, гиперинсулинемию, инсулинорезистентность, генетические факторы, гипертонию, табакокурение и др.

Кроме того, СД 2 типа является причиной непосредственного поражения сердечной мышцы – диабетической кардиомиопатии, приводящей к нарушению функции левого желудочка и развитию сердечной недостаточности. Поражение миокарда при СД 2 типа определяется не только атеросклерозом коронарных артерий, но и специфическими изменениями сердечной мышцы, связанными с микроангиопатией и нейропатией.

Клиника и диагностика ДАКН

Диабетическая автономная кардиальная нейропатия (ДАКН) оказывает существенное воздействие на клиническую картину и прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости при СД 2 типа. В основе ДАКН лежат процессы денервации сердца и сосудов. Кардиальная автономная нейропатия – позднее осложнение СД 2 типа, которое ухудшает качество жизни пациентов и повышает риск внезапной смерти. Тесная связь между ДАКН и уровнем смертности подтверждена в большом числе публикаций. В популяционном исследовании Hoorn у больных СД 2 типа с нарушениями вследствие ДАКН вегетативными функциями риск смерти был почти в два раза выше, чем у пациентов с СД 2 типа, не страдающих ДАКН.

Данные о распространенности ДАКН варьируются в зависимости от характеристик исследуемых групп и критериев оценки патологического состояния. Выраженность ДАКН коррелирует с диабетической периферической полинейропатией [3]. Клинические проявления диабетической автономной нейропатии многообразны и определяются преимущественным поражением тех или иных отделов автономной нервной системы. Помимо симптомов ДАКН возникают признаки нарушения функции желудочно-кишечного тракта, потовых желез, урогенитальные и другие нарушения.

Анализ историй болезни пациентов с СД 2 типа, наблюдавшихся в течение 1–16 лет, показал, что при наличии ДАКН имеется более высокий риск внезапной смерти. Наиболее опасным проявлением ДАКН является бессимптомная ишемия миокарда. Так, среди пациентов с СД, участвовавших в наблюдательной программе, лишь у 10% больных не была выявлена автономная нейропатия, а у 20% пациентов с ДАКН была диагностирована безболевого ишемия миокарда.

Согласно данным литературы, ДАКН ухудшает прогноз жизни, увеличивает риск внезапной смерти вследствие фатальных нарушений ритма, безболевого инфаркта миокарда. У больных с ХСН и СД 2 типа риск развития инфаркта миокарда значительно выше при наличии ДАКН.

Клиническими проявлениями ДАКН являются тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм, аритмии, ортостатическая гипотензия, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения на электрокардиограмме (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдодокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, отечный синдром.

Один из методов диагностики ДАКН – исследование кардиоваскулярных рефлексов (5 стандартных тестов по Ewing) – включает изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при медленном глубоком дыхании (6 за 1 мин), тест Вальсальвы, тест Шелонга (ортостатическая проба), тест 30:15 (соотношение интервала R–R при 30-м к 15-му сердечному сокращению после вставания), пробу с изометрической нагрузкой. Из всех пяти стандартных тестов диагностическая чувствительность оценки респираторной аритмии наиболее высока. В диагностике диабетической автономной нейропатии также используются исследование variability ритма сердца (анализ временных, частотных характеристик ритма), изменение скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT, радионуклидное сканирование адренергических нейронов миокарда.

Поражение симпатического отдела вегетативной нервной системы выявляется при радионуклидном

Кардиальная автономная нейропатия – позднее осложнение СД 2 типа, которое ухудшает качество жизни пациентов и повышает риск внезапной смерти. В основе ДАКН лежат процессы денервации сердца и сосудов.

сканировании адренергических нейронов миокарда. Для сканирования используется аналог гуанетидина метайод-бензилгуанидин (MIBG), который участвует в поглощении норадреналина в симпатических постганглионарных нейронах. Снижение уровня поглощения или патологическое распределение поглощаемого MIBG служит ранним признаком поражения адренергической иннервации миокарда. MIBG-сцинтиграфия также может использоваться



для мониторинга эффективности проводимой терапии. Однако применение метода MIBG-сцинтиграфии ограничено по причине его высокой стоимости.

Патогенез ДАКН

Развитие диабетической нейропатии, как дистальной периферической полинейропатии, так и автономной кардионейропатии, является следствием многофакторных причин, среди которых ведущую роль играет глюкозотоксичность.

В основе патогенеза нейропатии лежат две взаимодополняющие теории: метаболическая и микрососудистая, согласно которым все изменения индуцируются хронической гипергликемией.

Метаболическая теория развития диабетической нейропатии базируется на гипотезе о решающей роли следующих процессов:

- активация полиолового пути обмена глюкозы, что сопровождается значительным повышением синтеза сорбитола, а также накоплением сорбитола и образующейся из него фруктозы, которые не способны преодолеть клеточную мембрану. В результате происходит повреждение клеток за счет внутриклеточной гиперосмолярности и связанной с ней гипергидратации;
- угнетение продукции оксида азота (оказывает выраженное релаксирующее действие на сосуды), являющегося следствием увеличения в мембранах и клетках уровня свободных радикалов, активации протеинкиназы С.

На фоне этих процессов происходят следующие изменения:

- снижение концентрации миоинозитола (энергетический источник нейронов), в результате чего развивается демиелинизация нервных волокон и снижается скорость проведения нервного импульса;
- снижение Na-K-АТФ-азной активности (также приводит к демиелинизации нервных волокон и снижению передачи нервного импульса по волокну);

- изменение метаболизма фосфоинозитида, что также ведет к снижению скорости проведения нервного импульса;
- неферментное гликирование белков, нарушение синтеза липидов в миелиновой оболочке и дефицит поступления витаминов группы В при СД могут в комплексе приводить к демиелинизации и снижению интраневрального кровотока;
- нарушение образования факторов роста (защищают нейроны от поражения и способствуют их регенерации и увеличению плотности нервных волокон; недостаток факторов роста ведет к аксонопатии) [4, 5].

В основе микрососудистой теории лежит гипотеза гипоксии – ишемии нервной ткани, вследствие чего развивается микроангиопатия *vasa nervorum* и происходит ряд реологических изменений. Конечные продукты гликирования индуцируют развитие нейропатии путем индукции микроангиопатии аксональных сосудов (*vasa nervorum*), гликирования протеинов миелиновой оболочки, гликирования внутриаксональных протеинов.

Лечение ДАКН

Гликемический контроль и феномен метаболической памяти

Исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998) и DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, 1993) доказали зависимость развития осложнений СД от длительности заболевания и компенсации углеводного обмена. Давность течения СД и неудовлетворительная компенсация нарушенного углеводного обмена повышают частоту развития и тяжесть клинических проявлений диабетической кардиальной нейропатии. Диагностировать и начинать лечение нарушений углеводного обмена необходимо как можно раньше, особенно учитывая феномен метаболической памяти. Установление надлежащего гликемического контроля у пациентов с диабетом не приводит к

незамедлительному ослаблению прогрессирования микрососудистых осложнений, а польза от такого режима лечения наблюдается только на период контролирования уровня глюкозы крови. Феномен метаболической памяти обнаруживается на ранних стадиях сахарного диабета, и гликемический контроль, начатый до проявления очевидных патологических изменений, имеет выраженный долгосрочный эффект.

Феномен метаболической памяти неоднократно моделировался на животных. В частности, у собак при нормализации гипергликемии микрососудистые осложнения диабета продолжали прогрессировать в течение 6 месяцев. В этот период у животных определяли усиление активности протеинкиназы С, неферментативного гликирования белков, усиление окислительного стресса, которые вызывают в том числе метаболические нарушения в нейронах и оболочках нервных клеток. Таким образом, в эксперименте было показано, что основным условием лечения и профилактики осложнений СД 2 типа является стойкая компенсация углеводного обмена. Тем не менее врачебная практика показывает, что даже тщательный контроль гликемии не всегда препятствует развитию осложнений.

Патогенетическая терапия ДАКН

Одними из первых проявлений диабетических осложнений являются симптомы периферической нейропатии. Сегодня доступен довольно широкий спектр патогенетических средств для лечения диабетической нейропатии: антиоксидантные препараты и метаболические средства. Терапия диабетических осложнений всегда сопровождается назначением нейротропных препаратов, среди которых основное место занимают витамины группы В. На основании результатов многочисленных экспериментальных и клинических исследований доказано, что между распределением тиамин в глюкозозависимых клетках и расщепле-

эндокринология



нием глюкозы существует непосредственная взаимосвязь [6, 7]. Прогрессирование осложнений СД связано с дефицитом тиамин. В ряде научных исследований показано, что снижение концентрации тиамин в плазме отмечается у 80% больных СД. Объяснение этому находят в увеличении почечного клиренса тиамин и его метаболитов. Повышение клиренса тиамин и его производных связано со снижением реабсорбции этого витамина эпителием проксимальных канальцев нефрона. Это обусловлено блокированием экспрессии генов, ответственных за кодирование и воспроизведение белков-переносчиков тиамин, продуктами гексозаминового пути утилизации глюкозы, характерного для СД [8]. Нарастает ухудшение нервной проводимости, аксонального транспорта, водного клеточного баланса; происходят структурные изменения в нервной ткани. Итогом является нарушение структуры и функции нервной ткани.

Гипергликемия является следствием абсолютного (при СД 1 типа) или относительного (при СД 2 типа) дефицита инсулина. Огромную роль играет формирование инсулинорезистентности в инсулинзависимых органах (печень, гладкие мышцы, жировая ткань) [9]. Утилизация глюкозы в инсулинзависимых тканях – печени, жировой ткани, гладких мышцах – осуществляется при участии инсулина. Связываясь со специфическим рецептором на поверхности клеточной мембраны, инсулин способствует экспрессии глюкозных транспортеров (ГЛЮТ) – ГЛЮТ-4 в мышечной и жировой ткани – и поступлению глюкозы внутрь клетки. Инсулиннезависимые ткани (эндотелий сосудистой стенки, нервная ткань, хрусталик) также используют глюкозу в качестве энергетического субстрата. В нервные клетки поступление глюкозы осуществляется по градиенту концентрации и не зависит от уровня инсулина. При гипергликемии в нервных клетках происходит активация аль-

тернативного полиолового пути. Это приводит к повышенному образованию сорбитола. Именно внутриклеточное накопление сорбитола играет ключевую роль в развитии повреждений нервной системы при СД. При активации полиолового пути обмена глюкозы происходит истощение запасов «вторичного мессенджера» – миоинозитола, также наблюдается дефицит тиамин. Результаты исследований свидетельствуют о недостатке тиамин и повышенной потребности в нем при СД. Дефицит тиамин связан с увеличением концентрации в плазме крови маркеров эндотелиальной дисфункции. Отмечается повышенное выделение малонового диальдегида из мембран эритроцитов пациентов с СД. Происходит также снижение содержания глутатиона в эритроцитах таких пациентов, что приводит к нарушению защиты клетки от оксидативного стресса, наблюдается усиление перекисного окисления липидов, отмечается недостаточная элиминация свободных радикалов. Величина продукции супероксидного аниона у больных СД коррелирует с содержанием глюкозы в плазме крови и уровнем гликозилированных протеинов [10].

Преимущества нейротропных комплексов в терапии диабетической полинейропатии

Наиболее перспективными направлениями в лечении диабетической полинейропатии следует считать применение средств, действие которых затрагивает и патогенетические механизмы, и клинические проявления нейропатии. Ранее было отмечено терапевтическое воздействие витаминов группы В на регенерацию поврежденных нервов. При экспериментальной гипергликемии в них, в первую очередь, нарушается обмен миелина за счет активации фосфолипазы А. Эти изменения приводят к поражению миелиновой оболочки нейронов. Одновременное применение тиамин, пиридоксин и цианокобаламин сопровождалось ослаблением и

замедлением проявлений неврологической симптоматики [11]. Однако при пероральном приеме водорастворимого тиамин его абсорбция ограничена, что связано с транспортными механизмами слизистой оболочки кишечника. Лечение диабетической нейропатии препаратами витаминов группы В имеет длительную историю, насчитывающую несколько десятилетий. Важное открытие было сделано в 1952 г. японскими учеными, которые, изучая механизмы проникновения тиамин в клетку и его биотрансформацию в организме, синтезировали липофильное соединение бенфотиамин, не разрушающийся тиаминазой кишечника, полностью всасывающийся в кровь и длительно циркулирующий в организме. Бенфотиамин благодаря своим жирорастворимым свойствам беспрепятственно проникает через гематоневральный барьер, а также через липофильную оболочку нервных клеток. Внутри клеток бенфотиамин быстрее превращается в тиамин пирофосфат, который способствует энергетически оптимальной утилизации глюкозы.

Вся группа жирорастворимых тиамин была названа аллитиаминами. Среди них наибольшей биодоступностью и способностью проникать в клетку обладал бенфотиамин.

Давность течения СД и неудовлетворительная компенсация нарушенного углеводного обмена повышают частоту развития и тяжесть клинических проявлений диабетической кардиальной нейропатии. Диагностировать и начинать лечение нарушений углеводного обмена необходимо как можно раньше, особенно учитывая феномен метаболической памяти.



Мильгамма композитум, в состав которой входят бенфотиамин и пиридоксин, представляет собой класс препаратов, направленных на обрывание механизмов гипергликемической памяти.

Как показали К. Schreeb и соавт., уровень тиамин в плазме примерно в 5–6 раз выше при введении бенфотиамин, чем после использования водорастворимой формы препарата [12, 13]. Абсолютная биодоступность бенфотиамин по прошествии недели была в 3,6 раза выше по сравнению с тиамин. Более того, среди липофильных производных витамина В₁ бенфотиамин имеет самую высокую биодоступность. Проникая в нервную ткань, бенфотиамин активирует фермент деградации глюкозы – транскетолазу, а пиридоксин напрямую препятствует избыточному образованию конечных продуктов гликирования в нервной ткани.

Таким образом, можно утверждать, что Мильгамма композитум, в состав которой входят бенфотиамин и пиридоксин, представляет собой класс препаратов, направленных на обрывание механизмов гипергликемической памяти.

Были проведены исследования, показавшие влияние бенфотиамин на уровень образования конечных продуктов гликирования. Несколько рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований были предприняты с целью изучения эффективности препарата Мильгамма композитум. Было показано, что прием препарата Мильгамма композитум по 3 драже в день в течение 3 недель приводил к значительному, по сравнению с группой плацебо, снижению интенсивности болевых ощущений и улучшению показателей порога вибрационной чувствительности

[14]. В другом исследовании было рассмотрено влияние препарата на функцию нерва по результатам оценки электрофизиологических параметров. В группе пациентов, прошедших лечение препаратом Мильгамма композитум в течение 12 недель, отмечалось достоверное увеличение скорости распространения возбуждения по малоберцовому нерву [15].

Установлено, что помимо повышения скорости проведения нервного импульса бенфотиамин и пиридоксин при сочетании оказывают антиноцицептивное действие. Возможной точкой приложения действия этой комбинации являются непосредственно болевые рецепторы, чувствительность которых изменяется под влиянием различных тканевых гормонов (в частности брадикинина) и нейропептидов.

Бенфотиамин в нервной ткани способствует повышению активности ферментных систем и нейтрализации конечных продуктов гликирования, оказывает положительное влияние на дегенеративные процессы в нервном волокне. Пиридоксин также участвует в метаболизме протеина (синтез норадреналина и серотонина) и частично в метаболизме жировой ткани [7].

Витамины группы В действуют в организме в «ансамбле», поэтому с практической точки зрения целесообразно применение комбинированных препаратов витаминов группы В, что значительно упрощает процедуру лечения больных. Первыми в России были и остаются комбинированные препараты Мильгамма и Мильгамма композитум («Вёрваг Фарма», Германия), включающие высокие дозы витаминов группы В. Мильгамма – раствор для инъекций, содержащий по 100 мг тиамин и пиридоксин и 1000 мкг цианокобаламина. Мильгамма композитум – драже, содержащее по 100 мг бенфотиамин и пиридоксин. Фармакологическое действие обоих препаратов обусловлено нейротропным действием входящих в их состав

витаминов группы В [16]. Витамин В₁ (тиамин) участвует в синтезе аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), а В₆ (пиридоксин) – в синтезе нейромедиаторов и передаче возбуждения. Витамин В₁₂ (цианокобаламин) принимает непосредственное участие в синтезе миелиновой оболочки.

Результаты последних исследований подтверждают, что бенфотиамин и пиридоксин в составе препарата Мильгамма композитум могут предотвратить образование конечных продуктов ускоренного гликозилирования белков (в частности сорбитола) и повышать активность транскетолазы [16]. Пиридоксин является кофактором более чем для 100 ферментов, влияет на структуру и функцию нервной ткани.

Для коррекции нарушений обмена, возникающих при СД, важную роль играет анаболическая функция цианокобаламина. При лечении диабетической нейропатии наиболее значима способность цианокобаламина восстанавливать структуру миелиновой оболочки и уменьшать интенсивность нейрогенных болей. В лечении полинейропатий возможно использование как каждого из перечисленных витаминов в отдельности, так и их комплексов.

В составе препарата Мильгамма композитум бенфотиамин и пиридоксин потенцируют терапевтический эффект друг друга при лечении диабетической полинейропатии.

В большинстве работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных применению Мильгаммы композитум в лечении диабетической полинейропатии, этот препарат применялся в стандартной дозе – по 3 драже в сутки (300 мг бенфотиамин + 300 мг пиридоксин). Уже после 3-недельного применения Мильгаммы композитум у больных на 30–50% снижалась интенсивность болей в нижних конечностях, при этом в большинстве случаев удавалось снизить дозу принимаемых анальгетических средств или вообще отказаться от их приема [15].

Мильгамма композитум

сохраняет нервные волокна



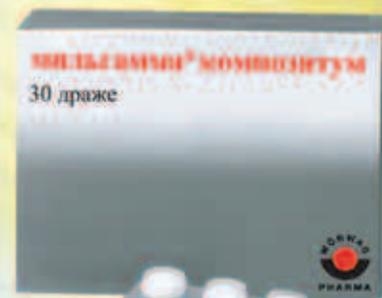
Защищает нервную ткань и сосуды от конечных продуктов гликирования¹



Улучшает скорость проведения нервного импульса²



Восстанавливает все виды чувствительности²



Реклама

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



У больных СД на фоне приема Мильгаммы композитум отмечено ослабление субъективных ощущений, характерных для полинейропатии: с 50 до 7% уменьшилась как частота онемения, так и покалываний в нижних конечностях. Аналогичная динамика отмечена в отношении обмороков: после 6-недельного приема препарата частота обмороков уменьшилась в 5 раз (с 71 до 14%), что указывает на положительные изменения функции вегетативной нервной системы [6].

В работе J. Schmidt (2002) показано, что прием бенфотиамина (1154 пациента с симптоматической полинейропатией) привел к достоверному снижению клинической симптоматики в 2/3 случаев [17]. При этом отмечалась зависимость от дозировки: прием бенфотиамина перорально 2 раза в день по 150 мг принес значительно лучшие результаты, чем однократный прием по 150 мг в день.

В исследовании G. Jermendy были получены экспериментальные данные, свидетельствующие о снижении порога вибрационной,

тактильной и температурной чувствительности на фоне терапии Мильгаммой композитум [14].

С учетом результатов клинических исследований был разработан алгоритм применения препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум. На начальном этапе лечения диабетической полинейропатии для достижения быстрого терапевтического эффекта проводят курс из 10 инъекций Мильгаммы (100 мг тиамин, 100 мг пиридоксин, 1000 мкг цианокобаламина, 20 мг лидокаина). Далее переходят на пероральный прием Мильгаммы композитум (100 мг бенфотиамина, 100 мг пиридоксин) по 1 драже 3 раза в день на протяжении 8 недель. С целью поддержания достигнутого клинического эффекта рекомендуются профилактические курсы приема Мильгаммы композитум 2 раза в год [18].

Исследовательская группа под руководством профессора А.М. Вейна (1998) отметила улучшение функции вегетативной нервной системы при назначении Мильгаммы композитум.

Проводилось исследование эффективности совместного применения Мильгаммы композитум и Тиогааммы на проявления ДАКН. Препараты продемонстрировали синергичное действие при кардиоваскулярной автономной нейропатии [19]. Мильгамма композитум и Тиогаамма показали сравнимые результаты по эффективности в улучшении показателей реакций при ДАКН и моторной функции желчного пузыря при гастроинтестинальной ее форме. Применение комбинации этих препаратов позволяет добиться более значительного и комплексного эффекта при обеих рассмотренных формах нейропатии.

В экспериментальном исследовании P.J. Thornalley и соавт. (2007) установлена защитная роль бенфотиамина в развитии диабетической нефропатии; на фоне приема этого препарата происходило отдаление периода начала гипер-

фильтрации и снижение потери альбумина с мочой на 76% [20].

Заключение

Данные об эффективности препаратов, применяющихся в патогенетической терапии диабетической полинейропатии, позволяют рассматривать альфа-липоевую кислоту и бенфотиамин как препараты первой линии терапии.

Патогенетически обоснованным при лечении диабетической нейропатии является применение витаминов группы В, благодаря их специфическому нейротропному действию. Витамины группы В широко назначают в качестве метаболической терапии с целью улучшения функции периферических вегетативных нервных волокон, замедления прогрессирования осложнений и уменьшения интенсивности болевого синдрома.

Имеются данные о способности бенфотиамина и пиридоксина блокировать патологические процессы гликирования белка, что является важным в лечении осложнений СД.

Таким образом, успех профилактики и лечения диабетической полинейропатии заключается в ее своевременном выявлении и в комплексном подходе, что предполагает нормализацию уровня гликемии и назначение препаратов, воздействующих на патогенетические механизмы развития диабетической нейропатии. Одними из таких препаратов с доказанной эффективностью являются Мильгамма и Мильгамма композитум. Следует отметить, что СД 2 типа является фактором риска ишемической болезни сердца и часто сочетается с наличием хронической сердечной недостаточности. Выявление у таких пациентов ДАКН свидетельствует о наличии тяжелых поздних осложнений СД 2 типа и сопряжено с высоким риском летального исхода. Отметим, что пока недостаточно хорошо изучена тактика лечения больных СД 2 типа, осложненного диабетической автономной кардионейропатией с наличием хронической сердечной недостаточности. ❁

Литература
→ С. 68

NB

Алгоритм применения препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум

- ✓ На начальном этапе лечения диабетической полинейропатии для достижения быстрого терапевтического эффекта проводят курс из 10 инъекций Мильгаммы (100 мг тиамин, 100 мг пиридоксин, 1000 мкг цианокобаламина, 20 мг лидокаина).
- ✓ Далее переходят на пероральный прием Мильгаммы композитум (100 мг бенфотиамина, 100 мг пиридоксин) по 1 драже 3 раза в день на протяжении 8 недель.
- ✓ С целью поддержания достигнутого клинического эффекта рекомендуются профилактические курсы приема Мильгаммы композитум 2 раза в год.

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

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

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

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг Группы компаний «МЕДФОРУМ»!



¹ ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздравсоцразвития России»

² ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России»

³ ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Влияние терапии препаратом альфа-липоевой кислоты на показатели вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 типа

Д. м. н., проф. Е.И. КРАСИЛЬНИКОВА^{1,2},
к. м. н. О.К. ХМЕЛЬНИЦКИЙ³, к. м. н. О.В. МАМОНТОВ^{1,2},
к. м. н. А.Ю. БАБЕНКО^{1,2}

Диабетическая нейропатия (ДН) – наиболее раннее и частое хроническое осложнение сахарного диабета, ее своевременное выявление и лечение имеют большое практическое значение. Самой опасной формой ДН является нарушение вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, приводящее к развитию эпизодов безболевого ишемии миокарда, безболевых и асимптомных форм инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, тяжелых нарушений ритма сердца, гипертрофии левого желудочка, эпизодов ночного апноэ и синдрома внезапной смерти. В этой связи полученные данные, свидетельствующие о возможности существенного улучшения основных показателей вегетативной регуляции под влиянием препарата альфа-липоевой кислоты, представляются чрезвычайно важными. Установлено, что назначение препарата альфа-липоевой кислоты (Берлитион®) именно на субклиническом этапе развития автономной нейропатии сердечно-сосудистой системы (АНС) позволяет добиться не только регресса ее основных маркеров, но и их полного исчезновения (отмечено в 17,96% случаев). Делается вывод, что, по аналогии с другими хроническими осложнениями СД, можно рекомендовать проводить лечение АНС препаратом альфа-липоевой кислоты не только на этапе клинически явных проявлений, но и на субклинической стадии.

Наиболее частым хроническим осложнением сахарного диабета (СД) 1 типа является диабетическая нейропатия, которая в зависимости от длительности заболевания и использованных методов обследования может быть диагностирована у 30–90% больных [1–3]. Диабетическую нейропатию принято подразделять на автономную (вегетативную) и периферическую, при этом наиболее грозной формой автономной нейропатии является вегетативная дисфункция сердечно-сосудистой системы, или автономная нейропатия сердечно-сосудистой системы (АНС) [4–8]. Важность изучения этого осложнения у больных СД 1 типа обусловлена данными о его негативном влиянии на качество жизни, стоимость лечения, прогноз заболевания и инвалидизацию больных, а если учесть, что пациенты с СД 1 типа – это люди молодого, тру-



деспособного возраста, эта проблема приобретает и большое социально-экономическое значение. На сегодняшний день накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о роли АНС в развитии безболевого ишемии миокарда, асимптомных форм инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, тяжелых нарушений ритма сердца, гипертрофии левого желудочка, ночного апноэ и синдрома внезапной смерти [9–12].

В развитии АНС можно выделить две стадии: субклиническую и клинически выраженную. Наибольший интерес представляет выявление больных с субклинической АНС, морфологически проявляющейся дегенеративно-дистрофическими изменениями в нервном волокне и поэтому обратимой, в отличие от клинически манифестной формы, в основе которой лежат необратимые тяжелые атрофические явления в нервных волокнах [13, 14].

В настоящее время при лечении диабетической полинейропатии широко используются препараты альфа-липоевой кислоты, способные не только существенно уменьшить клинические проявления нейропатии, но и влиять на электрофизиологические параметры нервной ткани [15–18]. Кроме того, проведенные экспериментальные исследования свидетельствуют о способности препаратов альфа-липоевой кислоты вызывать регрессию морфологических нарушений как в периферических, так и в вегетативных нервных волокнах [19]. В этой связи терапия препаратами альфа-липоевой кислоты у больных СД 1 типа, имеющих ранние, субклинические формы АНС, представляется наиболее перспективной.

Материалы и методы исследования

Было проведено курсовое лечение препаратом альфа-липоевой кислоты (Берлитион®) 39 больных (16 мужчин и 23 женщины) СД 1 типа в возрасте от 22 до 44 лет, средний возраст составил $33,3 \pm 3,8$ года. В исследование не включали па-

циентов с явными клиническими признаками АНС, больных с сопутствующей артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, а также с хроническими осложнениями СД: синдромом диабетической стопы, диабетической ретинопатией, нефропатией. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у больных на момент обследования не превышал 7,5%.

Пациентам были проведены следующие обследования: анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР), определение индекса 30:15, индекса Вальсальвы; холодовая проба, проба с пассивным ортостазом; исследовались кардиопульмональный и спонтанный барорефлексы [2, 20, 21].

Курс лечения препаратом альфа-липоевой кислоты (Берлитион®) состоял из 10 внутривенных капельных инфузий по 600 мг препарата на физиологическом растворе с последующим приемом таблетированных форм по 600 мг 1 раз в сутки в течение трех месяцев. Исследования проводили до лечения и через 1 и 3 месяца постоянной терапии препаратом Берлитион®.

Таблица 1. Динамика показателей вариабельности сердечного ритма у больных СД 1 типа через 1 и 3 месяца после начала терапии препаратом альфа-липоевой кислоты

Показатель	Больные СД 1 типа			Контрольная группа
	До лечения	Через 1 мес. лечения	Через 3 мес. лечения	
R–R, мс	0,76 ± 0,12	0,80 ± 0,09*	0,80 ± 0,08*	0,83 ± 0,18
СКО, %	21,07 ± 16,85	29,63 ± 14,11*	29,90 ± 15,11*	44,25 ± 19,59
TP, мс ² *	590,37 ± 615,79	832,72 ± 715,58*	855,92 ± 598,40*	2241,04 ± 1441,51
dR–R, мс ² *	0,095 ± 0,057	0,111 ± 0,061	0,118 ± 0,047**	0,17 ± 0,06
dLP/TP, мс ² *	-0,026 ± 0,173	-0,127 ± 0,200*	-0,123 ± 0,146*	-0,14 ± 0,15

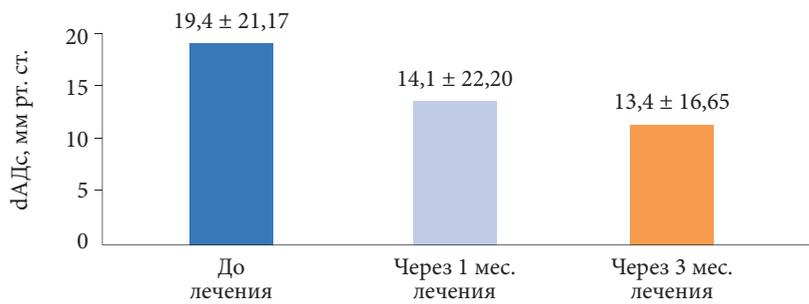
R–R – средняя длина R–R интервала, СКО (σ) – среднее квадратичное отклонение, TP – общая мощность, dR–R – динамика средней длины R–R интервала в ортостазе, dLP/TP – динамика отношения низкочастотной к общей мощности в ортостазе.

* Достоверные отличия по сравнению с исходными значениями (p < 0,05).

** Достоверные отличия по сравнению со значениями, зарегистрированными через 1 месяц после начала терапии (p < 0,05).

В настоящее время при лечении диабетической полинейропатии широко используются препараты альфа-липоевой кислоты, способные не только существенно уменьшить клинические проявления нейропатии, но и вызывать регрессию морфологических нарушений как в периферических, так и в вегетативных нервных волокнах.

В качестве контрольной группы было обследовано 40 практически здоровых лиц в возрасте $30,0 \pm 6,1$ лет (19 мужчин и 21 женщина). Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica. Данные приведены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – среднеквадратичное отклонение. Оценку достоверности различий между группами проводили при помощи t-теста Стьюдента, дисперсионного анализа ANOVA и непараметрического критерия Манна –



dАДс – динамика систолического артериального давления в течение всего ортостатического периода.

Рис. 1. Динамика снижения систолического артериального давления в течение всего ортостатического периода через 1 и 3 месяца после начала терапии препаратом альфа-липовой кислоты

Таблица 2. Динамика показателей маневра Вальсальвы, индекса 30:15 и холодовой вазоконстрикции у больных СД 1 типа через 1 и 3 месяца после начала терапии препаратом альфа-липовой кислоты

Показатель (относительные единицы)	Больные СД 1 типа			Контрольная группа
	До лечения	Через 1 мес. лечения	Через 3 мес. лечения	
Маневр Вальсальвы	1,31 ± 0,22	1,33 ± 0,23	1,36 ± 0,20	1,71 ± 0,291
Индекс 30:15	1,107 ± 0,118	1,148 ± 0,094*	1,142 ± 0,107*	1,141 ± 0,095
Холодовая вазоконстрикция	0,31 ± 0,12	0,37 ± 0,13*	0,36 ± 0,09*	0,45 ± 0,072

* Достоверные отличия по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика артериального и кардиопульмонального барорефлекса через 1 и 3 месяца после начала терапии препаратом альфа-липовой кислоты

Показатель	До лечения	Через 1 мес. лечения	Через 3 мес. лечения	Контрольная группа
АБР (мс/мм рт. ст.)	4,1 ± 2,19	4,4 ± 2,67	5,0 ± 2,01*	12,9 ± 6,5
КПБР (относительные единицы)	0,10 ± 0,22	0,26 ± 0,13*	0,22 ± 0,12*	0,34 ± 0,09*

АБР – артериальный барорефлекс, КПБР – кардиопульмональный барорефлекс.

* Достоверные отличия по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$).

Уитни; различий в одной группе в разных точках – при помощи t-теста Стьюдента и непараметрического критерия Уилкоксона. Частоту встречаемости признака оценивали по методу расчета

критерия χ^2 Пирсона и точного теста Фишера. Использовались методы корреляционного и регрессионного анализа, в том числе метод множественной пошаговой регрессии.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного лечения препаратом альфа-липовой кислоты (Берлитион®) 39 больных СД 1 типа отмечено достоверное увеличение показателей, отражающих общую вариабельность сердечного ритма в покое и ортостазе (табл. 1).

Данные таблицы 1 свидетельствуют, что на фоне терапии препаратом Берлитион® отмечалось достоверное увеличение как временной составляющей вариабельности сердечного ритма – среднеквадратичного отклонения, так и его частотной характеристики – общей мощности, а также восстановление реакции симпатического компонента спектра ВСР в ходе пассивного ортостаза – dLP/TP. Проведенное лечение привело к достоверному снижению систолического артериального давления, что установлено в процессе проведения ортостатической пробы (рис. 1). У лиц контрольной группы этот показатель составил 7,4 ± 4,93 мм рт. ст.

Параллельно с этим через 3 месяца терапии выявлено достоверное увеличение реакции ритма сердца на ортостатическую пробу как по сравнению с исходным значением, так и с величиной показателя через 1 месяц после начала лечения: $0,095 \pm 0,057$; $0,11 \pm 0,061$ и $0,118 \pm 0,047$ мс², $p = 0,002$ и $0,038$ соответственно. Отмеченные изменения наблюдались на фоне сохраняющегося достоверного урежения сердечного ритма – R-R (табл. 1).

В результате проведенного лечения отмечено статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение индекса 30:15, а также холодовой вазоконстрикции сосудов предплечья ($p < 0,001$) (табл. 2).

Было изучено влияние лечения препаратом альфа-липовой кислоты на состояние барорефлекторной регуляции. Установлено, что на фоне лечения наблюдалось улучшение барорефлекторной регуляции системы кровообращения (табл. 3).

Как видно из представленных данных, достоверный прирост спонтанного артериального баро-

Берлитион® 300

Тиоктовая кислота

АНТИОКСИДАНТ НУЖНОГО КАЛИБРА!



**Ваш выбор в лечении и профилактике
неврологических заболеваний:**

-  Способствует восстановлению периферической нервной проводимости¹
-  Увеличивает частотные показатели вариабельности сердечного ритма^{2, 3}
-  Уменьшает окислительный стресс¹

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений (руководство для врачей), Москва, Медицина, 2005

2. Исследование DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathy), Ziegler D. et al., 1997

3. Мамедова И.Н., Аметов А.С. Берлитион 300 в лечении сердечно-сосудистых нарушений при диабетической автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа// Атмосфера, Нервные болезни. 2004, № 1



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

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

Полная информация по препарату содержится
в инструкции по медицинскому применению.
Информация для специалистов здравоохранения.
Рег. уд.: П № 011434/01, П № 011433/01

На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.



Курс лечения препаратом альфа-липоевой кислоты (Берлитион®) состоял из 10 внутривенных капельных инфузий по 600 мг препарата на физиологическом растворе с последующим приемом таблетированных форм по 600 мг 1 раз в сутки в течение трех месяцев. В 17,96% случаев отмечено полное исчезновение маркеров АНС, что позволяет рекомендовать раннее начало терапии альфа-липоевой кислотой и ее продолжение в течение не менее трех месяцев.

рефлекса зарегистрирован лишь через три месяца после начала терапии: $4,1 \pm 2,19$ и $5,0 \pm 2,01$ мс/мм рт. ст. ($p = 0,013$), однако полной нормализации этого показателя не произошло. Проведенный анализ полученных данных показал, что динамика артериального барорефлекса у обследуемых больных СД под влиянием терапии препаратом Берлитион® напоминала изменчивость хронотропной реакции в ответ на ортостаз. В ходе корреляционного анализа было выявлено, что исходная величина спонтанного артериального барорефлекса прямо коррелировала с величиной ортостатической реакции R-R интервалов ($r = 0,41$; $p = 0,0014$), а динамика артериального барорефлекса через три месяца лечения – с динамикой dR-R ($r = 0,32$; $p = 0,014$). Аналогичные взаимосвязи выявлены и для исходной величины и динамики артериального барорефлекса через три месяца терапии с начальным значением и динамикой индекса Вальсальвы: $r = 0,65$ ($p < 0,001$) и $r = 0,37$ ($p = 0,004$). Кроме того, чувствительность артериального барорефлекса коррелировала с величиной низкочастотного и высокочастотного компонентов и общей вариабельностью сердечного ритма ($p < 0,001$ для всех связей).

Изменения кардиопульмонального барорефлекса на фоне терапии препаратом Берлитион® показывали достоверный прирост уже после 1 месяца терапии по сравнению с исходным значением $0,10 \pm 0,22$ и $0,26 \pm 0,13$ относительных единиц соответственно ($p < 0,001$). Однако дополнительного прироста через три месяца терапии препаратом Берлитион® не было, при этом сохранилось достоверное отличие по сравнению с начальным значением: $0,10 \pm 0,23$ и $0,22 \pm 0,12$ относительных единиц соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, установлено, что терапия препаратом альфа-липоевой кислоты приводила к регрессу маркеров АНС. В частности, была выявлена положительная динамика маркеров ортостатической устойчивости: улучшение реакции симпатического компонента спектра ВСР и уменьшение снижения систолического давления в ходе пассивного ортостаза. Полученные данные свидетельствуют о восстановлении физиологической реакции на ортостаз. Следовательно, препараты альфа-липоевой кислоты могут применяться как патогенетическая терапия начальных (субклинических) проявлений ортостатической гипотензии. У обследованной группы больных СД 1 типа под влиянием проводимой терапии было также выявлено улучшение показателей общей вариабельности и суммарной мощности спектра сердечного ритма. Кроме того, полученные данные, указывающие на восстановление маркеров ортостатической устойчивости, свидетельствуют об улучшении симпатических влияний, а восстановление холодовой вазоконстрикторной реакции говорит о положительной динамике показателей парасимпатической иннервации.

На фоне продолжения терапии препаратом Берлитион® в течение трех месяцев отмечалось дальнейшее улучшение показателей АНС, в частности улучшилась реакция симпатического компонента спектра ВСР и уменьшилось снижение систолического давления в ходе

пассивного ортостаза, а также наблюдалось дальнейшее улучшение показателей общей вариабельности сердечного ритма, индекса 30:15 и холодовой вазоконстрикторной реакции. Полученные данные свидетельствуют о дальнейшем восстановлении вегетативной регуляции. Показатели кардиопульмонального и артериального барорефлексов на фоне терапии препаратом альфа-липоевой кислоты также значительно улучшились, причем эти изменения четко коррелировали с улучшением остальных показателей, что описано выше.

Важно подчеркнуть: у некоторых больных (10,26%) на фоне лечения в течение месяца произошло полное восстановление всех показателей. На фоне продолжения терапии через 3 месяца процент таких больных возрос до 17,96. Полученные данные свидетельствуют о необходимости рекомендовать раннее начало терапии альфа-липоевой кислотой и ее продолжение в течение не менее трех месяцев.

В заключение необходимо особо отметить, что даже в относительно небольшой группе больных СД 1 типа без клинически и лабораторно значимых хронических осложнений, находящихся в состоянии стойкой нормогликемии, наличие АНС было выявлено у 68,3% обследованных, что свидетельствует о широкой распространенности этого диабетического осложнения. Кроме того, продемонстрированы положительные результаты терапии АНС у больных СД 1 типа препаратом альфа-липоевой кислоты. При этом именно на субклиническом этапе возможен регресс маркеров АНС, а в 17,96% случаев – ее полное исчезновение, тогда как на поздних стадиях заболевания такого значительного эффекта достичь, по-видимому, невозможно. Именно поэтому, по аналогии с другими хроническими осложнениями СД, можно рекомендовать проводить не только раннее лечение АНС на этапе явных клинических проявлений, но и на субклинической стадии развития автономной дисфункции. ☀



XIII Всероссийский научный форум Мать и Дитя

25–28 сентября
2012

 ufi
Approved
Event

XIV МЕЖДУНАРОДНАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ
ВЫСТАВКА
«ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ
МАТЕРИ И РЕБЕНКА 2012»

▼ ОРГАНИЗАТОРЫ:

Минздравсоцразвития России

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»
Минздравсоцразвития России

Российское общество акушеров-гинекологов

Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»



▼ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФОРУМА:

- Современная демографическая ситуация – состояние и перспективы.
- Роль приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в улучшении доступности и качества медицинской помощи.
- Модернизация здравоохранения. Основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности.
- Перинатальные центры и их роль в повышении качества помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным.
- Новые технологии в организации перинатальной помощи. Перинатальный аудит. Правовая и нормативная база перинатального акушерства.
- Инновационные подходы в диагностике и лечении основных осложнений беременности.
- Неотложные состояния в акушерстве.
- Преждевременные роды.
- Молекулярно-генетические исследования в перинатальной медицине.
- Интенсивная терапия и реанимация новорожденных на современном этапе.
- Экстремально недоношенные дети. Пути реализации критериев ВОЗ.
- Плод как равноправный пациент.
- Клеточные технологии в перинатальной медицине.
- Онкологические заболевания в акушерско-гинекологической практике.
- Инфекции, передаваемые половым путем.
- Преодоление бесплодия в браке, актуальные тенденции развития вспомогательных репродуктивных технологий.
- Гинекологическая эндокринология.
- Эндометриоз и миома матки. Спорные и нерешенные вопросы.
- Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии.
- Междисциплинарные проблемы в акушерстве и гинекологии.
- Безопасный аборт – мировая практика и опыт в России.
- Вопросы совершенствования образования врачей акушеров-гинекологов и неонатологов.

Москва,
МВЦ
«Крокус
Экспо»



www.mediexpo.ru
www.mother-child.ru

 **МЕДИ Экспо**
   

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



Волгоградский
государственный
медицинский
университет,
кафедра терапии
и эндокринологии
ФУВ

Почему можно применять Лодоз у пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома?

Д. м. н., проф. С.В. НЕДОГОДА

В статье приведены данные исследований по изучению эффективности, безопасности и влияния на качество жизни фиксированной комбинации бисопролола и гидрохлортиазида (препарат Лодоз, «Никомед») при лечении пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени тяжести и сопутствующими нарушениями метаболизма липидов и углеводов. Делается вывод, что применение Лодоза у таких больных эффективно снижает артериальное давление до целевого уровня (90,7% пациентов в исследовании ЛОТОС) и, в отличие от комбинированной терапии другими препаратами, уменьшает частоту сердечных сокращений (на 12,2 уд/мин в исследовании ЛОТОС). Лечение Лодозом характеризуется хорошей переносимостью, метаболической нейтральностью, низкой частотой развития нежелательных явлений, сопровождается улучшением качества жизни пациентов.

Бета-адреноблокаторы + диуретики: pro et contra

В условиях реальной клинической практики нередко возникает необходимость в назначении нескольких препаратов для достижения целевых значений артериального давления (АД). Данные фармакоэпидемиологических исследований показывают, что не менее двух третей пациентов с артериальной гипертензией (АГ) получают комбинированную антигипертензивную терапию, при этом у многих из них не удается достичь целевого уровня АД. С одной стороны, как утверждает известный американский кардиолог и нефролог, президент Американского общества

гипертензии (ASH), профессор медицинского факультета Чикагского университета Дж. Бакрис (George L. Bakris), в XXI веке именно комбинации соперничают между собой, а время монотерапии закончилось, по крайней мере для пациентов из группы высокого риска. С другой стороны, «конкуренция» среди комбинаций часто сопровождается критикой тех или иных режимов терапии. Впервые на негативные стороны моно- и комбинированной терапии с использованием бета-адреноблокаторов указали L.H. Lindholm и соавт. в своем метаанализе, опубликованном в 2005 г. [1] (время от времени в научной

литературе продолжают появляться работы, содержащие критику бета-адреноблокаторов [2]). Так, авторы метаанализа делают вывод: комбинированная терапия бета-адреноблокаторами и тиазидными диуретиками сопровождается метаболическими нарушениями и высоким риском сахарного диабета (СД), следовательно, может быть противопоказана больным, склонным к его развитию. Однако Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ уточняют: перечисленные выше недостатки не распространяются на бета-адреноблокаторы, обладающие вазодилатирующими свойствами (небиволол, карведилол), поскольку эти препараты не оказывают влияния на метаболизм либо оно минимально, а также реже вызывают развитие СД, чем классические бета-адреноблокаторы. Российские национальные рекомендации содержат еще более конкретные формулировки: «Не рекомендуется назначать бета-блокаторы лицам с метаболическим синдромом и высоким риском развития сахарного диабета, особенно в сочетании с тиазидными диуретиками... Однако все эти данные получены при анализе исследований, где главным образом применялся атенолол, и поэтому указанные ограничения не распространяются на бета-ад-



реноблокаторы, имеющие дополнительные свойства (небиволол и карведилол), а также высокоселективные бета-адреноблокаторы (бисопролол и метопролол замедленного высвобождения) [3, 4]. В этой связи для клинической практики представляется важным решить вопрос, можно ли использовать бета-адреноблокаторы, особенно в комбинации с тиазидными диуретиками, при метаболическом синдроме (МС), и если это допустимо, то какие именно.

Согласно Рекомендациям экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (2010), МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ. Основным признаком МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). Выделяются также дополнительные критерии:

- артериальная гипертония (АД \geq 140/90 мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов (\geq 1,7 ммоль/л);
- снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($<$ 1,0 ммоль/л у мужчин; $<$ 1,2 ммоль/л у женщин);
- повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($>$ 3,0 ммоль/л);
- гипергликемия натощак (\geq 6,1 ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки в пределах 7,8–11,1 ммоль/л);
- обструктивные нарушения дыхания во время сна.

Препараты, используемые для лечения АГ при МС, не должны усугублять вышеперечисленные симптомы, а в идеале должны способствовать их обратному развитию. Рассмотрим с этих позиций возможность применения низкодозовой фиксированной комбинации

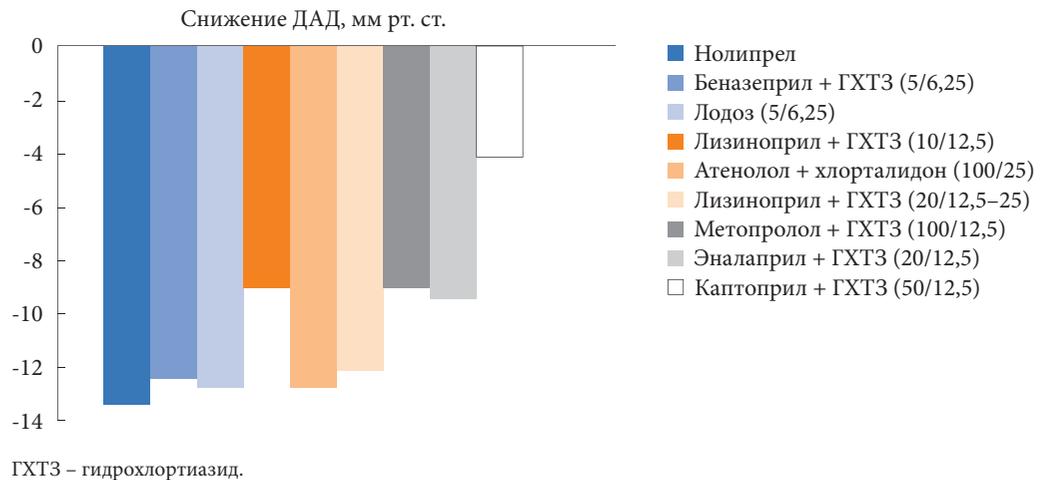


Рис. 1. Влияние различных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов на диастолическое артериальное давление (ДАД)

ции бисопролола и гидрохлортиазид (ГХТЗ) у больных с МС.

Лодоз в терапии АГ у пациентов с МС

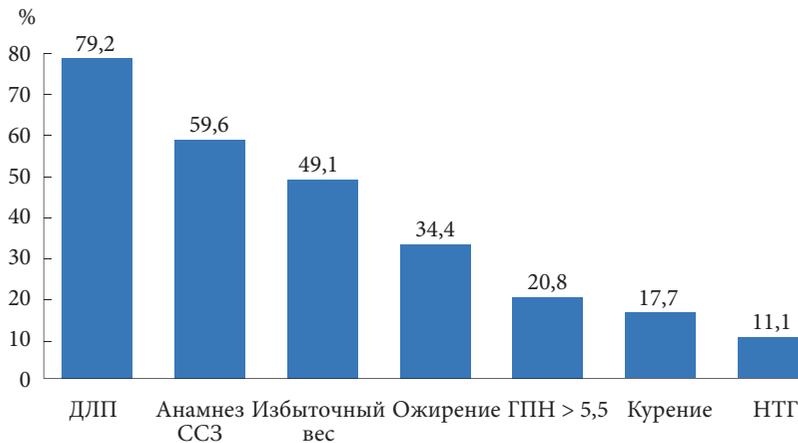
Современный эффективный препарат Лодоз («Никомед») представляет собой комбинацию высокоселективного синтетического бета-1-адреноблокатора (бисопролола fumarata) и диуретика (ГХТЗ в фиксированной дозе 6,25 мг). Лодоз выпускается в следующих дозировках: 2,5; 5 и 10 мг бисопролола в сочетании с 6,25 мг ГХТЗ, что обеспечивает возможность индивидуального подбора дозы.

Антигипертензивная эффективность Лодоза

Лечение АГ с применением Лодоза предпочтительнее монотерапии антигипертензивными препаратами [5]. Это было показано в двух исследованиях [6–8], в которых изучалась эффективность Лодоза в сравнении с таковой ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и блокатора кальциевых каналов амлодипина у больных АГ. Оба исследования были рандомизированными, с двойным слепым контролем, параллельным участием групп препаратов и повышением доз препаратов в целях сравнения эффективности терапии Лодозом (бисопролол в дозе 2,5; 5; 10 мг / 6,25 мг ГХТЗ 1 раз в день), эналаприлом

(5 или 10 мг 1 раз в день и 10 мг 2 раза в день; а также 20 мг 2 раза в день) и амлодипином (2,5; 5; 10 мг 1 раз в день). После 18 недель применения Лодоза, амлодипина, эналаприла и плацебо в среднем систолическое АД снизилось на 14,5/12,7 мм рт. ст., 11,8/9,9 мм рт. ст., 9,8/9,0 мм рт. ст. и 1,1/1,9 мм рт. ст. соответственно. Снижение диастолического АД у больных, получавших Лодоз, было достоверно больше, чем на фоне приема эналаприла и амлодипина. Частота антигипертензивного эффекта (снижение диастолического АД до \leq 90 мм рт. ст. или на \geq 10 мм рт. ст. по сравнению с исходным) при приеме комбинированного препарата Лодоз, амлодипина и эналаприла составила 84%, 70% и 52% соответственно [6]. Результатами других исследований [9–12] было подтверждено, что низкодозовая комбинация бисопролола и ГХТЗ может снижать АД эффективнее, чем монотерапия высокими дозами компонентов комбинации. Как было показано в ходе ряда исследований, Лодоз обладает самым мощным антигипертензивным действием по сравнению с другими комбинациями (рис. 1) [6, 13–19].

В России под руководством члена-корреспондента РАМН, профессора И.Е. Чазовой проведено многоцентровое исследование ЛОТОС (ЛОдоз – эффективность



ДЛП – дислиппротеинемия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ГПН (ммоль/л) – глюкоза плазмы крови натощак, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе.

Рис. 2. Факторы риска у пациентов в исследовании ЛОТОС (n = 334)

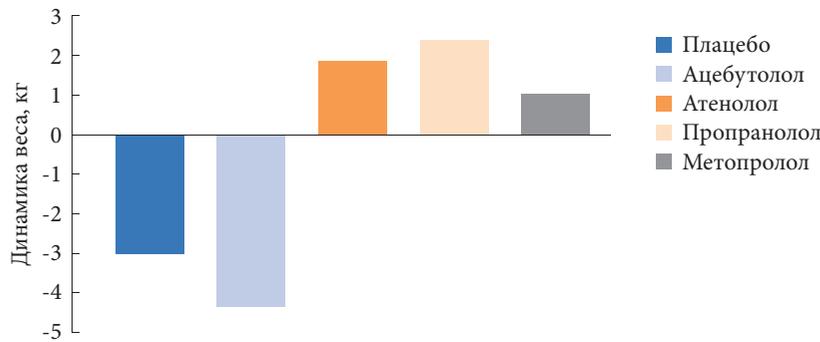
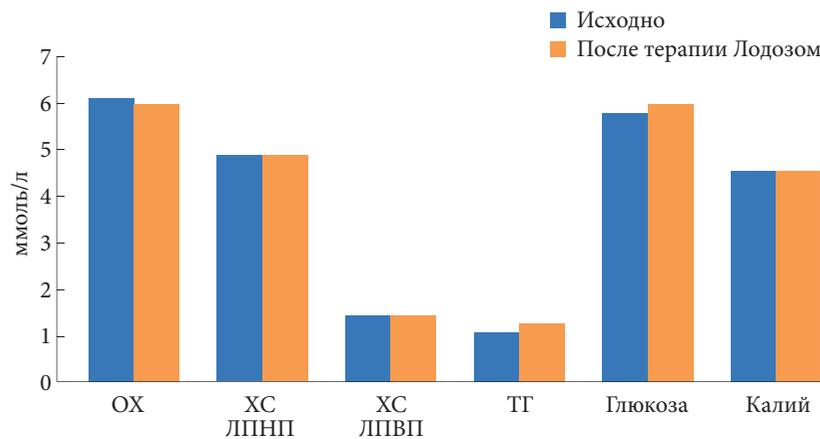


Рис. 3. Влияние терапии бета-адреноблокаторами на параметр массы тела



ОХ – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Рис. 4. Влияние Лодоза на биохимические показатели крови через 12 недель лечения

фиксированной комбинации для Стартовой терапии артериальной гипертонии), целью которого явилось изучение эффективности, безопасности и влияния на качество жизни фиксированной комбинации бисопролола и ГХТЗ (Лодоз) при лечении пациентов с АГ 1–2-й степени тяжести. У большинства включенных в исследование пациентов отмечался избыточный вес или ожирение, нарушения липидного и углеводного обмена (рис. 2). В ходе исследования через 3–7 дней после отмены предшествующей антигипертензивной терапии больные получали лечение препаратом Лодоз в дозе 2,5/6,25 мг (2,5 мг бисопролола фумарата и 6,25 мг ГХТЗ) в сутки однократно утром. Если пациент на момент включения в исследование не принимал регулярно антигипертензивные препараты, ему сразу начинали лечение Лодозом в дозе 2,5/6,25 мг в сутки. Через 2 недели лечения у 59% пациентов наблюдалось статистически достоверное снижение клинического АД с $152,7 \pm 10,8 / 92,5 \pm 8,4$ мм рт. ст. до $139,2 \pm 12,4 / 85,0 \pm 9,0$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с $76,8 \pm 8,0$ уд/мин до $69,3 \pm 6,8$ уд/мин ($p < 0,0001$). Пациенты, не достигшие целевого уровня АД (41%), были переведены на прием Лодоза в дозе 5/6,25 мг/сут еще на 14 дней. В результате к 4-й неделе лечения АД достоверно снизилось ($p < 0,0001$) и составило $130,9 \pm 10,9 / 80,1 \pm 7,5$ мм рт. ст.; ЧСС – $66,8 \pm 6,9$ уд/мин. К 4-й неделе лечения 17% пациентов не достигли целевого значения АД (менее 140/90 мм рт. ст.), 10% пациентов к Лодозу в дозе 5/6,25 мг в сутки добавляли бисопролол (Конкор, «Никомед») в дозе 5 мг однократно утром, что соответствует Лодозу 10/6,25 мг в сутки, а у 7% пациентов была начата комбинированная трехкомпонентная терапия. Через 8 недель лечения (завершение исследования) в целом по группе произошло снижение АД до $126,6 \pm 8,7 / 77,7 \pm 7,2$ мм рт. ст. (Δ АД $-26,1 \pm 11,3 / -14,8 \pm 9,1$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$) и ЧСС до $64,7 \pm 5,4$ уд/мин (Δ ЧСС $-12,2 \pm 7,5$ уд/мин; $p < 0,0001$). При



этом лечение Лодозом 2,5/6,25 мг/сут получали 38,9% больных, Лодозом 5/6,25 мг/сут – 43,7%, Лодозом 10/6,26 мг/сут – 10,2% пациентов и трехкомпонентную антигипертензивную терапию (Лодоз + другой антигипертензивный препарат) – 7,2% участников исследования. Целевого уровня АД достигли 90,7% пациентов.

Метаболическая нейтральность Лодоза

Известно, что бета-адреноблокаторы могут вызывать прибавку в весе. Так, в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) через год терапии ателололом увеличение массы тела в группе пациентов с СД в среднем составило около 5 кг. В метаанализе 8 проспективных рандомизированных контролируемых исследований, проведенном А.М. Sharma и соавт. в 2001 г. (рис. 3), было показано, что «старые» бета-адреноблокаторы могут вызвать увеличение массы тела [20]. Однако на основании данных широкомасштабных и длительных исследований бисопролола CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) можно однозначно утверждать: биспролол нейтрален в отношении массы тела.

В исследовании ЛОТОС при сравнении результатов биохимического анализа исходно и через 8 недель лечения не отмечено достоверных изменений уровня ХС ЛПВП, триглицеридов, однако наблюдалось уменьшение величины общего холестерина на $0,32 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$) и ХС ЛПНП на $0,23 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$). В ходе исследования ЛОТОС не было выявлено и достоверной динамики концентраций глюкозы и калия в плазме крови.

В настоящее время есть и другие подтверждения того, что Лодоз не оказывает отрицательного влияния на показатели липидного, углеводного, пуринового обмена и функцию почек (рис. 4) [21, 22].

Таким образом, анализ имеющихся данных показывает, что Лодоз не оказывает негативного влияния на симптомы МС. Необходи-

Таблица 1. Метаболические эффекты различных доз ГХТЗ

Биохимический показатель*	Препарат			
	Плацебо	ГХТЗ 3 мг	ГХТЗ 6 мг	ГХТЗ 12,5 мг
Натрий	-1,1	-1,6	0	-0,6
Калий	-0,12	-0,09	-0,02	-0,19**
Магний	0	-0,1	0,02	0,02
Мочевая кислота	-1,2	9,2	10,3	36,8**
Глюкоза	-0,03	0,04	-0,21	0,12

* Изменения в ммоль/л.

** $p < 0,05$.

! В дозе 6 мг/сут ГХТЗ не оказывает отрицательных метаболических эффектов

мо отметить, что это уникальное свойство характерно именно для комбинации бисопролола и ГХТЗ в дозе 6,25 мг и обусловлено следующими факторами:

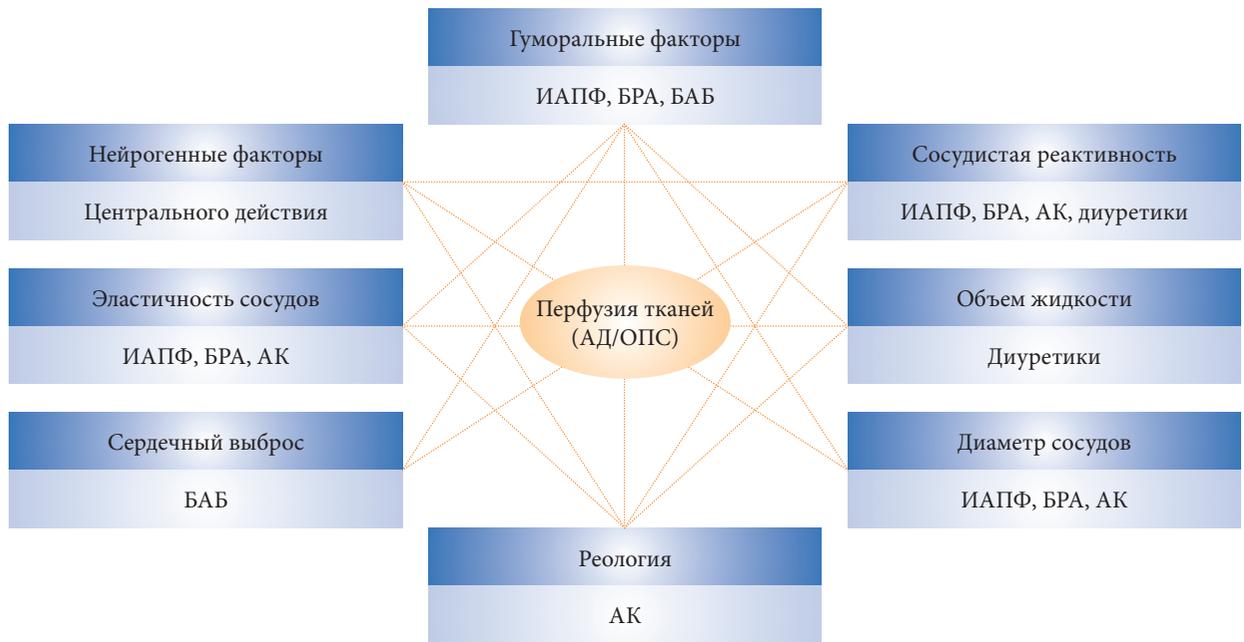
1) по ряду ключевых для антигипертензивного препарата характеристик (кардиоселективность, длительность действия, метаболическая нейтральность и др.) биспролол занимает лидирующие позиции [23];

2) еще задолго до начала полемики по вопросу метаболической безопасности ГХТЗ было показано, что только доза менее 12,5 мг в сутки может считаться метаболически нейтральной (табл. 1) [24]. В основе нарушений углеводного обмена при терапии ГХТЗ лежит гипокалиемический эффект [25], который отсутствует на фоне терапии Лодозом (табл. 2) [10].

Таблица 2. Изменение уровня калия при различных режимах терапии биспрололом и ГХТЗ

ГХТЗ, мг/сут	Биспролол, мг/сут	Изменение уровня калия крови, ммоль/л
0	0	-0,04
	2,5	+0,17
	5	+0,07
	10	+0,12
6,25	0	-0,5
	2,5	Лодоз → +0,03
	5	-0,01
	10	-0,12
25	0	-0,36
	2,5	-0,28
	5	-0,07
	10	-0,23

эндокринология



АД – артериальное давление, ОПС – общее периферическое сопротивление, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-адреноблокаторы, АК – антагонисты кальция.

Рис. 5. Механизмы повышения артериального давления

Положительное влияние Лодоза на симптомы МС
 Представляется важным ответить на еще один принципиальный вопрос: есть ли необходимость в назначении Лодоза пациентам с МС? Ответ однозначный: такая необходимость есть.
 При МС и ожирении наблюдается гиперактивация не только ренин-ангиотензин-альдостероновой, но и симпато-адреналовой системы, что проявляется увеличением ЧСС. При АГ примерно у 30% пациентов определяется тахикардия и гиперкинетический тип гемодинамики. Другие комбинации, в отличие от Лодоза, не вызывают уменьшения ЧСС (в исследовании ЛОТОС имело место снижение ЧСС на 12,2 уд/мин).
 Многофакторность и «мозаичная» теория патогенеза АГ (рис. 5) предполагает наличие множества различных механизмов повышения АД: активация нейро-гуморальных (ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой) систем, изменение функции эндотелия и микроциркуляции, повышение потребления и/или чувст-

Современный эффективный препарат Лодоз («Никомед») представляет собой комбинацию высокоселективного синтетического бета-1-адреноблокатора (биспролола fumarata) и диуретика (ГХТЗ в фиксированной дозе 6,25 мг). Лодоз выпускается в следующих дозировках: 2,5; 5 и 10 мг биспролола в сочетании с 6,25 мг ГХТЗ, что обеспечивает возможность индивидуального подбора дозы.

вительности к поваренной соли, развитие нефросклероза, снижение эластичности сосудов различного калибра, гипертрофия миокарда и многие другие. У большинства пациентов одновременно действует несколько механизмов подъема АД, в этих случаях сложно выявить доминирование одного из них. По этой причине именно комбинированная терапия, которая позволяет одновременно блокировать несколько механизмов развития АГ, обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект и увеличивает число пациентов, которые сразу отвечают на лечение.

Препарат Лодоз является хорошей основой для тройной антигипертензивной терапии и может комбинироваться с ингибитором АПФ, антагонистом рецепторов к ангиотензину II, дигидропиридиновым антагонистом кальция, агонистом имидазолиновых рецепторов.
 Кроме того, Лодоз существенно расширяет возможности использования фиксированной антигипертензивной комбинации у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца и/или хронической сердечной недостаточностью. 🌟

эндокринология

Литература
 → С. 69–70

ЛОДОЗ

бисопролол / гидрохлортиазид
2,5 - 5 - 10 мг 6,25 мг

Сочетание рождает гармонию

- Уникальная высокоэффективная комбинация бисопролола и низкой дозы диуретика¹
- Высокий уровень безопасности – доказанная метаболическая нейтральность^{1,3}
- Положительное влияние на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией^{2,3}



Сокращенная информация по назначению. Регистрационный номер МЗ РФ № ЛС – 0011912 от 18.08.2006. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой Бисопролол + Гидрохлортиазид 2,5 мг/6,25 мг; 5 мг/6,25 мг; 10 мг/6,25 мг. **Показания:** артериальная гипертензия мягкой и умеренной степени тяжести. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу, гидрохлортиазиду, другим тиазидам, сульфонидами или другим компонентам препарата, тяжелые формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II и III степени без искусственного водителя ритма, симптоматическая брадикардия (ЧСС менее 50 ударов в минуту), артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт.ст.), феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), тяжелые формы нарушения периферического кровообращения, в том числе синдром Рейно, метаболический ацидоз, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), тяжелые нарушения функции печени, рефрактерная гипокалиемия, одновременное применение с сультопридом, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Побочное действие:** нарушение водно-электролитного баланс, головокружение, головная боль, ощущение похолодания или онемения в конечностях, тошнота, рвота, диарея, запор, повышенная утомляемость, брадикардия, нарушение AV проводимости, усугубление симптомов течения ХСН, бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструкцией дыхательных путей в анамнезе, депрессия, бессонница реакции гиперчувствительности. **Меры предосторожности:** не следует внезапно прекращать лечение, дозу необходимо снижать постепенно. Пациентам с компенсированной ХСН начинать лечение с минимальных доз препарата, постепенно увеличивая дозу. При длительном применении препарата Лодоз рекомендуется регулярно контролировать содержание электролитов и уровня глюкозы сыворотки крови, особенно у пожилых пациентов. В случае назначения препарата с другим гипотензивным средством рекомендуется снижение дозы, по крайней мере, в начале лечения. **С осторожностью:** AV блокада I степени; стенокардия Принцметала; нарушения периферического кровообращения; гиповolemия; нарушения функции печени; гиперурикемия, псориаз, тиреотоксикоз, феохромоцитома, водно-электролитные нарушения. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка Лодоза, содержащая Бисопролол/Гидрохлортиазид в дозе 2,5 мг/6,25 мг или 5 мг/6,25 мг, или 10 мг/6,25 мг. Полная информация по препарату и противопоказаниях содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Prisant L.M., Weir M.R., Papademetriou V. et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. Am Heart J. 1995; 130: 359-366.

2. Weir M.R., Prisant L.M., Papademetriou V. et al. Low-dose combination treatment for hypertension vs single-drug treatment – bisoprolol/ Hydrochlorothiazide vs Amlodipine, Enalapril, and placebo: Combined analysis of comparative studies. Am J Ther. 1996; 5: 313-321.

3. Чазова И.Е. и др. Системные гипертензии №4, 2010; 72-74.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.

000 «Никомед Дистрибьюшн Сентз». 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25, www.bisoprolol.ru; www.nycomed.ru.
Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011.



Nycomed: a Takeda Company



¹ ГБУЗ «ГКБ № 63
ДЗМ», Москва

² ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России

³ ГБОУ ВПО
«МГМСУ»
Минздрава России

Лечение острого коронарного синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа

К. м. н. С.В. КАКОРИН¹, Л.Б. КРУГЛЫЙ²,
д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН³

В статье представлен литературный обзор особенностей клинической картины и тактики лечения острого коронарного синдрома (ОКС) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Высокая летальность при остром инфаркте миокарда (ОИМ) среди больных СД 2 типа и фульминантное течение летального ОИМ при СД 2 типа требуют применения инвазивных методов лечения в первые сутки от момента госпитализации – механической реваскуляризации, а в случае ее невозможности в первые 6 часов после начала приступа – проведения тромболитической терапии. Одышку при физической нагрузке у больных СД 2 типа следует расценивать как эквивалент стенокардии, а удушье, по поводу которого больные госпитализируются в блок кардиореанимации, – как признак возможного развития ОИМ. Учитывая то, что при СД 2 типа имеется сочетание поражения проксимального и дистального коронарного русла с диабетической микроангиопатией, уменьшающих коллатеральный кровоток, инфузионное введение нитроглицерина может сопровождаться быстрым положительным эффектом. Так как у больных СД 2 типа имеется нарушение реологических свойств крови, терапия низкомолекулярными гепаринами должна быть более длительной. После развития ОКС пациенты с СД 2 типа должны получать сочетание двух различных антиагрегантов в течение 12 месяцев. Назначение неселективного бета-адреноблокатора с альфа-1-адреноблокирующей активностью – карведилола – более безопасно по сравнению с другими бета-адреноблокаторами в плане влияния на выраженность гипогликемии.

Острый коронарный синдром (ОКС) – острое клиническое состояние, характеризующееся развитием ишемии миокарда, сопровождающееся симптомокомплексом клинических, биохимических и электрокардиографических изменений, имеющее в своей основе морфологические нарушения проходимости коронарных артерий и реализующееся в нестабильную стенокардию (НС), острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST или без подъема сегмента ST [1, 2].

Результаты изучения летальности при ОИМ у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа по сравнению с пациентами, имеющими нормальный углеводный обмен (НУО), появились еще в конце XX века [3, 4]. Доказано, что больные с сопутствующим СД 2 типа погибают от ОИМ в 3–4 раза чаще, чем пациенты с НУО [5]. В связи с этим стали предприниматься попытки поиска новых подходов в лечении ОИМ у больных СД 2 типа.



Оценивалась эффективность применения инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП) при ОИМ. Чтобы убедиться в положительном влиянии инсулина на течение ОИМ у пациентов с СД 2 типа, было проведено исследование DIGAMI (Diabetes, Insulin, Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction – Сахарный диабет, инсулин, инфузия глюкозы при остром инфаркте миокарда) [6, 7], в котором показано, что при развитии ОИМ у больных СД 2 типа назначение инфузии глюкозо-инсулин-калиевой смеси с последующим режимом инсулинотерапии позволяет снизить смертность через 1 и 3 года – по сравнению с традиционной терапией ПСП.

В исследовании DIGAMI-2 в ходе 5 лет наблюдения при сравнении групп пациентов, получавших терапию инсулином или ПСП, существенных различий в показателях сердечно-сосудистой смертности между группами обнаружено не было [8, 9].

Работы, посвященные ретроспективному анализу и изучению клинической картины ОКС у больных с СД 2 типа, появились как в зарубежной [10, 11], так и в отечественной литературе [12, 13] только в последние годы. Если клиническая картина и тактика лечения ОКС в настоящее время хорошо освещены в научных публикациях и практических руководствах, то течение ОКС у больных с СД 2 типа и тактика лечения только начинают изучаться.

По данным одних авторов, летальность при ОКС у больных СД 2 типа выше на 10–15%, а исход в ОИМ с подъемом ST чаще на 10–15%, чем при НУО [14, 15]. По другим данным, исход ОКС в ОИМ с зубцом Q отмечается на 20% чаще, чем у больных с НУО [17, 18], хроническая сердечная недостаточность (ХСН) тяжелой степени развивается в 2 раза чаще [19, 20], хроническая аневризма сердца также встречается в 2 раза чаще у пациентов с СД 2 типа [21, 22].

Еще одним проявлением СД 2 типа, оказывающим существенное

влияние на клиническую картину и прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости, является диабетическая автономная кардиопатия – позднее осложнение СД 2 типа, которое ухудшает качество жизни пациентов и повышает риск внезапной смерти [23, 24]. Однако проведенный анализ летальности при ОИМ показал, что у пациентов с НУО фатальные нарушения ритма и проводимости встречаются чаще, чем у больных СД 2 типа [25]. Уменьшение частоты нарушений сердечного ритма у больных с СД 2 типа по сравнению с пациентами с НУО объясняется антиаритмическим свойством ПСП, реализующимся посредством закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов и предотвращения потери ионов калия клетками миокарда при ишемии. Этим обусловлена меньшая частота развития фибрилляции желудочков при СД 2 типа по сравнению с больными с ОИМ с нормальным углеводным обменом. Можно заключить, что современные ПСП (например, глибенкламид) обладают кардиопротекторным эффектом в условиях ишемии миокарда, поскольку действие препарата на АТФ-зависимые калиевые каналы кардиомиоцитов предотвращает потерю калия, и, следовательно, снижается частота нарушений ритма при инфаркте миокарда [25].

В последние годы появились отдельные публикации, свидетельствующие о более частом развитии отека легких при ОИМ у пациентов с СД 2 типа [12, 26].

Несмотря на успехи в лечении ОКС при НУО, достигнутые в последнее десятилетие, летальность от ОКС при сопутствующем СД 2 типа практически не изменилась [27]. Более того, в докладе Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology, ACC) и Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА), представленном в ноябре 2009 г., указывается на уменьшение летальности больных ОКС на несколько процентов и одновременное повышение летальности у больных

ОКС с сопутствующим СД [28]. Течение летального ОИМ у больных СД 2 типа чаще носит фульминантный характер, а смертность составляет 26% в первые 6 часов и 50% – в первые сутки от момента госпитализации, когда в миокарде наблюдаются еще только ишемические изменения, а не некроз [16]. Тактика лечения такой группы пациентов должна включать в себя инвазивные методы – коронароангиографию и механическую реваскуляризацию, а в их отсутствие в первые 6 часов после начала приступа необходимо проведение тромболитической терапии.

У пациентов пожилого и старческого возраста с СД 2 типа, имеющих несколько сопутствующих заболеваний, как правило, проводится консервативная терапия, которая включает в себя купирование болевого синдрома наркотическими анальгетиками, назначение при ОИМ передней локализации внутривенной инфузии нитроглицерина, при ОИМ любой локализации – применение бета-адреноблокаторов, антиагрегантов и прямых антикоагулянтов (у таких больных предпочтение следует отдавать низкомолекулярным гепаринам: Фраксипарину или Клексану), статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Однако у пациентов с СД 2 типа имеются свои особенности в терапии перечисленными препаратами.

Одной из наиболее старых и в то же время до сих пор актуальных групп препаратов, применяющихся для лечения ОКС, являются нитраты [1, 2].

В документах АСС/АНА рекомендации по применению лекарственных препаратов основываются на классах вмешательств следующим образом:

- *класс I:* целесообразность использования/эффективность вмешательства или диагностической процедуры подтверждается фактами и/или мнением экспертов. Очевидно, что вмешательства класса I являются процедурами или препаратами выбора;

эндокринология



Современные ПСП (например, глибенкламид) обладают кардиопротекторным эффектом в условиях ишемии миокарда, поскольку действие препарата на АТФ-зависимые калиевые каналы кардиомиоцитов предотвращает потерю калия и, следовательно, снижается частота нарушений ритма при инфаркте миокарда.

- *класс II:* существуют неоднозначные данные и/или различные мнения экспертов о целесообразности использования/эффективности вмешательства или диагностической процедуры;
- *класс IIa:* преобладают данные и/или мнения экспертов о необходимости/эффективности вмешательства или диагностической процедуры;
- *класс IIb:* необходимость/эффективность вмешательства или диагностической процедуры установлена в меньшей степени;
- *класс III:* существуют факты и/или согласие экспертов о том, что вмешательство или диагностическая процедура бесполезна/неэффективна и в некоторых случаях может быть опасна. Очевидно, что вмешательства класса III противопоказаны.

В соответствии с рекомендациями АСС/АНА [29], внутривенная инфузия нитроглицерина отнесена к классу I в течение первых 24–48 часов после развития болевого синдрома при переднем ОИМ с подъемом ST, сохраняющейся ишемии миокарда, наличии сердечной недостаточности или артериальной гипертонии. При неосложненном течении заболевания после 48 часов от развития болевого синдрома инфузионное введение нитроглицерина относят к классу IIb. При систолическом артериальном

давлении (АД) менее 90 мм рт. ст., брадикардии (частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 50 ударов в минуту), ОИМ правого желудочка введение нитроглицерина противопоказано (класс III). При ОИМ нижней локализации введение нитратов также нежелательно, так как патологический процесс часто распространяется на правый желудочек [29, 30].

Часто в руководствах по кардиологии описывается безболевого форма ОИМ, которая встречается в 10–20% всех ОИМ [1, 31], однако ее не следует приравнивать к бессимптомной форме. В клинической практике больных с ОКС госпитализируют в блок кардиореанимации с жалобами на боли за грудиной или в левой половине грудной клетки, удушье или сочетание этих жалоб. Одышку при физической нагрузке следует расценивать как эквивалент стенокардии, а удушье, по поводу которого больные госпитализируются в кардиореанимацию, часто является проявлением ОИМ с подъемом ST и повышением кардиоспецифических ферментов. В таком случае купирование болевого синдрома не требуется, однако патогенетическое действие нитратов должно, по-видимому, оказывать положительный эффект.

Часто одышку как эквивалент стенокардии необходимо дифференцировать с проявлениями ХСН. При этом определяющим фактором является опыт врача и эффект от проводимой терапии: если больной на фоне лечения нитратами отмечает уменьшение одышки при физической нагрузке, значит, выбор терапии правильный и ее необходимо продолжить.

Следует учесть, что у больных с СД 2 типа имеется нарушение реологических свойств крови [32] и возникновение такого осложнения, как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), у таких больных встречается чаще по сравнению с пациентами, имеющими НУО [33]. По этой причине терапия, проводимая низкомолекулярными гепаринами, должна быть более длительной [34].

Антиагреганты и антикоагулянты занимают ведущее место в терапии ОКС при консервативном подходе, а также при проведении ангиопластики или аортокоронарного шунтирования. По современным представлениям, все больные с ОКС – как с повышением сегмента ST, так и без него – должны получать препараты ацетилсалициловой кислоты с первого дня болезни и пожизненно, а в первые 12 месяцев после ОКС – дополнительно один из других антиагрегантов [35, 36], например, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел или другие. При этом у больных с НУО предпочтение отдается тикагрелору, так как он сильнее угнетает агрегацию тромбоцитов при более редком развитии кровотечений, у больных с СД 2 типа – прасугрелу [35], у всех больных – клопидогрелу [37]. В случае повторного развития ОКС больной должен пожизненно получать сочетание двух различных антиагрегантов или антиагреганта и антикоагулянта [38].

При ОКС без подъема сегмента ST следует применять такие антикоагулянты, как низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, надропарин) [39, 40], либо блокаторы фактора Ха (апиксабан, ривароксабан) [41, 42]. У больных СД 2 типа с плохим контролем гликемии надропарин чаще вызывает гиперкалиемию из-за более значительного подавления секреции альдостерона [43], препаратом выбора в этом случае однозначно является эноксапарин. Курс лечения предполагает внутривенное введение в течение как минимум 8 дней после начала ОКС [44], хотя в настоящий момент проводятся исследования эффективности 30-дневного применения этих препаратов [45]. Применение нефракционированного гепарина менее желательно и допустимо только в течение 48 часов от начала заболевания [46]. Низкомолекулярные гепарины рекомендуются вводить подкожно, нефракционированный гепарин – внутривенно, по причине недо-



статочного точного дозирования при подкожном введении [47].

У пациентов с СД 2 типа обособно использовано использование сулодексида, который не только уменьшает свертываемость крови, но и обладает антиатерогенной активностью [48]. Подъем сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) является патогномичным признаком полного тромбоза одной из мелких или крупных ветвей коронарной артерии, поэтому в первые 6 часов от появления этого симптома эффективной может быть фибринолитическая терапия такими препаратами, как стрептокиназа или алтеплаза [36, 39].

В европейскую и американскую практику входит применение прямого ингибитора тромбина – бивалирудина. Исследования показали, что его использование при ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема ST не менее эффективно, чем сочетание гепарина с антиагрегантами [49, 50]. В настоящее время бивалирудин вытесняет прочие антикоагулянты при проведении ангиопластики в США и европейских странах, однако в России еще не применяется [51].

Бета-адреноблокаторы рекомендуются применять у всех больных с ОКС в отсутствие противопоказаний, причем у больных с сохраняющимися приступами стенокардии покоя и/или признаками ишемии миокарда на ЭКГ сначала предпочтителен внутривенный путь введения. Парентеральное введение бета-адреноблокаторов требует контроля ЧСС и АД, при этом желательна непрерывное мониторирование ЭКГ. Целью последующего перорального приема бета-адреноблокаторов должно быть достижение ЧСС 50–60 уд/мин. В современных международных экспертных рекомендациях по лечению ишемической болезни сердца (ИБС) целевым считается ЧСС от 55 до 60 уд/мин, а в соответствии с рекомендациями АНА в тяжелых случаях ЧСС можно снизить до 50 уд/мин при тщательном контроле предсердно-желудочковой проводимости [33, 36]. Применение этих препаратов

у больных СД 2 типа имеет ряд особенностей. Так, в отсутствие противопоказаний бета-адреноблокаторы предпочтительны в качестве начальной терапии, так как они особенно эффективны в снижении смертности и частоты развития повторных инфарктов миокарда у больных СД 2 типа. В отсутствие явных противопоказаний пероральное применение бета-адреноблокаторов рекомендовано всем больным СД 2 типа с ОКС [33, 52]. Однако течение СД 2 типа у больных, получающих терапию инсулинами или пероральными сахароснижающими препаратами, может осложниться гипогликемическими состояниями. Неселективные бета-адреноблокаторы могут пролонгировать и маскировать их нейровегетативные проявления. Именно поэтому при ОКС с СД 2 типа препаратами первого выбора являются селективные бета-адреноблокаторы – их влияние на состояние гипогликемии значительно менее выражено, чем у неселективных бета-адреноблокаторов. При этом в настоящее время имеются данные о том, что неселективный бета-адреноблокатор с альфа-1-адреноблокирующей активностью карведилол особенно безопасен в плане влияния на выраженность гипогликемии [33, 36].

Селективные бета-1-адреноблокаторы (небиволол, бисопролол) целесообразно применять у больных со сниженной вариабельностью сердечного ритма (при симптомах диабетической автономной кардиопатии). Эффективность применения селективного бета-1-адреноблокатора бетаксолола при ОИМ была доказана в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях в конце 1980-х годов [53, 54], однако препарат так и не пришел в клиническую практику ни в России, ни за рубежом и на сегодняшний день не входит в перечни рекомендованных при ОКС бета-блокаторов. Тем не менее в начале XXI века интерес к бетаксололу возобновился [55] – по причине невысокой аритмо-

генности и достаточной безопасности он может быть с успехом использован именно у больных СД 2 типа.

Бета-адреноблокаторы с периферической вазодилатирующей активностью (небиволол, карведилол) благоприятно воздействуют на сопутствующую гипертриглицеридемию. Кроме того, больные СД 2 типа с ИБС склонны к развитию ХСН [23, 31]. Такие бета-адреноблокаторы, как бисопролол и особенно карведилол, являются препаратами первой линии у больных СД 2 типа с ХСН [33, 36]. Ингибиторы АПФ широко применяются как в первые сутки ОКС с подъемом сегмента ST, так и впоследствии [33, 56]. Помимо профилактики ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) они обладают широким спектром действия и существенно уменьшают летальность больных [57]. Ингибиторы АПФ особенно эффективны у наиболее тяжелых больных с обширным некрозом миокарда, сниженной функциональной способностью ЛЖ при фракции выброса (ФВ) менее 40%, симптомами сердечной недостаточности и СД 2 типа [36]. Однако они улучшают прогноз и у больных без

Течение СД 2 типа у больных, получающих терапию инсулинами или пероральными сахароснижающими препаратами, может осложняться гипогликемическими состояниями. В настоящее время имеются данные о том, что неселективный бета-адреноблокатор с альфа-1-адреноблокирующей активностью карведилол особенно безопасен в плане влияния на выраженность гипогликемии.



Больные СД 2 типа с ишемической болезнью сердца склонны к развитию хронической сердечной недостаточности. Такие бета-адреноблокаторы, как бисопролол и особенно карведилол, являются препаратами первой линии у больных СД 2 типа с ХСН.

клинически значимого уменьшения ФВ. Уменьшение смертности отмечается с самого начала ОИМ, и благоприятный эффект становится еще более выраженным при продолжении использования ингибиторов АПФ [57].

Ингибиторы АПФ следует применять только при ОКС с подъемом ST и начиная с первых суток заболевания. Учитывая, что у многих больных ОКС с подъемом сегмента ST в первые часы ОКС гемодинамика относительно нестабильна, рекомендуется начинать лечение с минимальных доз [33]. В случаях выраженного снижения АД на фоне лечения следует исключить наличие гиповолемии, уменьшить дозу сопутствующих препаратов, а если это не помогает или нежелательно, снизить дозу ингибиторов АПФ. При систолическом АД ниже 100 мм рт. ст. препараты следует временно отменить, а после восстановления АД возобновить прием, уменьшив дозу препарата. В процессе лечения необходимо контролировать содержание креатинина и калия в крови, особенно у больных с нарушениями функции почек [56]. Лечение ингибиторами АПФ, начатое в остром периоде ОИМ, следует продолжать неопределенно долго. Это обеспечивает улучшение прогноза больного не только за счет профилактики прогрессирования ХСН, но и вследствие уменьшения вероятности повторного ОИМ [36, 56].

Опыт использования блокаторов рецепторов ангиотензина II при

ОКС с подъемом ST значительно уступает опыту применения ингибиторов АПФ. По имеющимся данным, при ОКС с подъемом ST, осложнившимся снижением сократительной функции ЛЖ (ФВ менее 40%) и/или признаками сердечной недостаточности, блокаторы рецепторов ангиотензина II производят эффект, сравнимый с таковым ингибиторов АПФ, и применяются в случае непереносимости последних [56].

В последнее десятилетие было доказано, что лечение статинами уменьшает как общую, так и сердечно-сосудистую смертность пациентов с болезнями сердца атеросклеротической этиологии [58]. Тем не менее вопрос о том, могут ли статины, назначенные больным с ОКС, влиять на ближайший прогноз, остается нерешенным.

Показано, что уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при применении статинов оказывается более выраженным, чем можно было бы ожидать от изолированного снижения уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [59]. В дополнение к благоприятному влиянию на показатели липидного спектра (увеличение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижение уровня триглицеридов) статины обладают плеiotропными эффектами (увеличение биодоступности оксида азота (NO), стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительное, антитромботическое, мягкое гипотензивное, антиаритмическое, антиоксидантное и иммуномодулирующее действия, способность повышать эластичность артерий и улучшать функцию эндотелия) [60]. Указанные свойства могут быть особенно полезны при лечении пациентов с ОКС.

Плеiotропное действие статинов при ОКС, как показали A. Link и соавт., развивается в течение первых дней после назначения [61], что создает предпосылки для их успешного применения. Кроме того, пациенты с осложненным

коронарным атеросклерозом представляют группу наиболее высокого сердечно-сосудистого риска, в которой статины, являясь антиатеросклеротическими препаратами, должны быть высокоэффективными.

Течение ОИМ у больных СД 2 типа носит фульминантный характер, а летальность составляет 26% в первые 6 часов и 50% в первые сутки от момента госпитализации, когда в миокарде наблюдаются еще только ишемические изменения, а не некроз, поэтому тактика лечения должна включать инвазивные методы: механическую реваскуляризацию, а в случае ее невозможности в первые 6 часов после начала приступа – проведение тромболитической терапии. Одышку при физической нагрузке у больных СД 2 типа следует расценивать как эквивалент стенокардии, а удушье, по поводу которого больные госпитализируются в блок кардиореанимации, – как признак возможного ОИМ. Учитывая, что при СД 2 типа имеется сочетание поражения проксимального и дистального коронарного русла с диабетической микроангиопатией, уменьшающих коллатеральный кровоток, инфузионное введение нитроглицерина может сопровождаться быстрым положительным эффектом.

У больных с СД 2 типа имеется нарушение реологических свойств крови, поэтому терапия, проводимая низкомолекулярными гепаринами, должна быть более длительной, чем у пациентов с НУО. После развития ОКС пациенты с СД 2 типа должны получать сочетание двух различных антиагрегантов в течение 12 месяцев. Терапия ингибиторами АПФ и статинами общеизвестна и не нуждается в комментариях. А вот назначение неселективного бета-адреноблокатора с альфа-1-адреноблокирующей активностью карведилола более безопасно по сравнению с другими бета-адреноблокаторами в отношении влияния на выраженность гипогликемии. ❁

Карведилол-Тева

Таблетки №30:
6,25, 12,50, 25 мг

Карведилол



Показания к применению:

- Артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами)
- Ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии
- Хроническая сердечная недостаточность II и III функционального класса по классификации NYHA (в составе комбинированной терапии с диуретиками, дигоксинам или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента)

Альфа- и бета-адреноблокатор

- ▶ Помимо гипотензивного и антиангинального действия обладает органопротективным эффектом

РЕКЛАМА

TEVA

Мы делаем здоровье
доступным во всем мире

За дополнительной информацией обращайтесь:
000 «Тева», Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1.
Тел. +7.495.6442234. Факс. +7.495.6442235. www.teva.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Литература

Л.Л. БОЛОТСКАЯ, Ю.И. СУНЦОВ

Использование рекомбинантных человеческих инсулинов у больных сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации

1. IDF Diabetes Atlas. 5-е изд. 2011.
2. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 15–18.
3. Шестакова М.В., Зилов А.В. Выбор оптимальной сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в дебюте заболевания // Consilium medicum. 2010. Т. 12. № 12. С. 5–10.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации) // Сахарный диабет. Спецвыпуск. 2010. С. 9–16.
5. Шестакова М.В. Эпидемиология и алгоритмы лечения сахарного диабета в Российской Федерации // Материалы симпозиума «Шаг навстречу пациенту». Москва, март 2010. С. 2.
6. Майоров А.Ю., Суркова Е.В. Сахарный диабет 2 типа. Руководство для врачей общей практики / Под ред. И.И. Дедова. М., 2008.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа» // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 95–105.
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Изд. 5-е, дополн. М., 2011. 115 с.
9. Brown A., Steel J.M., Duncan C., Duncan A., McBain A.M. An assessment of the adequacy of suspension of insulin in pen injectors // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. № 6. P. 604–608.
10. Jehle P.M., Micheler C., Jehle D.R., Breitig D., Boehm B.O. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens // Lancet. 1999. Vol. 354. № 9190. P. 1604–1607.
11. Kaiser P., Maxeiner S., Weise A., Nolden F., Borck A., Forst T., Pfützner A. Assessment of the mixing efficiency of neutral protamine Hagedorn cartridges // J. Diabetes Sci. Technol. 2010. Vol. 4. № 3. P. 652–657.
12. Thow J.C., Johnson A.B., Fulcher G., Home P.D. Different absorption of isophane (NPH) insulin from subcutaneous and intramuscular sites suggests a need to reassess recommended insulin injection technique // Diabet. Med. 1990. Vol. 7. № 7. P. 600–602.
13. Hänel H., Weise A., Sun W., Pfützner J.W., Thomé N., Pfützner A. Differences in the dose accuracy of insulin pens // J. Diabetes Sci. Technol. 2008. Vol. 2. № 3. P. 478–481.
14. Berger M., Cüppers H.J., Hegner H., Jörgens V., Berchtold P. Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparations // Diabetes Care. 1982. Vol. 5. № 2. P. 77–91.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2008 // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. Suppl. 1. P. S12–S54.
16. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
17. Инструкция по медицинскому применению препаратов Инсуман® Базал ГТ (П № 011994/01 31.05.2010), Инсуман® Рапид ГТ (П № 011995/01 31.05.2010), Хумулин НПХ (П № 013711/01 03.03.2006), Хумулин Регуляр (П № 013712/01 17.03.2006), Ринсулин НПХ (ЛС-001809 27.07.2006), Ринсулин Р (ЛС-001808 28.07.2006).
18. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002 // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. Suppl. 1. P. S1–S147.
19. Grajower M.M., Fraser C.G., Holcombe J.H., Daugherty M.L., Harris W.C., De Felippis M.R., Santiago O.M., Clark N.G. How long should insulin be used once a vial is started? // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 9. P. 2665–2666.

А.С. АМЕТОВ, Ф.Т. АБАЕВА

Влияние вариабельности гликемии на течение сахарного диабета 2 типа и современные возможности ее коррекции

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Bonora E., Calcaterra F., Lombardi S., Bonfante N., Formentini G., Bonadonna R.C., Muggeo M. Plasma glucose levels throughout the day and HbA(1c) interrelationships in type 2 diabetes: implications for treatment and monitoring of metabolic control // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 12. P. 2023–2029.
3. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 1. P. 1–7.
4. Мкртумян А.М. Инсулин – в норме и при патологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблишинг, 2003.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. М.: ФГУ ЭНЦ, 2010.
7. Аметов А.С. Регуляция секреции инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа: роль инкретинов // РМЖ. 2006. Т. 14. № 26. С. 1867–1872.
8. Аметов А.С., Карпова Е.В. Инкретиномиметики – новый этап в лечении сахарного диабета 2-го типа // РМЖ. 2010. Т. 18. № 23. С. 1410–1415.
9. Аметов А.С., Иванова Е.В. Гипогликемия // Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 115–143.
10. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // Lancet. 2006. Vol. 368. № 9548. P. 1696–1705.
11. Holst J.J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 287. № 2. P. E199–E206.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа» // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 98–108.

Т.Ю. ДЕМИДОВА

Выбор пероральных сахароснижающих средств: современный взгляд на проблему

1. Килимчук В. Применение глибенкламида при сахарном диабете 2 типа: объективный взгляд на pro et contra // Здоровье Украины. 2008. № 8. С. 20–21.



Литература

2. Перечень лекарственных средств для оказания медицинской помощи в условиях стационара (стационарный формуляр) // www.rspor.ru/mods/formular/Perechen_stac_formular.pdf.
3. Приказ Минздрава РФ от 23.08.99 № 328 «О рациональном назначении лекарственных средств, правилах выписывания рецептов на них и порядке их отпуска аптечными учреждениями (организациями)».
4. Примерный перечень ВОЗ Основных лекарственных средств. 15-й перечень, март 2007 // www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf.
5. Решетко О.В., Шведова А.М., Герасимов В.Б., Яворский А.Н. Анализ «стоимость-эффективность» лечения различными препаратами глибенкламида больных с сахарным диабетом 2 типа // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005. № 12. С. 136–139.
6. Стандарты медицинской помощи // www.rspor.ru/index.php?mod1=standarts3&mod2=db1.
7. Black C., Donnelly P., McIntyre L., Royle P.L., Shepherd J.P., Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. № 2. P. CD004654.
8. Blicklé J.F. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials // *Diabetes. Metab.* 2006. Vol. 32. № 2. P. 113–120.
9. Bolen S., Feldman L., Vassy J., Wilson L., Yeh H.C., Marinopoulos S., Wiley C., Selvin E., Wilson R., Bass E.B., Brancati F.L. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 147. № 6. P. 386–399.
10. Davis T.M., Parsons R.W., Broadhurst R.J., Hobbs M.S., Jamrozik K. Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic patients. Relationship to diabetes treatment // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21. № 4. P. 637–640.
11. Eurich D.T., McAlister F.A., Blackburn D.F., Majumdar S.R., Tsuyuki R.T., Varney J., Johnson J.A. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review // *BMJ.* 2007. Vol. 335. № 7618. P. 497.
12. Flechtner I., Vaxillaire M., Cavé H., Scharfmann R., Froguel P., Polak M. Diabetes in very young children and mutations in the insulin-secreting cell potassium channel genes: therapeutic consequences // *Endocr. Dev.* 2007. № 12. P. 86–98.
13. Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C., Goldsmith C.H., Clase C.M. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 2. P. 389–394.
14. Golley A. Metformin and body weight // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2008. Vol. 32. № 1. P. 61–72.
15. Homko C.J., Sivan E., Reece A.E. Is there a role for oral antihyperglycemics in gestational diabetes and type 2 diabetes during pregnancy? // *Treat. Endocrinol.* 2004. Vol. 3. № 3. P. 133–139.
16. Kahler K.H., Rajan M., Rhoads G.G., Safford M.M., Demissie K., Lu S.E., Pogach L.M. Impact of oral antihyperglycemic therapy on all-cause mortality among patients with diabetes in the Veterans Health Administration // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 7. P. 1689–1693.
17. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., Herman W.H., Holman R.R., Jones N.P., Kravitz B.G., Lachin J.M., O'Neill M.C., Zinman B., Viberti G. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 23. P. 2427–2443.
18. Krentz A.J. Comparative safety of newer oral antidiabetic drugs // *Expert. Opin. Drug. Saf.* 2006. Vol. 5. № 6. P. 827–834.
19. Lincoff A.M., Wolski K., Nicholls S.J., Nissen S.E. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials // *JAMA.* 2007. Vol. 298. № 10. P. 1180–1188.
20. Singh S., Loke Y.K., Furberg C.D. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 8. P. 2148–2153.
21. Malaisse W.J. Gliquidone contributes to improvement of type 2 diabetes mellitus management: a review of pharmacokinetic and clinical trial data // *Drugs. R. D.* 2006. Vol. 7. № 6. P. 331–337.
22. Massi-Benedetti M. Glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a review of the worldwide therapeutic experience // *Clin. Ther.* 2003. Vol. 25. № 3. P. 799–816.
23. Meier J.J., Deifuss S., Klamann A., Launhardt V., Schmiegel W.H., Nauck M.A. Plasma glucose at hospital admission and previous metabolic control determine myocardial infarct size and survival in patients with and without type 2 diabetes: the Langendreer Myocardial Infarction and Blood Glucose in Diabetic Patients Assessment (LAMBDA) // *Diabetes. Care.* 2005. Vol. 28. № 10. P. 2551–2553.
24. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones // *Diabetologia.* 2008. Vol. 51. № 1. P. 8–11.
25. Saenz A., Fernandez-Esteban I., Mataix A., Ausejo M., Roque M., Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 20. № 3. P. CD002966.
26. Salpeter S., Greyber E., Pasternak G., Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 25. № 1. P. CD002967.
27. Schwartz A.V., Sellmeyer D.E., Vittinghoff E., Palermo L., Lecka-Czernik B., Feingold K.R., Strotmeyer E.S., Resnick H.E., Carbone L., Beamer B.A., Park S.W., Lane N.E., Harris T.B., Cummings S.R. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 9. P. 3349–3354.
28. Shimabukuro M., Higa N., Takasu N. Comparison of the antioxidant and vascular effects of gliclazide and glibenclamide in type 2 diabetic patients: a randomized crossover study // *J. Diabetes Complications.* 2006. Vol. 20. № 3. P. 179–183.
29. Stephan D., Winkler M., Kuhner P., Russ U., Quast U. Selectivity of repaglinide and glibenclamide for the pancreatic over the cardiovascular K(ATP) channels // *Diabetologia.* 2006. Vol. 49. № 9. P. 2039–2048.
30. Van de Laar F.A., Lucassen P.L., Akkermans R.P., van de Lisdonk E.H., Rutten G.E., van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 18. № 2. P. CD003639.
31. Van De Koppel S., Choe H.M., Sweet B.V. Managed care perspective on three new agents for type 2 diabetes // *J. Manag. Care Pharm.* 2008. Vol. 14. № 4. P. 363–380.
32. Wulfel M.G., Kooy A., de Zeeuw D., Stehouwer C.D., Gansevoort R.T. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *J. Intern. Med.* 2004. Vol. 256. № 1. P. 1–14.

О.В. КОНДРАШКИНА, Е.А. ЕРМАЧЕК, И.И. ЗАХАРЬЯН
Мужской гипогонадизм в практике эндокринолога

1. Levine A.S., Giraudo S.Q., Kotz C.M., Billington C.J. Neuropeptides: regulators of energy-, stress- and “reward”-induced feeding // *Int. J. Obes.* 2000. Vol. 24. Suppl. 1. P. S6.



Литература

2. *Laaksonen D.E., Lakka H.M., Niskanen L.K., Kaplan G.A., Salonen J.T., Lakka T.A.* Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study // *Am. J. Epidemiol.* 2002. Vol. 156. № 11. P. 1070–1077.
3. *Калинченко С.Ю.* Ожирение и нарушения репродуктивной функции у мужчин // *Ожирение / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко.* М.: МИА, 2004. С. 185–216.
4. *Tsai E.C., Boyko E.J., Leonetti D.L., Fujimoto W.Y.* Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000. Vol. 24. № 4. P. 485–491.
5. *Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O., Horton E.S., McKinlay J.B.* Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. № 4. P. 490–494.
6. *Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J., Balkau B., Borch-Johnsen K., Pyorala K.; DECODE Study Group.* Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. № 10. P. 1066–1076.
7. *Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В.* Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением // *Ожирение и метаболизм.* 2009. № 3. С. 39–42.
10. *Kempler P.* Autonomic neuropathy a marker of cardiovascular risk // *Br. Diabetes Vasc. Dis.* 2003. Vol. 3. P. 84–90.
11. *Анциферов М.Б., Волковой А.К.* Диагностика и лечение диабетической дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом в амбулаторной практике // *РМЖ. Эндокринология.* 2008. Т. 16. № 15. С. 994–999.
12. *Schreeb K.H., Freudenthaler S., Vormfelde S.V., Gundert-Remy U., Gleiter C.H.* Comparative bioavailability of two vitamin B₁ preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 52. № 4. P. 319–320.
13. *Stirban A., Negrean M., Stratmann B., Gawlowski T., Horstmann T., Götting C., Kleesiek K., Mueller-Roesel M., Koschinsky T., Uribarri J., Vlassara H., Tschoepe D.* Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 9. P. 2064–2071.
14. *Jermendy G.* The effectiveness of Milgamma in treatment of diabetic polyneuropathy // *Medicuc Universalis.* 1995. Vol. 15. P. 217–220.
15. *Neuropathies. Nerve dysfunction of diabetic and other origin / Ed. by P. Kempler.* Springer, 1996. P. 147–149.
16. *Аметов А.С., Солуянова Т.Н.* Применение Мильгаммы композитум в лечении поздних осложнений сахарного диабета // *РМЖ.* 2009. Т. 17. № 10. С. 687–691.
17. *Schmidt J.* Wirksamkeit von Benfotiamin bei diabetischer Neuropathie. Breite Anwendungsbeobachtung unterstreicht Praxisbenefit // *Kassenarzt.* 2002. Vol. 14/15. P. 40–43.
18. *Шилов А.М., Авиалумов А.Ш.* Мильгамма и Мильгамма композитум в лечении диабетической полинейропатии // *Фарматека.* 2009. № 20. С. 56–61.
19. *Воробьев С.В., Кириченко Д.А., Караханян К.С., Паленый А.И.* Диагностика и лечение вегетативной дисфункции у больных с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена // *Лечащий врач.* 2009. № 1. С. 64–66.
20. *Thornalley P.J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H., Rabbani N., Antonysunil A., Larkin J., Ahmed A., Rayman G., Bodmer C.W.* High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease // *Diabetologia.* 2007. Vol. 50. № 10. P. 2164–2170.

С.В. КАКОРИН, К.Н. АБЛИНА, А.М. МКРТУМЯН **Нейротропная терапия диабетической автономной кардионейропатии**

1. *Майоров А.Ю.* 71-й Ежегодный конгресс Американской диабетической ассоциации (ADA), 24–28 июня 2011 г., Сан-Диего // *Сахарный диабет.* 2011. № 3. С. 120–121.
2. *Дедов И.И.* Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) // *Сахарный диабет.* 2010. № 3. С. 6–13.
3. *Шашкова Л.С., Какорин С.В.* Взаимосвязь диабетической кардиоваскулярной вегетативной нейропатии и дистальной сенсомоторной нейропатии у больных сахарным диабетом типа 2 // *XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство».* Сборник материалов конгресса (тезисы докладов). Москва, 14–18 апреля 2008. С. 367.
4. *Балаболкин М.И.* Сахарный диабет. М.: Медицина, 1994. Гл. 5. С. 224–236.
5. *Yorek M.A., Dunlap J.A., Ginsberg B.H.* Myo-Inositol metabolism in 41A3 neuroblastoma cells: effects of high glucose and sorbitol levels // *J. Neurochem.* 1987. Vol. 48. № 1. P. 53–61.
6. *Акарачкова Е.С.* Мильгамма композитум в терапии невропатической боли // *Фарматека.* 2009. № 15. С. 79–82.
7. *Мкртумян А.М., Подачина С.В.* Мильгамма композитум – препарат выбора в лечении диабетической нейропатии // *РМЖ.* 2008. Т. 16. № 28. С. 1887–1891.
8. *Дедов И.И.* Болезни органов эндокринной системы. М.: Медицина, 2000. С. 151–152.
9. *Оганов Р.Г., Александров А.А.* Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study // *РМЖ.* 2002. Т. 10. № 11. С. 486–491.

Е.И. КРАСИЛЬНИКОВА, О.К. ХМЕЛЬНИЦКИЙ, О.В. МАМОНТОВ, А.Ю. БАБЕНКО **Влияние терапии препаратом альфа-липоевой кислоты на показатели вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 типа**

1. *Vinik A.I., Strotmeyer E.S., Nakave A.A., Patel C.V.* Diabetic neuropathy in older adults // *Clin. Geriatr. Med.* 2008. Vol. 24. № 3. P. 407–435.
2. *Vinik A.I., Ziegler D.* Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // *Circulation.* 2007. Vol. 115. № 3. P. 387–397.
3. *Ziegler D., Laux G., Dannehl K., Spüler M., Mühlhagen H., Mayer P., Gries F.A.* Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses // *Diabet. Med.* 1992. Vol. 9. № 2. P. 166–175.



Литература

4. Valensi P, Pariès J, Attali J.R.; French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications – the French multicenter study // *Metabolism*. 2003. Vol. 52. № 7. P. 815–820.
5. Mogensen U.M., Jensen T, Køber L., Kelbæk H., Mathiesen A.S., Dixen U., Rossing P, Hilsted J., Kofoed K.F. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Subclinical Cardiovascular Disease in Normoalbuminuric Type 1 Diabetic Patients // *Diabetes*. 2012. Apr 12. [Epub ahead of print].
6. Li X., Ren H., Wang Y.Z., Liu Y.J., Yang X.P., Liu J.Q., Xu Z.R. Association of a high ankle brachial index with microvascular diseases of diabetes // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2012. Vol. 92. № 4. P. 236–239.
7. Liu X.Y., Dai M., Zheng J., Zhang C.Y., Li K.L., Gao Y.L., Li X.Y., Tang Y.Y., Qian D.J., Wang R.X. Evaluation of left ventricular function and twist in patients with diabetic cardiovascular autonomic neuropathy by speckle tracking imaging // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2012. Vol. 40. № 2. P. 147–152.
8. Maple-Brown L.J., Cunningham J, Zinman B., Mamakeesick M., Harris S.B., Connelly P.W., Shaw J, O'Dea K., Hanley A.J. Cardiovascular disease risk profile and microvascular complications of diabetes: comparison of Indigenous cohorts with diabetes in Australia and Canada // *Cardiovasc. Diabetol*. 2012. Vol. 11. P. 30.
9. Raman R., Gupta A., Krishna S., Kulothungan V., Sharma T. Prevalence and risk factors for diabetic microvascular complications in newly diagnosed type II diabetes mellitus. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology And Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 27) // *J. Diabetes Complications*. 2012. Mar 23. [Epub ahead of print].
10. Oakley I., Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: review of the literature // *AANA J*. 2011. Vol. 79. № 6. P. 473–479.
11. Suarez G.A., Clark V.M., Norell J.E., Kottke T.E., Callahan M.J., O'Brien P.C., Low P.A., Dyck P.J. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005. Vol. 76. № 2. P. 240–245.
12. Soedamah-Muthu S.S., Chaturvedi N., Witte D.R., Stevens L.K., Porta M., Fuller J.H.; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS) // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 7. P. 1360–1366.
13. Walk D., Wendelschafer-Crabb G., Davey C., Kennedy W.R. Concordance between epidermal nerve fiber density and sensory examination in patients with symptoms of idiopathic small fiber neuropathy // *J. Neurol. Sci*. 2007. Vol. 255. № 1–2. P. 23–26.
14. Wendelschafer-Crabb G., Kennedy W.R., Walk D. Morphological features of nerves in skin biopsies // *J. Neurol. Sci*. 2006. Vol. 242. № 1–2. P. 15–21.
15. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J., Hermann R., Kozlova N., Litchy W.J., Low P.A., Nehrlich D., Novosadova M., O'Brien P.C., Reljanovic M., Samigullin R., Schuette K., Stokov I., Tritschler H.J., Wessel K., Yakhno N., Ziegler D.; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
16. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 512 с.
17. Ziegler D., Zentai C.P., Perz S., Rathmann W., Haastert B., Döring A., Meisinger C.; KORA Study Group. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 3. P. 556–561.
18. Vinik A., Ullal J., Parson H.K., Casellini C.M. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab*. 2006. Vol. 2. № 5. P. 269–281.
19. Shotton H.R., Clarke S., Lincoln J. The effectiveness of treatments of diabetic autonomic neuropathy is not the same in autonomic nerves supplying different organs // *Diabetes*. 2003. Vol. 52. № 1. P. 157–164.
20. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications // *Ann. Intern. Med*. 1980. Vol. 92. № 2. Pt. 2. P. 308–311.
21. Wolthuis R.A., LeBlanc A., Carpentier W.A., Bergman S.A. Jr. Response of local vascular volumes to lower body negative pressure stress // *Aviat. Space Environ. Med*. 1975. Vol. 46. № 5. P. 697–702.

С.В. НЕДОГОДА

Почему можно применять Лодоз у пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома?

1. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9496. P. 1545–1553.
2. Beevers D.G. The end of beta blockers for uncomplicated hypertension? // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9496. P. 1510–1512.
3. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небуеридзе Д.В. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 4. С. 90–98.
4. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Методическое письмо МЗ РФ. М., 2004.
5. Benetos A., Consoli S., Safavian A., Dubanchet A., Safar M. Efficacy, safety, and effects on quality of life of bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine in elderly patients with systolic hypertension // *Am. Heart J*. 2000. Vol. 140. № 4. P. E11.
6. Neutel J.M., Rolf C.N., Valentine S.N., Li J., Lucas C., Marmorstein B.L. Low-dose combination therapy as first line treatment of mild to moderate hypertension: the efficacy and safety of bisoprolol/6.25 HCTZ versus amlodipine, enalapril and placebo // *Cardiovasc. Rev. Rep*. 1996. Vol. 17. P. 33–45.
7. Page I.H. Pathogenesis of arterial hypertension // *JAMA*. 1949. Vol. 140. № 5. P. 451–458.
8. Prisant L.M., Weir M.R., Papademetriou V., Weber M.A., Adegbile I.A., Alemayehu D., Lefkowitz M.P., Carr A.A. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment // *Am. Heart J*. 1995. Vol. 130. № 2. P. 359–366.
9. DeQuattro U., Weir M.R. Bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide 6.25mg. A new low-dose option for first-line antihypertensive therapy // *Adv. Ther*. 1993. Vol. 10. № 5. P. 197–206.
10. Frishman W.H., Bryzinski B.S., Coulson L.R., DeQuattro V.L.,



Литература

- Vlachakis N.D., Mroczek W.J., Dukart G., Goldberg J.D., Alemayehu D., Koury K. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide // Arch. Intern. Med. 1994. Vol. 154. № 13. P. 1461–1468.
11. Frishman W.H., Burris J.F., Mroczek W.J., Weir M.R., Alemayehu D., Simon J.S., Chen S.Y., Bryzinski B.S. First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension // J. Clin. Pharmacol. 1995. Vol. 35. № 2. P. 182–188.
 12. Lewin A.J., Lueg M.C., Targum S., Cardenas P. A clinical trial evaluating the 24-hour effects of bisoprolol/hydrochlorothiazide 5 mg/6.25 mg combination in patients with mild to moderate hypertension // Clin. Cardiol. 1993. Vol. 16. № 10. P. 732–736.
 13. Mayaudon H., Chanudet X., Janin G., Madonna O. Comparison of the efficacy of enalapril + hydrochlorothiazide and captopril + hydrochlorothiazide combinations in mild-to-moderate arterial hypertension by ambulatory measurement of blood pressure // Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). 1995. Vol. 44. № 5. P. 235–241.
 14. Knoll AG, Report MPF/H9503.
 15. Lang H. The results of a large multicentre study comparing low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide with the monocomponents // J. Hum. Hypertens. 1991. Vol. 5. Suppl. 2. P. 73–76.
 16. Mancia G., Grassi G. Antihypertensive effects of combined lisinopril and hydrochlorothiazide in elderly patients with systolic or systolic hypertension: results of a multicenter trial // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1997. Vol. 30. № 5. P. 548–553.
 17. CGP 63170. Ciba-Geigy Corporation, 1997.
 18. De Leeuw P.W., Notter T., Zilles P. Comparison of different fixed antihypertensive combination drugs: a double-blind, placebo-controlled parallel group study // J. Hypertens. 1997. Vol. 15. № 1. P. 87–91.
 19. Castaigne A., Chalmers J., Morgan T., Chastang C., Feldmann L., Guez D. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2 MG/indapamide 0.625 MG combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild to moderate hypertension // Clin. Exp. Hypertens. 1999. Vol. 21. № 7. P. 1097–1110.
 20. Sharma A.M., Pischon T., Hardt S., Kunz I., Luft F.C. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis // Hypertension. 2001. Vol. 37. № 2. P. 250–254.
 21. Prisant L.M., Neutel J.M., Papademetriou V., DeQuattro V., Hall W.D., Weir M.R. Low-dose combination treatment for hypertension versus single-drug treatment-bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine, enalapril, and placebo: combined analysis of comparative studies // Am. J. Ther. 1998. Vol. 5. № 5. P. 313–321.
 22. Benetos A., Adamopoulos C., Argyriadis P., Bean K., Consoli S., Safar M. Clinical results with bisoprolol 2.5 mg/hydrochlorothiazide 6.25 mg combination in systolic hypertension in the elderly // J. Hypertens. Suppl. 2002. Vol. 20. № 1. P. S21–S25.
 23. Cruickshank J.M. The clinical importance of cardioselectivity and lipophilicity in beta blockers // Am. Heart J. 1980. Vol. 100. № 2. P. 160–178.
 24. Jounela A.J., Lilja M., Lumme J., Mörlin C., Hoyem A., Wessel-Aas T., Borrild N.J. Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effects // Blood Press. 1994. Vol. 3. № 4. P. 231–235.
 25. Zillich A.J., Garg J., Basu S., Bakris G.L., Carter B.L. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review // Hypertension. 2006. Vol. 48. № 2. P. 219–224.
- С.В. КАКОРИН, Л.Б. КРУГЛЫЙ, А.М. МКРТУМЯН**
Лечение острого коронарного синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа
1. Сыркин А.Л., Новикова Н.А., Терехин С.А. Острый коронарный синдром. М.: МИА, 2010. 458 с.
 2. Мазур Н.А., Швец О.В. Острый коронарный синдром. М., 2000. 36 с.
 3. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. № 4. P. 229–234.
 4. Miettinen H., Lehto S., Salomaa V., Mähönen M., Niemelä M., Haffner S.M., Pyörälä K., Tuomilehto J. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. № 1. P. 69–75.
 5. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., Rouleau J.L., Rutherford J.D., Cole T.G., Brown L., Warnica J.W., Arnold J.M., Wun C.C., Davis B.R., Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. № 4. P. 1001–1009.
 6. Malmberg K., Rydén L., Efendic S., Herlitz J., Nicol P., Waldenström A., Wedel H., Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year // J. Am. Coll. Cardiol. 1995. Vol. 26. № 1. P. 57–65.
 7. Malmberg K., Rydén L., Hamsten A., Herlitz J., Waldenström A., Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction // Eur. Heart J. 1996. Vol. 17. № 9. P. 1337–1344.
 8. Malmberg K., Rydén L., Wedel H., Birkeland K., Bootsma A., Dickstein K., Efendic S., Fisher M., Hamsten A., Herlitz J., Hildebrandt P., MacLeod K., Laakso M., Torp-Pedersen C., Waldenström A.; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. № 7. P. 650–661.
 9. Gustafsson I., Malmberg K., Rydén L., Wedel H., Birkeland K., Bootsma A., Dickstein K., Efendic S., Fisher M., Hamsten A., Herlitz J., Hildebrandt P.R., MacLeod K., Laakso M., Torp-Pedersen C.T., Waldenström A.; DIGAMI-2 investigatorerne. Metabolic control by means of insulin in patients with type 2 diabetes and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity – secondary publication // Ugeskr. Laeger. 2006. Vol. 168. № 6. P. 581–584.
 10. Nguchu H.K., Joshi M.D., Otieno C.F. Acute coronary syndromes amongst type 2 diabetics with ischaemic electrocardiograms presenting to accident and emergency department of a Kenyan tertiary institution // East Afr. Med. J. 2009. Vol. 86. № 10. P. 463–468.
 11. Cubbon R.M., Abbas A., Wheatcroft S.B., Kilcullen N., Das R., Morrell C., Barth J.H., Kearney M.T., Hall A.S.; EMMACE-2 investigators. Diabetes mellitus and mortality after acute coronary syndrome as a first or recurrent cardiovascular event // PLoS One. 2008. Vol. 3. № 10. P. e3483.



Литература

12. *Какорин С.В., Шашкова Л.С., Мкртумян А.М.* Исход острого коронарного синдрома и осложнения острого инфаркта миокарда при нарушениях углеводного обмена // *Сердце*. 2012. № 1. С. 5–8.
13. *Какорин С.В., Карамышев Д.В., Ильина Т.О.* Сравнительный анализ осложнений у пациентов, умерших от острого инфаркта миокарда, с сахарным диабетом 2 типа и нормальным углеводным обменом // Тезисы IV Всероссийской конференции «Неотложная кардиология – 2011». Москва, 24–25 ноября 2011 г. С. 62.
14. *Эрлих А.Д., Грацианский Н.А., участники регистра РЕКОРД.* Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом. Данные регистра РЕКОРД // *Кардиология*. 2011. № 11. С. 16–21.
15. *McGuire D.K., Emanuelsson H., Granger C.B., Magnus Ohman E., Moliterno D.J., White H.D., Ardissino D., Box J.W., Califf R.M., Topol E.J.* Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO IIb study. GUSTO IIb Investigators // *Eur. Heart J.* 2000. Vol. 21. № 21. P. 1750–1758.
16. *Какорин С.В., Карамышев Д.В., Ильина Т.О.* Досуточная летальность от острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа // Тезисы IV Всероссийской конференции «Неотложная кардиология – 2011». Москва, 24–25 ноября 2011 г. С. 37.
17. *Круглый Л.Б., Какорин С.В., Бочков П.А.* Исход острого коронарного синдрома у больных с нарушением углеводного обмена // Тезисы XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 23–27 апреля 2012 г. С. 126.
18. *Круглый Л.Б., Какорин С.В., Бочков П.А.* Распределение по половому признаку больных с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, имеющих нарушение углеводного обмена // Тезисы XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 23–27 апреля 2012 г. С. 126.
19. *Аверкова И.А., Какорин С.В., Аблина К.Н.* Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом типа 2 и острым коронарным синдромом // Тезисы XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 23–27 апреля 2012 г. С. 12.
20. *Аверкова И.А., Какорин С.В., Аблина К.Н.* Выраженность хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 с постинфарктным кардиосклерозом и повторным инфарктом миокарда // Тезисы XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 23–27 апреля 2012 г. С. 12.
21. *Бочков П.А., Какорин С.В., Круглый Л.Б.* Хроническая аневризма сердца у больных с нарушением углеводного обмена // Тезисы XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 23–27 апреля 2012 г. С. 44.
22. *Бочков П.А., Какорин С.В., Круглый Л.Б.* Встречаемость хронической аневризмы сердца у больных с нарушением углеводного обмена в зависимости от возраста и пола // Тезисы XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 23–27 апреля 2012 г. С. 44.
23. *Lüscher T.F., Creager M.A., Beckman J.A., Cosentino F.* Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II // *Circulation*. 2003. Vol. 108. № 13. P. 1655–1661.
24. *Brogan G.X. Jr., Peterson E.D., Mulgund J., Bhatt D.L., Ohman E.M., Gibler W.B., Pollack C.V. Jr., Farkouh M.E., Roe M.T.* Treatment disparities in the care of patients with and without diabetes presenting with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 1. P. 9–14.
25. *Недосугова Л.В.* Глибенкламид – профиль эффективности и безопасности // *Сахарный диабет*. 2011. № 3. С. 85–90.
26. *Аблина К.Н., Какорин С.В., Аверкова И.А.* Отек легких у больных с ишемической болезнью сердца с нарушением углеводного обмена // Тезисы XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 23–27 апреля 2012 г. С. 11.
27. *McCallum R.W., Fisher M.* DIGAMI 2 – disappointment but not despair // *Pract. Diab. Int.* 2004. Vol. 21. № 9. P. 321–322.
28. *Tu J.V.* A Cluster Randomized Trial of Public Report Cards for Improving the Quality of Cardiac Care: Results from the Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team's (CCORT) Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment (EFFEKT). AHA Scientific Sessions. 2009. Nov 14–18 // www.cardiosource.org/news-media/meeting-coverage/aha/aha-2009.aspx.
29. *Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 40. № 7. P. 1366–1374.
30. *Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al.* ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. № 7. P. e1–e157.
31. *Оганов Р.Г., Фомина И.Г.* Болезни сердца. Руководство для врачей. М.: Литтерра, 2006. 1344 с.
32. *Rentrop K.P.* Thrombi in acute coronary syndromes: revisited and revised // *Circulation*. 2000. Vol. 101. № 13. P. 1619–1626.
33. *O'Connor R.E., Brady W., Brooks S.C., Diercks D., Egan J., Ghaemmaghmi C., Menon V., O'Neil B.J., Travers A.H., Yannopoulos D.* Part 10: acute coronary syndromes: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care // *Circulation*. 2010. Vol. 122. № 18. Suppl. 3. P. S787–S817.
34. *Mehta S.R., Boden W.E., Eikelboom J.W., Flather M., Steg P.G., Avezum A., Afzal R., Piegas L.S., Faxon D.P., Widimsky P., Budaj A., Chrolavicius S., Rupprecht H.J., Jolly S., Granger C.B., Fox K.A., Bassand J.P., Yusuf S.; OASIS 5 and 6 Investigators.* Antithrombotic therapy with fondaparinux in relation to interventional management strategy in patients with ST- and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an individual patient-level combined analysis of the Fifth and Sixth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS 5 and 6) randomized trials // *Circulation*. 2008. Vol. 118. № 20. P. 2038–2046.
35. *Cayla G., Silvain J., O'Connor S.A., Collet J.P., Montalescot G.* Current antiplatelet options for NSTEMI-ACS patients // *QJM*. 2012. Apr. 28. [Epub ahead of print].
36. *Bauer T., Zahn R.* Modern treatment in acute coronary syndrome // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2012. Vol. 137. № 14. P. 722–725.



Литература

37. Kuliczowski W., Gąsior M., Pres D., Kaczmarski J., Greif M., Laszewska A., Szewczyk M., Hawranek M., Tajstra M., Zegleń S., Poloński L., Serebruany V. Effect of glycemic control on response to antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus and ST-segment elevation myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 2012. Apr. 30. [Epub ahead of print].
38. Kessler C., Thomas K., Kao J. Antiplatelet therapy for secondary prevention of acute coronary syndrome, transient ischemic attack, and noncardioembolic stroke in an era of cost containment // *J. Investig. Med.* 2012. Vol. 60. № 5. P. 792–800.
39. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H., Murphy S.A., Ruda M., Sadowski Z., Budaj A., López-Sendón J.L., Guneri S., Jiang F., White H.D., Fox K.A., Braunwald E.; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 14. P. 1477–1488.
40. Curylo A., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D., Grodecki J., Drożdż R., Naskalski J. Nadroparin calcium in the treatment of acute myocardial infarction // *Med. Sci. Monit.* 1997. Vol. 3. № 5. P. CR700–703.
41. Jiménez D., Yusen R.D., Ramacciotti E. Apixaban: an oral direct factor-xa inhibitor // *Adv. Ther.* 2012. Vol. 29. № 3. P. 187–201.
42. Rivaroxaban (Xarelto) for acute coronary syndrome // *Med. Lett. Drugs Ther.* 2011. Vol. 53. № 1379–1380. P. 97.
43. Gheno G., Cinetto L., Savarino C., Vellar S., Carraro M., Randon M. Variations of serum potassium level and risk of hyperkalemia in patients receiving low-molecular-weight heparin // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003. Vol. 59. № 5–6. P. 373–377.
44. Théroux P., Welsh R.C. Meta-analysis of randomized trials comparing enoxaparin versus unfractionated heparin as adjunctive therapy to fibrinolysis in ST-elevation acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 2003. Vol. 91. № 7. P. 860–864.
45. Eikelboom J.W., Quinlan D.J., Mehta S.R., Turpie A.G., Menown I.B., Yusuf S. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials // *Circulation.* 2005. Vol. 112. № 25. P. 3855–3867.
46. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee // *Circulation.* 2008. Vol. 117. № 2. P. 296–329.
47. De Valk H.W., Banga J.D., Wester J.W., Brouwer C.B., van Hessen M.W., Meuwissen O.J., Hart H.C., Sixma J.J., Nieuwenhuis H.K. Comparing subcutaneous danaparoid with intravenous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism. A randomized controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 123. № 1. P. 1–9.
48. Condorelli M., Chiariello M., Dagianti A., Penco M., Dalla Volta S., Pengo V., Schivazappa L., Mattioli G., Mattioli A.V., Brusoni B. et al. IPO-V2: a prospective, multicenter, randomized, comparative clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents in the first year after acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994. Vol. 23. № 1. P. 27–34.
49. Exaire J.E., Butman S.M., Ebrahimi R., Kleiman N.S., Harrington R.A., Schweiger M.J., Bittl J.A., Wolski K., Topol E.J., Lincoff A.M.; REPLACE-2 Investigators. Provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade in a randomized investigation of bivalirudin versus heparin plus planned glycoprotein IIb/IIIa inhibition during percutaneous coronary intervention: predictors and outcome in the Randomized Evaluation in Percutaneous coronary intervention Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE)-2 trial // *Am. Heart J.* 2006. Vol. 152. № 1. P. 157–163.
50. Stone G.W., White H.D., Ohman E.M., Bertrand M.E., Lincoff A.M., McLaurin B.T., Cox D.A., Pocock S.J., Ware J.H., Feit F., Colombo A., Manoukian S.V., Lansky A.J., Mehran R., Moses J.W.; Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial // *Lancet.* 2007. Vol. 369. № 9565. P. 907–919.
51. Васильева Е.Ю., Воробьева И.И. Прямые антикоагулянты в кардиологии // *PMЖ.* 2010. № 22. С. 1379–1383.
52. Всероссийские рекомендации по лечению ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. 2006. С. 184–193, 196–201, 211–213.
53. Yang X.S., Coupez R., Ector H., Kesteloot H., De Geest H. Effects of betaxolol on heart rate in patients with a recent transmural myocardial infarction // *Acta Cardiol.* 1987. Vol. 42. № 4. P. 273–286.
54. Yang X.S. Double-blind study of betaxolol in patients with acute myocardial infarction // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 1985. Vol. 24. № 12. P. 712–714, 767.
55. Latfullin I.A., Ishmurzin G.P. Autonomic nervous system function and effects of beta-adrenoblockers on heart rhythm variability in patients with myocardial infarction // *Klin. Med. (Mosk.).* 2002. Vol. 80. № 9. P. 22–27.
56. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. М., 2007. 146 с.
57. Al-Zakwani I., Sulaiman K., Al Za'abi M., Panduranga P., Al-Habib K., Asaad N., AlMotarreb A., Hersi A., Al Faleh H., Al Saif S., Almahmeed W., Amin H., Alsheikh-Ali A., Al Lawati J., Al Suwaidi J. Impact of evidence-based cardiac medications on short and long-term mortality in 7,567 acute coronary syndrome patients in the Gulf RACE-II registry // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2012. May 8. [Epub ahead of print].
58. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R., Simes R.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet.* 2005. Vol. 366. № 9493. P. 1267–1278.
59. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins // *Circulation.* 2004. Vol. 109. № 23. Suppl. 1. P. III39–III43.
60. Heeschen C., Hamm C.W., Laufs U., Snapinn S., Böhm M., White H.D.; Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes // *Circulation.* 2002. Vol. 105. № 12. P. 1446–1452.
61. Link A., Ayadhi T., Böhm M., Nickenig G. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. № 24. P. 2945–2955.

Заболевания щитовидной железы. Руководство для врачей

Руководство посвящено рассмотрению актуальных вопросов тиреологии.



В книге представлены анатомо-топографические и патофизиологические особенности развития и становления функциональной активности щитовидной железы. Подробно освещены вопросы патогенеза и особенностей клинического течения заболеваний щитовидной железы, в том числе при беременности. Представлены неотложные состояния при тиреодной патологии и даны рекомендации по проведению оптимальных методов лечения.

Авторский состав:

Мкртумян Ашот Мусаелович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет».

Подачина Светлана Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет».

Петунина Нина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».

Уже в продаже

ЦЕНА 250 руб.

БОНВИВА — мощная защита от постменопаузального остеопороза



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



Программа
ОСТЕОПОРОЗУ—НЕТ!

www.osteoporozu.net

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА (В СОКРАЩЕНИИ)

БОНВИВА® (ибандроновая кислота).
Регистрационный номер: ЛС-001348
Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг.
Регистрационный номер: ЛС-001108/08
Лекарственная форма. Раствор для внутривенного введения по 3 мг/3мл в шприц-тюбик.
Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат.
Показания. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения перелома.
Способ применения и дозы. Таблетированная форма: внутрь, 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц за 60 мин до первого приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств и пищевых добавок (включая кальций). Таблетки следует проглатывать

целиком, заливая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема Бонвивы®. **Раствор для в/в введения:** 3 мг внутривенно болюсно (в течение 15-30 секунд) 1 раз в 3 месяца.
Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. При внутривенном введении возможно кратковременное понижение уровня кальция в крови. При применении таблетированной формы не отмечено увеличения частоты нежелательных явлений со стороны верхних отделов органов пищеварения у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении симптомов возможного поражения пищевода следует прекратить прием Бонвивы® и обратиться к врачу.
Особые указания - до начала применения препарата Бонвива® следует скорректировать гипокальцемию.

Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D. При применении **таблетированной формы:** следует проявлять осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом Бонвива®. Коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется. При применении **раствора для в/в введения:** Бонвива® несовместима с кальцийсодержащими и другими растворами для в/в введения. Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. Перед каждой инъекцией препарата следует определять креатинин сыворотки крови. У пациентов, принимавших бисфосфонаты, имели место случаи остеонекроза челюсти.
Противопоказания. Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. Гипокальцемию. Беременность и период

кормления грудью. Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).
Только для таблетированной формы: поражение пищевода, приводящее к задержке его опорожнения. Неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин. Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы Lapp или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
Условия отпуска из аптек. По рецепту.
Форма выпуска. Таблетированная форма: 1 или 3 таблетки в блистер. В/в форма: 1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций.

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

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

Дата выхода рекламы: март 2012

Бонвива®
ибандроновая кислота

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

